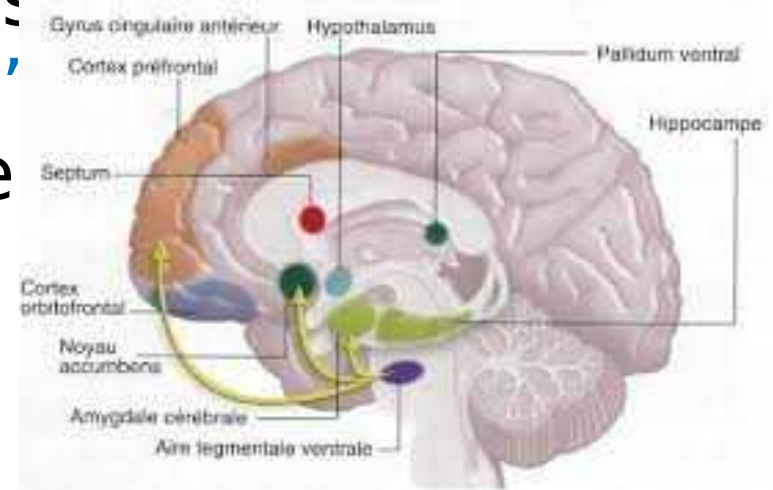


Evaluation du potentiel addictif d'une substance psychoactive chez l'homme

Elise PAPE
DESC Pharmacologie clinique et
évaluation des thérapeutiques
Nantes 2015

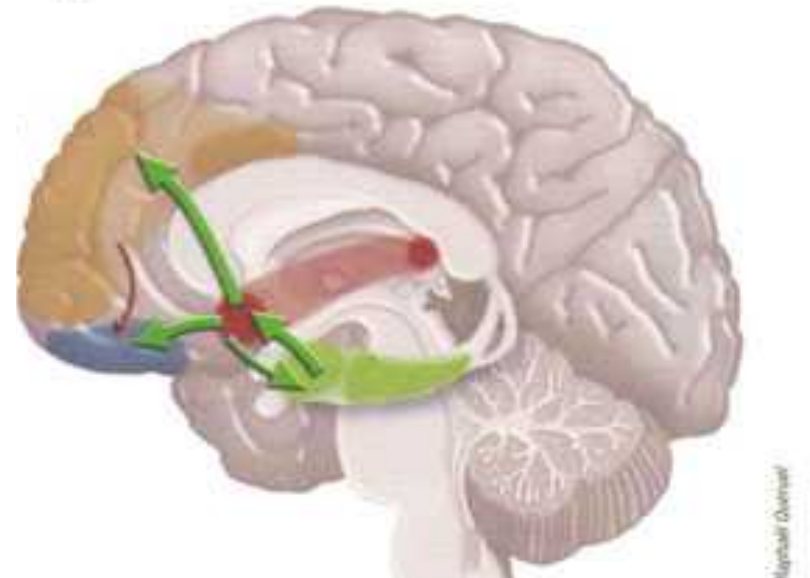
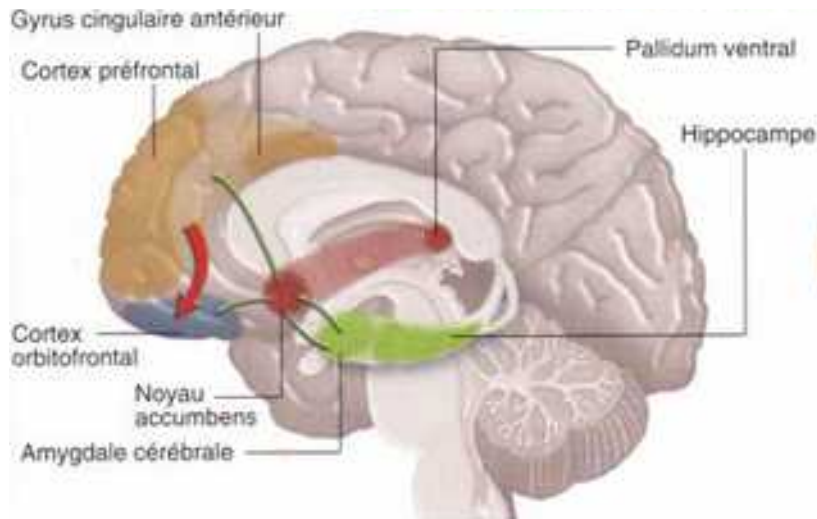
Le système de récompense

- Circuit **dopaminergique mésolimbique** +++
- **Noyau accumbens + aire tegmentale ventrale**
 - ATV riche en neurones **Dopaminergiques** ☾ projections Noyau accumbens
- Comportement avec conséquence positive
 - ☾ **DA libérée** ☾ **signal d'augmentation de la probabilité de le renouveler**



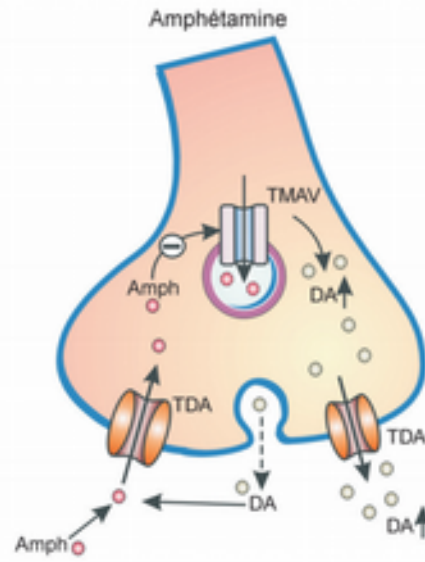
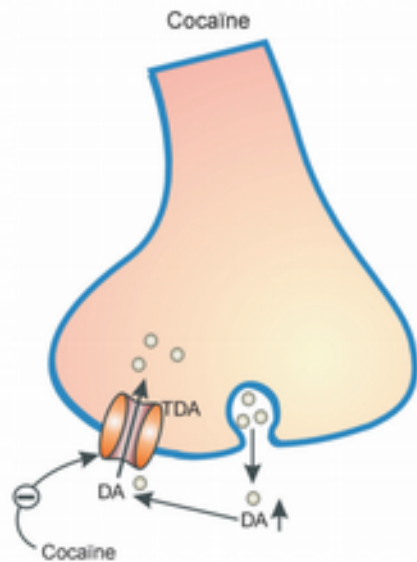
Substances psychoactives et addiction

- **Augmentation de DA** dans le système de récompense ☾ production d'un **puissant** signal d'apprentissage ☾ favorise la prochaine consommation

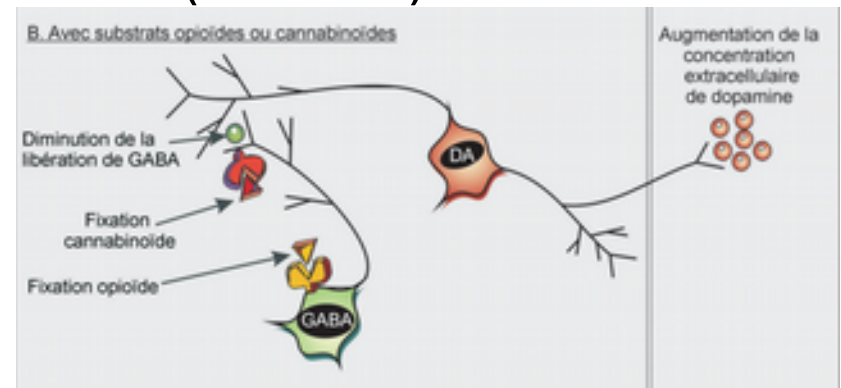


Substances psychoactives et addiction

- Concentration de **DA augmentée** par
 - Neurones dopaminergiques **désinhibés** (alcool, cannabis, héroïne)
 - Neurones dopaminergiques **stimulés directement** (nicotine)



de la DA (cocaïne)



Implications indirectes/directes : GABA, glutamate, 5-HT, NA, peptides opioïdes

Addiction

- Incapacité de ne pas consommer sous peine d'une **souffrance psychique** voire **physique**
 - Psychologique/psychiques : **consommation incontrôlée**
 - Physique/physiologique : tolérance et **symptôme de sevrage**
- Plein conscience des **conséquences négatives**
- Vie du sujet focalisée sur la recherche/consommation de la substance
- **Pharmacodépendance** : ensemble de phénomènes comportementaux , cognitifs et physiologiques dans lesquels la consommation/recherche de substances psychoactives devient prioritaire
- Liée à un **processus d'apprentissage pathologique** ☾ comportement automatisé et compulsif
- Diagnostic : au moins 3 critères pendant les 12 derniers mois **DSM-IV CIM-10**

Addiction

- Existe une **susceptibilité individuelle**
 - Génétique
 - Études jumeaux
 - Psychologique
 - Psychiatrique
- Facteurs **environnementaux**
 - Familiaux, sociaux, influence
- **Produits**

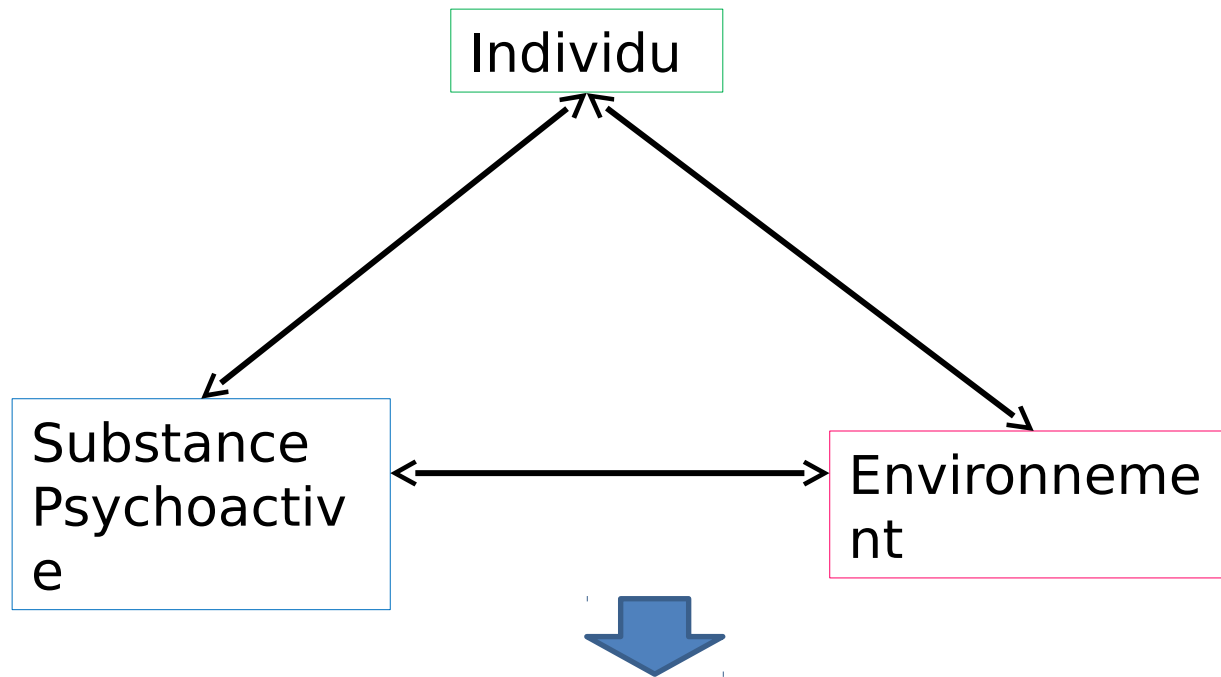
Encadré 3. Consommation de substances psychoactives : facteurs de risque et facteurs de protection

Facteurs de risque	Facteurs de protection
Environnementaux • disponibilité des drogues • pauvreté • changements sociaux • influence de la culture des pairs • profession • normes et attitudes culturelles • politiques concernant les drogues, le tabac et l'alcool	Environnementaux • situation économique • maîtrise des situations • soutien social • intégration sociale • événements positifs de la vie
Individuels • prédisposition génétique • maltraitance pendant l'enfance • troubles de la personnalité • structure familiale perturbée et personnalité dépendante • mauvais résultats scolaires • exclusion sociale • dépression et comportement suicidaire	Individuels • capacité à surmonter les difficultés • efficacité personnelle • perception des risques • optimisme • comportements favorables à la santé • capacité à résister à la pression sociale • comportements bons pour la santé en général

Source : d'après les références 21-24.

Addiction

- Multifactorielle



Il ne suffit pas de consommer la substance pour devenir dépendant

Le pouvoir addictif

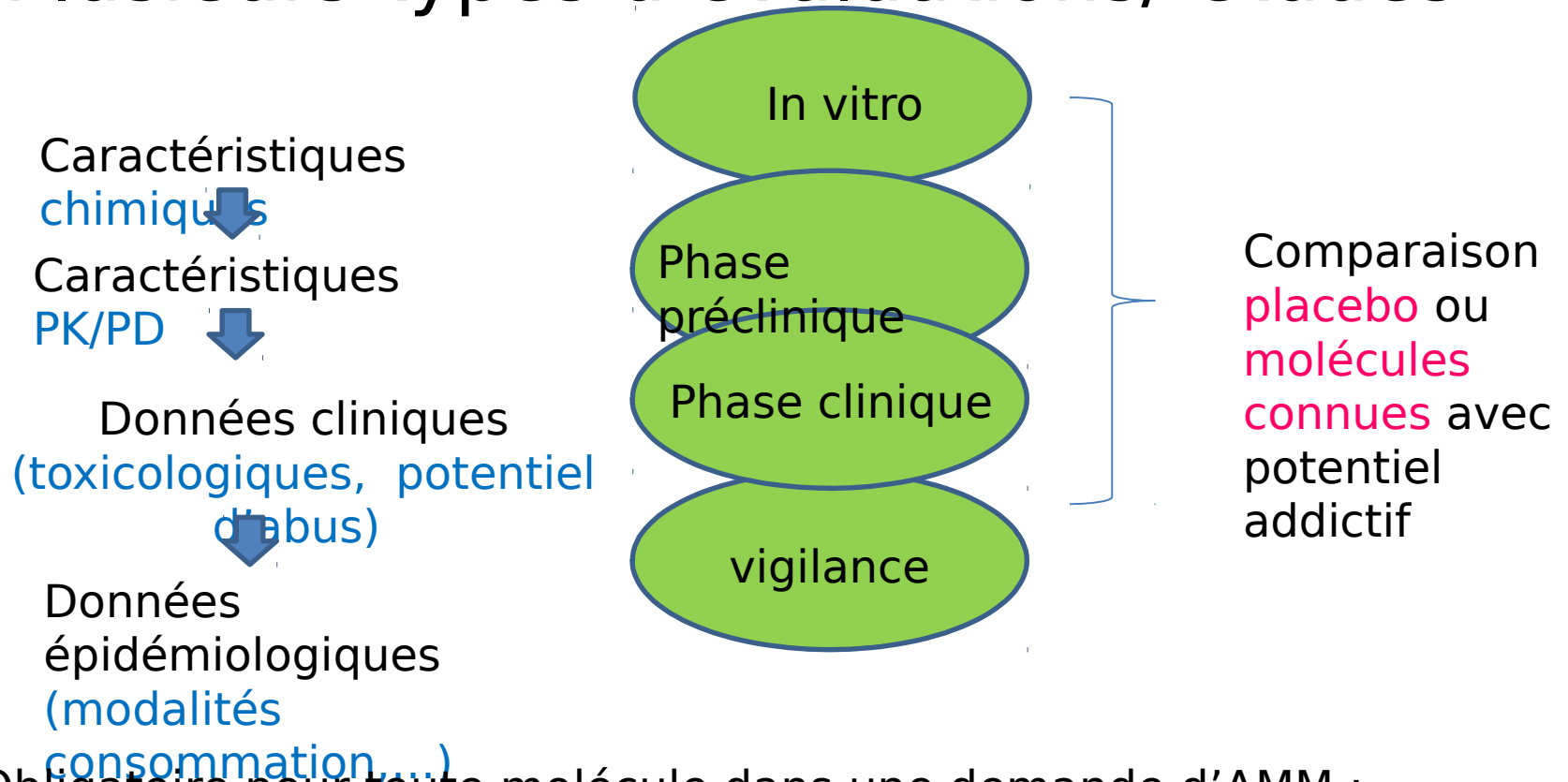
- Capacité à induire une pharmacodépendance

☾ Classement des substances selon les conventions internationales

- Tableau de la Convention de 1971 repose sur l'évaluation du potentiel de dépendance et de l'activité sur le système nerveux central ou de l'existence d'un potentiel d'abus et d'effets nocifs
 - Tableau I : pas intérêt thérapeutique et fort potentiel d'abus
 - Tableau II à IV : intérêt thérapeutique et et fonction du potentiel d'abus

Evaluation pouvoir addictif

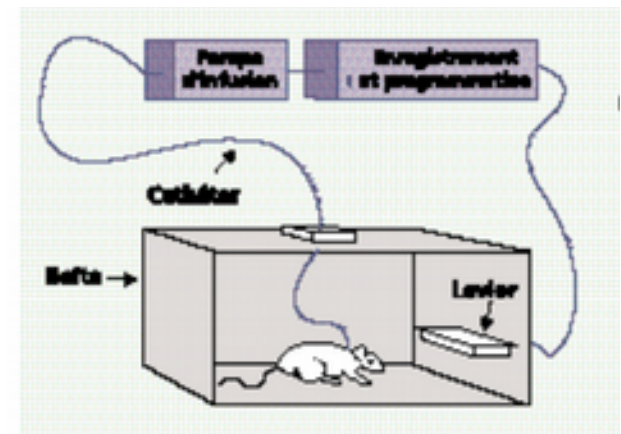
- Plusieurs types d'évaluations/ études



- Obligatoire pour toute molécule dans une demande d'AMM :
 - Action SNC
 - Structure chimique/effets pharmacologiques proche d'une molécule connue

Etudes pré-cliniques

- Evaluer un potentiel d'induction de dépendance
 - In vitro :
 - Mécanisme d'action :
 - effet direct ou indirect sur les neurotransmetteurs
 - Site d'action
 - Précliniques = modèles animaux
 - études comportementales chez l'animal (rats, primates)
 - Auto-administration (résultats prédictifs)
 - Discrimination
 - Sevrage
 - Substitution lors du sevrage ou dépendance croisée
 - Préférence de place conditionnée
 - ☾ résultats prédictifs



Etudes cliniques

- Etudes Cliniques phase I, II et III
 - Déterminer l'apparition **d'effets subjectifs ou comportementaux** peuvent être associés à une

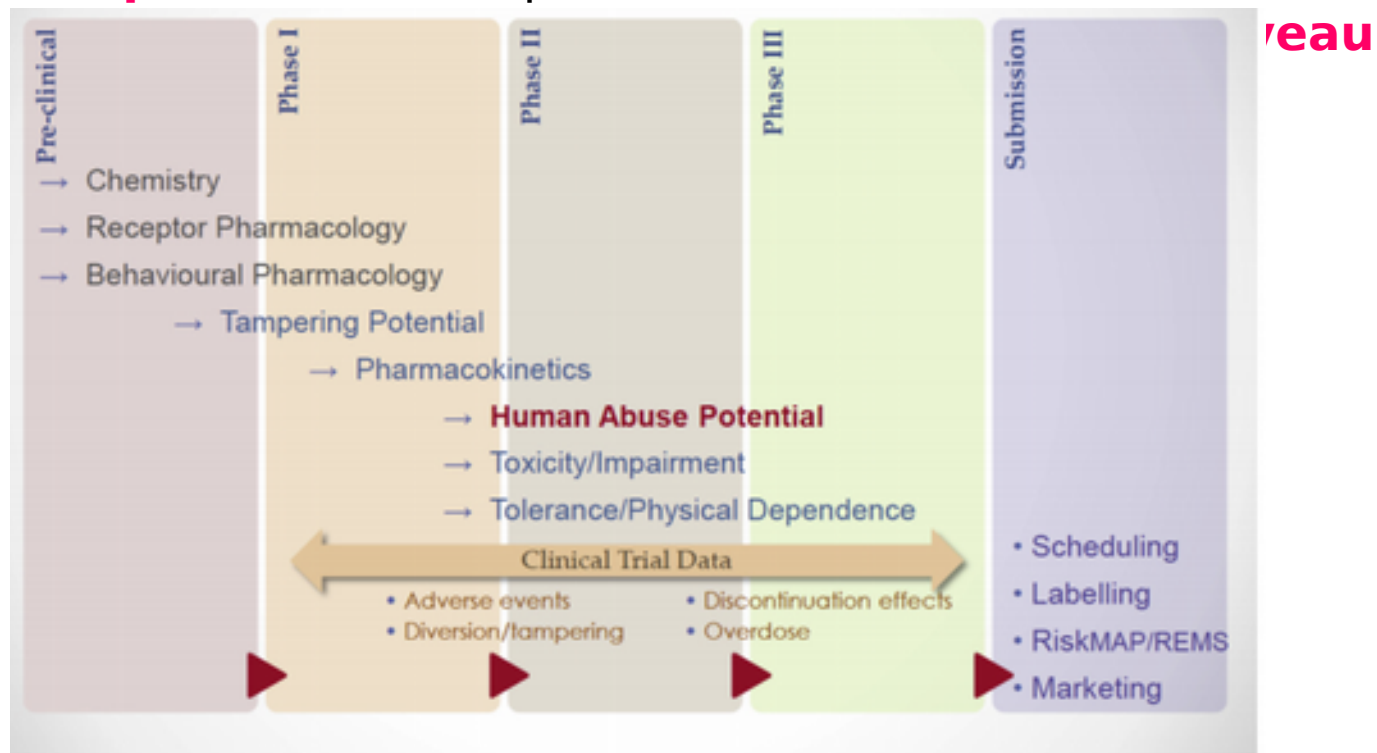


Fig. 1. Typical data requirements for a new drug submission assessing abuse liability.

Etudes cliniques

- Déterminer l'apparition d'effets subjectifs ou comportementaux peuvent être associés à une probabilité augmentée de consommer de nouveau
 - Sujets :
 - « usagers » : pas d'addiction mais familiers des effets pharmacologiques de la classe
 - Pré-qualification : capacité à distinguer les effets placebo/substances et les critères de mesures
 - Comparaison :
 - placebo
 - drogue connue : profile dose et temps concernant les effets pharmacologiques et subjectifs
 - Evaluation effets : questionnaire « sensation de bien être », « envie de consommer à nouveau », effets positifs ou négatifs, effets pharmacologiques (anxiolytiques...).
 - Echelles spécifiques aux classes : Morphine Bensedrine Groupe pour euphorie ; ARCI Amphetamine pour agitation
 - Dose : 3 doses différentes (thérapeutique ☾ max tolérée)
 - Répétition de l'administration : 8 à 48h
- FDA/EMA/OMS

Etudes pharmacocinétiques

– Evaluation de l'**exposition** aux substances psychoactives

- Effet max
- TEmax
- Cmax
- T1/2

→ A mettre en regard des **modalités de consommation**

- **Voie d'administration** (ex Cocaïne)
- **Forme galénique**
- **Dose consommée**
- Fréquence de consommation
- Vitesse d'administration



Mettre en évidence la vitesse de dépendance /sévérité

Neuro-imagerie

- mettre en évidence association entre **activités cérébrales** en **réponse à une drogue** et **sévérité** de l'addiction (Jasinska, 2014)

- TEP /IRM fonctionnelle / Echelles addiction adaptées

→ Mise en évidence chez **usagers de drogues** :

- **activation** cérébrale dans le circuit mesolimbique ++
++
- **Diminution** de l'activité basale dans zone des fonctions exécutives, d'inhibition du comportement 
- Diminution de la sensibilité aux **récompenses naturelles**

Dans le cadre de la
recherche
Outil intéressant
Comparer à la **clinique**

Etudes pharmaco-épidémiologiques

- CEIP

- Déclarations/ notifications spontanées aux CEIP

- Abus, dépendance
 - Données socio-économique et cliniques
 - Habitudes de consommations : dose, approvisionnement, but détourné
 - Par tous les professionnels de santé

- Evaluation clinique de la pharmacodépendance

- Score de gravité (médicament, patient, environnement)

- Comportement de transgression

- Index de détournement ☾ évaluer l'importance du potentiel addictif du médicament
 - Ordonnances falsifiées
 - Etude OSIAP
 - Nomadisme

Etudes pharmaco-épidémiologiques

- CEIP
 - Recueil anonyme des cas de dépendance
 - Structure de soins/ médecine ambulatoire
 - Études OPPIDUM/OPEMA ☾ nouvelle substance, nouvelle voie d'administration
 - Data base ☾ Caractéristiques d'une dépendance à un produit, évolution des phénomènes, échelle nationale
 - Permettent d'obtenir informations supplémentaires sur le pouvoir addictif non observées lors études cliniques ☾ prennent en compte l'aspect multifactoriel

Conclusion

- Potentiel addictif = capacité à induire une pharmacodépendance
- Liée à la molécule
 - In vitro/modèles animaux ↔ résultats cliniques
- Prise en compte des autres facteurs
 - Population/consommation/environnement
- Surveillance +++ ↔ données ↔ réévaluation du potentiel addictif