



HAL
open science

L'addiction aux substances psychoactives

Quentin Lemière

► **To cite this version:**

Quentin Lemière. L'addiction aux substances psychoactives. Sciences pharmaceutiques. 2016.
dumas-01315205

HAL Id: dumas-01315205

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01315205>

Submitted on 12 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2016

Thèse n° 56

**Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 29 Avril 2016

Par Quentin LEMIERE

Né le 3 Octobre 1990 à Libourne

**L'ADDICTION AUX SUBSTANCES
PSYCHOACTIVES**

Maitre de thèse

Madame Anne-Laure DEBRUYNE

Membres du jury

Monsieur Michel GUYOT	Maitre de Conférence Universitaire	Président
Madame Anne-Laure DEBRUYNE	Pharmacien Hospitalier	Jury
Madame Françoise AMOUROUX	Docteur en Pharmacie	Jury
Madame Hélène DE OLIVEIRA	Docteur en Pharmacie	Jury

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à Anne-Laure DEBRUYNE, ma maître de thèse, qui a su maintenir en moi un profond intérêt pour la psychiatrie. C'est à partir de mon externat à l'hôpital Charles Perrens que j'ai pu appréhender ce vaste domaine et m'y plonger.

Merci pour toutes ces expériences.

Merci à Michel GUYOT d'avoir présider ma soutenance de thèse.

C'est grâce à l'implication de Françoise AMOUREUX et à sa disponibilité que j'ai pu trouver ma place au sein de la filière officine. Un grand merci à vous pour cet accompagnement. C'est un très grand honneur pour moi que vous fassiez partie de mon jury ; une très belle manière de terminer ma scolarité en face de vous.

Mes plus sincères remerciements à Hélène DE OLIVEIRA. Toujours disponible, elle a été mon maître dans l'apprentissage pratique de l'officine. Par ses grandes connaissances dans la délivrance au comptoir, elle a su me guider et m'accompagner dans mon apprentissage de la discipline.

Un grand plaisir pour moi que tu puisses faire partie de mon jury, chère consoeur.

Merci Laurent LAGRAVE de m'avoir soutenu et inspiré dans l'exercice de ma profession. Vous êtes pour moi un exemple.

*Papa, Maman, un grand merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.
Pour tous les choix que vous avez fait et qui m'ont permis d'arriver où je suis
aujourd'hui. C'est avant tout votre amour qui m'a porté.*

Un véritable exemple d'éducation.

Je vous aime

*Mathilde, à notre amour, tu as toujours été à mes côtés tout au long de mes
études. Cette vie partagée m'a sans cesse stimulée. Tu m'as, depuis notre
rencontre, toujours donné ton soutien dans ce que je fais.*

Je t'aime

*A mes frères, Romain et Flavien, qui ont toujours été pour moi, le benjamin
de la fratrie, deux exemples. Deux grands frères attentifs et avec lesquels je peux
passer de bons moments*

*Charles, nous nous sommes rencontrés au collège, nous avons noué une amitié
qui depuis ce jour reste ma plus grande. Pour toute ton écoute, ton soutien, ta
bonne humeur et ta franchise, je ne te remercierai jamais assez.*

En hommage à Manou,

Sommaire

Introduction	1
I - Définitions	2
I.A - Etymologie	2
I.B - Du terme au concept	2
I.B.1 - L'apport de Sigmund Freud	3
I.B.2 - Evolution du concept au cours du XXème siècle	3
I.B.3 - L'individu et son expérience au coeur de la réflexion	4
I.C - Introduction nosographique de l'addiction	6
II - Classifications	9
II.A - Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM)	9
II.A.1 - Emergence d'une dichotomie Abus/Dépendance	10
II.A.2 - Importance de la distinction entre dépendance physique et psychique	12
II.A.3 - La dernière version du DSM	13
III - Épidémiologie	15
III.A - La consommation d'alcool en France en 2014	18
III.A.1 - Evolution de la consommation	19
III.A.2 - Une émergence de nouveaux profils de consommation	20
III.A.3 - Profils de consommation par tranche d'âge	21
III.A.4 - Focus sur les 18 à 25 ans	22
III.A.5 - Conclusion	23
III.B - Le tabagisme en France en 2014	24
III.B.1 - Evolution du tabagisme en France au cours de la dernière décennie	25
III.B.2 - Inégalité homme / femme face au tabac	26
III.B.3 - Quantité de tabac fumée	27
III.B.4 - Conclusion	28
III.C - Les substances illicites	30
III.C.1 - Le cannabis	30
III.C.2 - Autres substances psycho-stimulantes	32
IV - Le comportement addictif	34
IV.A - Rechercher l'agréable et éviter le désagréable	34
IV.B - Sur le plan comportemental	35
IV.B.1 - Le conditionnement classique ou conditionnement de Pavlov	36
IV.B.2 - Le conditionnement opérant ou conditionnement de Skinner	37

V - Neurobiologie de l'addiction	41
V.A - La dopamine	42
V.A.1 - Le métabolisme de la dopamine	42
V.A.2 - Les récepteurs dopaminergiques	43
V.B - Le circuit de la récompense	45
V.B.1 - Phase d'intoxication	46
V.B.2 - Phase de malaise psychique et syndrome de sevrage	50
V.B.3 - Le craving	53
VI - La prise en charge de l'addiction	58
VI.A - La place de la psychothérapie et de l'entretien motivationnel (EM)	58
VI.A.1 - Définition et fondements de l'entretien motivationnel	58
VI.A.2 - Les stratégies de l'EM	60
VI.A.3 - L'importance de l'EM	61
VI.B - La thérapie médicamenteuse	61
VI.B.1 - Le traitement pharmacologique de l'alcoolisme	62
VI.B.2 - Le traitement pharmacologique du tabagisme	69
VI.B.3 - Le traitement pharmacologique de la dépendance aux opiacés	72
VI.C - Les politiques de prévention	75
Conclusion	78
Annexe	86

Table des tableaux

Tableau 1	Critères diagnostiques d' <i>Aviel Goodman</i>	7
Tableau 2	Critères diagnostiques du DSM-III-R	9
Tableau 3	Critères d'abus du DSM-IV	10
Tableau 4	Critères de dépendance du DSM-IV	11
Tableau 5	Les différents niveaux de consommation	16
Tableau 6	Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans	17
Tableau 7	Expérimentation des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %)	18
Tableau 8	Indicateurs de consommations d'alcool parmi les 15-75 ans selon le sexe, en 2010 et 2014	19
Tableau 9	Consommation d'alcools dans le but de rechercher l'ivresse, parmi les 15-75 ans	21
Tableau 10	Nombre de cigarettes fumées par jour par les fumeurs quotidiens en France en 2010 et 2014, par tranche de consommation (en %)	27
Tableau 11	Expérimentation des drogues illicites suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %)	30
Tableau 12	Famille de récepteurs à la dopamine et leurs cibles	43
Tableau 13	Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France	65
Tableau 14	Récapitulatif des molécules utilisées dans le sevrage alcoolique	68
Tableau 15	Récapitulatif des molécules utilisées dans le sevrage tabagique	71
Tableau 16	Récapitulatif des molécules utilisées dans le sevrage aux opiacées	74

Table des figures

Figure 1	Catégories d'usage de substances psychoactives mesurées dans les enquêtes auprès de la population française	16
Figure 2	Évolutions de différents modes de consommation d'alcool parmi les 15-75 ans, selon l'âge, en 2010 et 2014	22
Figure 3	Évolution du tabagisme actuel depuis 1974 parmi les 18-75 ans selon le sexe (en %)	25
Figure 4	Évolution de la prévalence du tabagisme quotidien chez les hommes en France entre 2000 et 2014, par tranche d'âge (15-75 ans)	26
Figure 5	Évolution de la prévalence du tabagisme quotidien chez les femmes en France entre 2000 et 2014, par tranche d'âge (15-75 ans)	27
Figure 6	Évolution comparée des ventes de cigarettes et du prix relatif du tabac de 1971 à 2011	28
Figure 7	Proportion de consommateurs de cannabis au cours de l'année et réguliers, suivant le sexe et l'âge en 2014 (en %)	31
Figure 8	Évolutions entre 1992 et 2014 de la proportion des consommateurs de cannabis au cours de l'année, parmi les 18-64 ans, par sexe (en %)	32
Figure 9	Présentation des systèmes activateurs et inhibiteurs de l'action	34
Figure 10	Le comportement Pavlovien	36
Figure 11	Schéma de la cage de <i>Skinner</i>	37
Figure 12	Implication du comportement Pavlovien et Skinnerien dans l'addiction	39
Figure 13	Le caractère impulsif et compulsif lié à l'usage de substance	40
Figure 14	Coupe sagittale cérébral du circuit de la récompense	41
Figure 15	Métabolisme de la dopamine et ses récepteurs	44
Figure 16	Mécanismes d'actions des psychostimulants sur les terminaisons synaptiques dopaminergiques	47
Figure 17	Levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique induite par la morphine et le cannabis	47
Figure 18	Représentation du circuit neuronal impliqué dans le renforcement positif des substances psycho-stimulantes.	48
Figure 19	Représentation moléculaire de la potentialisation à long terme	50
Figure 20	Représentation de l'implication du stress cérébral et de la diminution de la transmission dopaminergique dans la genèse d'un état émotionnel négatif lors de l'arrêt de la consommation de SPA	52
Figure 21	Le craving au contrôle de la rechute	53
Figure 22	Implication du système sérotoninergique dans la rechute	56
Figure 23	Récapitulatif des différents systèmes impliqués dans la rechute	57
Figure 24	Les stratégies de l'EM	60

Liste des abréviations

5

5HIAA : Acide 5-HydroxyIndolAcétique

A

AC : Adénylate Cyclase

ACTH : AdrenoCorticoTropHine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Acide AminoMéthylPhosphonique

AMPC : Adénosine MonoPhosphate cyclique

APA : American Psychological Association

API : Alcoolisation Ponctuelle Importante

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

B

BZD : BenZoDiazépine

C

COMT : Catechol-O-Méthyl Transférase

CREB : C-AMP Response Element-Binding Protein

CRH : Corticotropin-Releasing Hormone

D

DA : Dopamine

DAT : Dopamine Active Transporter

DDC : DOPA-DéCarboxylase

DGS : Direction Générale de la Santé

DOPA : 3,4-DihyrOxyPhénylAlanine

DOPAC : 3,4-DihyrOxyPhénylaCetic Acid

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

E

EM : Entretien Motivationnel

ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation A la Défense

ESPAD : European School survey Project on Alcohol and other Drugs

G

GABA : Acide γ -AminoButyrique

H

HBSC : Health Behaviour in School-aged Children

HVA : Homovanillic Acid

I

IMAO-B : Inhibiteur de MonoAmine Oxydase-B

INPES : Institut National Prévention et d'Education pour la Santé

L

L-DOPA : L-3,4-DihydroxyPhénylAlanine

M

MAO : Mono Amine Oxydase

MDMA : 3,4-MéthylèneDioxy-MéthAmphétamine

MFB : Media Forebrain Bundle

MILDT : Mission Interministérielle de la Lutte contre les Drogues et la Toxicomanie

N

NET : NorEpinephrin Transporter

NMDA : acide N-Méthyl-D-Aspartique

O

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanie

P

PKA : Protéine Kinase A

PLT : Potentialisation à Long Terme

PVS : PeriVentricular System

R

- RC** : Réponse Conditionnée
- RCPG** : Récepteur Couplé aux Protéines G
- RI** : Réponse Inconditionnée
- RTU** : Recommandation Temporaire d'Utilisation

S

- SAA** : Système Activateur de l'Action
- SC** : Stimulus Conditionné
- SFA** : Société Française d'Alcoologie
- SI** : Stimulus Inconditionné
- SIA** : Système Inhibiteur de l'Action
- SN** : Stimulus Naturel
- SNC** : Système Nerveux Central
- SPA** : Substance PsychoActive

T

- T1/2** : Temps de demi-vie
- TH** : Tyrosine Hydroxylase
- THC** : TetraHydroCannabinol
- TOC** : Trouble Obsessionnel du Comportement

V

- VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VMAT-2** : Vesicular MonoAmine Transporter-2

W

- WHO** : World Health Organization

Introduction

La prise en charge de l'addiction à l'officine est un phénomène fréquent relevant de connaissances que le pharmacien ne possède pas forcément. Le pharmacien se retrouve donc en face d'un patient qu'il ne comprend pas voire qu'il stigmatise. C'est sur cette observation, et pour mon intérêt dans ce domaine, que je me suis plongé dans ce travail.

Afin d'offrir une écoute et de bons conseils, il est primordial de connaître la pathologie. C'est dans ce sens que ma thèse propose une étude approfondie de cette matière qu'est l'addictologie.

Nous commencerons donc par définir, en première partie, la notion d'addiction où nous verrons la naissance de ce concept au sens large jusqu'à sa classification en tant que maladie. Puis, nous nous attarderons sur l'épidémiologie en France des troubles liés à la consommation de substances psycho-actives.

Nous proposerons ensuite de décrire le comportement addictif afin de comprendre les patients. Faisant suite à cela, une partie de neurobiologie permettra de connaître la mécanique cérébrale en cause dans les différents stades de l'addiction.

Nous terminerons enfin notre travail sur la prise en charge de l'addiction, qu'elle soit avant tout basée sur une psychothérapie et/ou encore aidée par une thérapie médicamenteuse.

Bonne lecture

I - Définitions

I.A - Etymologie

Les troubles mentaux et comportementaux ont été pour la plupart définis pendant l'Antiquité. De l'hystérie à la paranoïa ou la mégalomanie en passant par l'addiction, l'étymologie de ces troubles émerge de cette époque.

Dans l'Antiquité, le terme d' « addiction » est né du latin « *ad-dicere* » signifiant « dire à » au sens de « donner », d' « attribuer quelqu'un à quelqu'un d'autre » en esclavage. A cette époque, les esclaves n'ayant pas de nom propre étaient donc présentés comme « dits à » leur maître.

Dans ce même sens, le terme addiction fut repris en droit romain puis moyenâgeux où « *l'addicté* » était, après ordonnance du tribunal, la personne débitrice contrainte par corps à rembourser son créancier. Elle en devenait ainsi l'esclave si la dette s'éternisait. C'est à cette époque que le terme d'addiction se rapprocha d'une forme de dépendance.

De part son étymologie, ce concept ancien se traduit donc par une définition mais pointant :

- l'existence d'une culpabilité par la dette non payée,
- l'officialisation de la faute par l'adjuration du tribunal,
- le prix à payer (la contrainte par le corps).

I.B - Du terme au concept

Les psychanalystes reconnus tels que *Sigmund Freud* (1887), *Otto Fenichel* (1930) ou encore *Stanton Peele* (1975) retravaillèrent la définition de l'addiction sans pour autant utiliser ce terme qui, rappelons le, reste d'apparition récente.

I.B.1 - L'apport de Sigmund Freud

Sigmund Freud évoque ainsi le phénomène de l'addiction quand il analyse l'abstinence volontaire et répétée des hystériques ou lorsqu'il étudie les ravages du jeu pathologique chez *Dostoïevski* [1]. De plus, en temps que grand consommateur de cigares et cocaïnomanie notoire, il a, par ses expériences, analysé cette recherche de jouissance immédiate qui aide l'homme à réduire ses tensions et à fuir le déplaisir. Une telle conduite devient pathologique lorsqu'elle représente le seul refuge vers lequel le sujet se précipite avec avidité au point de s'y abîmer, afin de surseoir à une souffrance psychique.

La description psychanalytique du concept d'addiction nous permet d'observer que ces conduites ne se limitent pas à la consommation abusive d'un produit ou à la pratique abusive d'une activité mais renvoient à des notions comme l'esclavage, l'aliénation ou encore l'emprise. Elle suggère donc une idée de « don de soi », de jouissance, d'ardeur mais aussi de crispation et d'enfermement du sujet autour d'une autre chose [2].

I.B.2 - Evolution du concept au cours du XXème siècle

Stanton Peele dès 1975 affirmait que les personnes devenaient dépendantes non d'une substance, mais d'une expérience qui leur permettait de fuir une réalité anxiogène, tendant à soutenir l'idée d'addiction comportementale [3]. Ainsi, le recours fréquent à la conduite addictive équivaldrait à un comportement d'évitement afin de se dérober à l'affrontement de circonstances pénibles engendrant un état d'angoisse. Cet évitement peut se rapprocher du mécanisme de défense.

Il remet en question l'idée conventionnelle purement biologique de l'addiction pouvant produire une compulsion débordant les capacités de contrôle du sujet. D'après lui, l'intervention d'un unique processus biologique est trop réducteur. A cette époque, l'addiction est donc admise comme un ajustement de l'individu à son environnement.

Stanton Peele met ainsi en évidence trois facteurs interagissants entre eux dans la valeur addictive d'une substance ou d'un comportement [4] :

- 1) la souffrance psychique induisant une pression du besoin de soulagement et reflétant la structure psychique, la personnalité et les conditions de vie, notamment au plan psychosocial et familial

- 2) les facilités addictives de l'environnement pouvant favoriser ou non l'accès aux substances ou comportements addictifs
- 3) les compétences addictives personnelles faisant qu'un individu aura tendance à rechercher des sensations fortes, à évacuer plus ou moins facilement le stress de la vie, etc.

Pour *S. Peele*, le caractère addictif d'une substance est en lien avec les diverses composantes de la vie pouvant modifier l'importance relative de ces trois facteurs.

I.B.3 - L'individu et son expérience au coeur de la réflexion

Cependant, la réflexion de *S. Peele* sur ces trois critères agissant sur l'addictivité d'une substance fut mis en controverse par une étude menée entre 1974 et 1975 par *Robiens et al.* portant sur les soldats de retour du Vietnam et dépendants aux opioïdes (héroïne et opium) [5].

Cette étude mis en avant que seulement 14 % d'entre eux sont restés dépendants après leur retour au pays, tous les autres ont facilement abandonné leur consommation.

De plus, l'étude de *Waldorf* [6] en 1983 montre qu'il est possible de consommer à nouveau occasionnellement, même en étant un ancien dépendant, sans pour autant rechuter dans un mode de consommation avec perte de contrôle.

La controverse qui souleva donc *S. Peele* fut la suivante : existe-t-il un usage contrôlé possible des drogues ?

Ce phénomène amena *S. Peele* à reconsidérer ces critères et à y inclure des variables comme la personnalité, la psychopathologie, la fragilisation de l'individu face au stress ou aux traumatismes, etc.

Ainsi, d'autres facteurs vont donc influencer les trois déterminants de base de toute addiction (souffrance psychique, environnement et compétences personnelles). On a donc l'émergence de sept facteurs non biologiques influençant l'addiction :

- 1) les facteurs culturels : ensemble des interprétations des effets d'une substance qui sont propres à une culture donnée et qui influencent donc le potentiel addictif de cette substance [7][8].
- 2) les facteurs sociaux : une substance psycho-active est étroitement reliée au groupe social auquel appartient l'individu (initiation à l'adolescence, ...) [9][10][11][12].

- 3) les facteurs situationnels : stress, guerre, etc [13][14][15]
- 4) les facteurs ritualistiques : ambiance, gestes, actions qui forment le rituel de la consommation [16][17]
- 5) les facteurs développementaux : phénomène de maturation, acceptation du rôle d'adulte, etc [6]
- 6) les facteurs de personnalité : vulnérabilité par une baisse de l'estime de soi au cours de l'adolescence, un désir de satisfaction immédiate, un sentiment de stress habituel élevé [18][19]
- 7) les facteurs cognitifs : croyances et attentes à propos de l'effet des drogues qui influencent en retour les réactions physiologiques et psychologiques à la substance (besoin irrépressible, manque ou tolérance, rechutes, ...)

C'est ainsi que *S. Peele* acheva ses travaux sur l'addiction en reconsidérant ce concept comme une expérience humaine. L'addiction devient donc l'attachement d'une personne à une sensation ou un objet ayant pour résultat la réduction de l'appréhension et de la capacité à prendre en compte les autres éléments de son environnement, ou d'elle-même. Ainsi, la personne devient de plus en plus dépendante de cette expérience et de cette source de gratification.

L'objet de l'addiction n'est pas la drogue, ou une autre source de stimulation, mais l'expérience vécue par la personne dépendante de cet objet. Et comme le précise *S. Peele*, « c'est seulement en acceptant cette complexité, qu'il sera possible d'en rassembler une image compréhensible et qu'il sera possible d'en dire quelque chose » [4].

En conclusion de cette partie, nous pouvons dire que cette approche psychanalytique a le mérite de promouvoir de façon globale les patients atteints de troubles addictifs contrairement à une approche plus courante basée sur la nature des produits. Ceux qui s'adonnent à ces troubles sont par cette approche au centre de la préoccupation.

I.C - Introduction nosographique de l'addiction

C'est en 1990 qu'*Aviel Goodman* jumelle le concept d'addiction à celui de la pathologie. Il a donc fallu attendre la fin du XXème siècle pour que l'addiction prenne la connotation de maladie.

Mis à part la dimension psychique de la conduite addictive décrite précédemment, la littérature scientifique commença à être riche en définitions médicales. Notamment grâce à l'émergence de la dimension physique de l'addiction.

Deux mouvements conceptuels émergèrent :

- celui faisant de la dépendance physique la caractéristique essentielle de l'addiction, qui identifie les conséquences de l'usage de la substance ayant servi de prototype à l'addiction, incluant les états de tolérance, de manque et de désir intense pour apaiser les symptômes aversifs. L'addiction est donc ici caractérisée par une écrasante subordination à la drogue dont l'usage compulsif survient pour soulager la détresse du manque.

- celui ne faisant aucune distinction entre la dépendance physique et la dépendance psychique. Sur cette base, les auteurs proposent une définition se référant aux modèles de la dépendance. Le terme est utilisé pour distinguer les personnes « addictés » se caractérisant par des pertes de contrôle, de celles « dépendantes » des drogues mais qui peuvent y recourir sans perte de contrôle, du moins au début.

Citons la définition de *A. Goodman* ; « addiction » : terme employé d'une manière descriptive, désignant la répétition d'actes susceptibles de provoquer un plaisir mais marqués par la dépendance à un objet matériel ou à une situation, et consommés « avec avidité ». [20]

Enfin, *A. Goodman* indique que les troubles addictifs pourraient être décrits avec plus de précision, non comme une variété d'addictions, mais comme un processus addictif de base sous-jacent, qui peut s'exprimer dans une ou plusieurs des diverses manifestations comportementales. La multiplicité même des addictions, leur très grande variété, tend à réduire l'importance de la question du « type », pour accorder une attention plus pertinente à ce « processus de base addictif sous-jacent » qui trouverait à s'appliquer sur différentes sources de « stimulation ».

A. *Goodman* présente ainsi en termes généraux (c'est-à-dire sans faire référence à un comportement en particulier) un ensemble de critères diagnostiques de l'addiction regroupant l'ensemble des troubles addictifs particuliers (cf tableau 1).

- A - impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement ;
- B- sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement ;
- C - plaisir ou soulagement pendant sa durée
- D - sensation de perte de contrôle pendant le comportement ;
- E - présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :
1. préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation
 2. intensité et durée du comportement plus importantes que souhaitées à l'origine
 3. tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement
 4. temps considérable consacré à préparer le comportement, à l'entreprendre, ou à se remettre de ses effets
 5. survenue fréquente du comportement qui empêche le sujet d'accomplir ses obligations professionnelles, scolaires, universitaires, familiales ou sociales
 6. activités sociales, professionnelles ou récréatives sacrifiées du fait du comportement
 7. perpétuation du comportement, bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique
 8. tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité
 9. agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement.
- F - certains éléments du syndrome ont duré plus d'un mois ou se sont répétés pendant une longue période.

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'Aviel Goodman [20]

Pour résumer, nous pouvons donc proposer une interprétation des critères d'A. *Goodman* en disant que l'addiction est la procuration d'un plaisir et le soulagement d'un malaise intérieur, qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance malgré des conséquences négatives significatives.

A. *Goodman* nous permet ainsi d'aborder l'addiction sous l'angle de la gestion hédonique : « les êtres humains développent des moyens adaptatifs de gestion de leurs émotions et de satisfaction de leurs besoins, mais lorsque certains facteurs interfèrent avec ce processus, l'individu apprend à éviter d'être submergé par les émotions et les besoins insatisfaits en consommant des substances (aliments, alcool, autres drogues) ou en s'engageant dans quelques activités gratifiantes (sexualité, jeu, vol, etc).

A partir de là, une addiction va correspondre à « une dépendance compulsive envers une action destinée à réguler l'état interne » [20].

II - Classifications

II.A - Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM)

Pendant la seconde moitié des années 1980, un groupe d'expert addictologue de *The American Psychiatric Association* (APA) avec la participation de la *WHO* (*World Health Organisation*) se sont rencontrés pour réviser le DSM-III sur le chapitre concernant les troubles liées aux substances.

De leur travail achevé en 1987 découla le DSM-III-R (pour Revised). Ce changement fut fondamental et posa un ensemble de critère permettant une approche diagnostique. Le tableau 2 ci-dessous présente les critères de dépendance retenus pour cette version.

<p>Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) Version III-R</p> <hr/>
<ol style="list-style-type: none">1. la substance est souvent prise en plus grande quantité ou au cours d'une période plus longue qu'escomptée2. un désir persistant ou des efforts infructueux afin de diminuer ou de contrôler l'utilisation de la substance3. beaucoup de temps est consacré dans la recherche de la substance ou dans la prise de celle-ci ou encore pour se remettre de ses effets4. renoncer ou réduire les activités sociales, professionnelles ou les loisirs5. persévérer dans l'utilisation de la substances malgré la reconnaissance d'un problème social, psychologique ou physique persistant ou récurrent causé par cet usage6. tolérance = augmentation de la quantité de substance pour obtenir l'effet initialement ressenti ou diminution de l'effet par l'utilisation répétée de la même quantité de substance7. syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de la substance8. la substance est prise pour soulager ou éviter le syndrome de sevrage

Tableau 2 : Critères diagnostiques du DSM-III-R [21]

Cependant, le plus difficile fut de nommer ce trouble. Les experts et notamment les cliniciens ont proposé les termes « addiction » ou « trouble addictif » mais les non-cliniciens trouvaient ce terme trop péjoratif car se référant à une aliénation du patient. Comme nous l'avons vu dans la première partie, les conduites réunies sous le terme d'addiction renvoyaient à des notions comme « l'esclavage », « l'aliénation » ou encore « le don de soi ». Nous comprenons ainsi pourquoi ce terme d'aliénation fut rejeté par la communauté psychiatrique car en terme médical, l'aliénation mentale désigne un trouble mental instable dans lequel un individu se retrouve psychiquement et psychologiquement séparé du monde extérieur.

Cliniciens et non cliniciens se sont donc concertés autour du terme « dépendance » en référence directe avec les travaux du *Pr. Griffith Edward & Co.* sur le syndrome de dépendance à l'alcool. [22]

II.A.1 - Emergence d'une dichotomie Abus/Dépendance

C'est en 1994 que le DSM-IV succéda au DSM-III-R. La nouveauté de ce DSM-IV fut l'acceptation qu'en matière de comportements, deux diagnostics cliniques pouvaient être ainsi distingués :

- l'abus ou l'usage nocif, (cf. tableau 3)
- et la dépendance (cf. tableau 4, page 11)

<p>Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) Version IV</p> <p>L'abus</p> <hr/>
<p>Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :</p>
<ol style="list-style-type: none">1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeurs, au travail, à l'école ou à la maison2. Utilisation répétée d'une substance conduisant dans des situations où cela peut être physiquement dangereux3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants

Tableau 3 : Critères d'abus du DSM-IV [23]

L'usage nocif (ou l'abus) est ainsi entendu comme une consommation ou un comportement qui engendre des dommages de nature sanitaire, sociale ou judiciaire. Ils peuvent ainsi dépendre de contextes particuliers (conduite automobile, grossesse) et être causés à l'utilisateur lui-même ou à un tiers.

<p style="text-align: center;">Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) Version IV</p> <p style="text-align: center;">La dépendance</p> <hr style="width: 20%; margin: auto;"/> <p>Présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :</p> <ol style="list-style-type: none">1. la substance est souvent prise en plus grande quantité ou au cours d'une période plus longue qu'escomptée2. un désir persistant ou des efforts infructueux afin de diminuer ou de contrôler l'utilisation de la substance3. beaucoup de temps est consacré dans la recherche de la substance ou dans la prise de celle-ci ou encore pour se remettre de ses effets4. renoncer ou réduire les activités sociales, professionnelles ou les loisirs5. persévérer dans l'utilisation de la substances malgré la reconnaissance d'un problème social, psychologique ou physique persistant ou récurrent causée par cette usage6. la tolérance est définie par :<ul style="list-style-type: none">• un besoin accru en quantité de la substance pour provoquer l'effet initialement escompté, ou• un effet manifestement diminué par l'usage répété de la même quantité de substance7. le syndrome de sevrage est défini par :<ul style="list-style-type: none">• symptômes caractéristiques à l'arrêt brutal de la substance, ou• la substance est prise pour éviter ou soulager les symptômes de manque.
--

Tableau 4 : Critères de dépendance du DSM-IV [23]

La dépendance est quand à elle entendue comme un comportement psychopathologique présentant certaines caractéristiques biologiques, psychologiques et sociales au-delà de la seule dépendance physique.

II.A.2 - Importance de la distinction entre dépendance physique et psychique

Ainsi, depuis 1987, les communautés scientifiques utilisèrent couramment le terme « dépendance » pour signifier un comportement compulsif, non contrôlé, de recherche d'une substance, indépendamment de l'existence ou non de manifestations de sevrage ou de tolérance. Par conséquent, la démocratisation de ce terme nuisait à sa compréhension. En effet, le terme « dépendance » prit une autre tournure depuis le DSM-IV.

Les études, comme celles de *C.O'Brien*, ont attiré l'attention sur le fait que ce terme « dépendance » désignait initialement les phénomènes physiologiques adaptatifs de sevrage et de tolérance que l'on rencontre pour toutes les substances qui agissent sur le système nerveux central, que ce soit l'alcool, le tabac, les substances illégales, mais aussi les médicaments, même en l'absence de perte de contrôle de l'usage.[24][25]

Il fallait donc faire la différence entre la réponse normale du corps face à une substance, nommée « dépendance physique », du terme « addiction » basé sur le comportement de recherche, également appelé « dépendance psychique » dans le DSM-IV. Cette confusion fut d'autant plus marquée pour le traitement de la douleur par les opioïdes : il était craint que les médecins allaient créer une dépendance alors qu'en réalité, la dépendance au cours du traitement de la douleur est relativement rare. Ainsi, les patients ont été sous-traités dès que le médecin avait des preuves de tolérance et de sevrage vis à vis de ce traitement [97].

Cet exemple nous montre bien l'importance de la distinction entre dépendance physique (tolérance et syndrome de sevrage) et la dépendance psychique (recherche de drogue au sens large).

C'est ainsi que le terme « dépendance » a été remplacé par le terme « addiction », proposition non retenue en raison de la connotation péjorative qu'il a dans la langue anglaise parlée en Amérique du Nord. En revanche, la suppression du mot « dépendance » a bien été validée.

C'est sur ce climat de changement qu'une nouvelle édition fut entreprit.

II.A.3 - La dernière version du DSM

Le processus de révision du DSM-IV de l'APA s'est achevé en mai 2013 avec la commercialisation du DSM-V.

Le chapitre du DSM-IV consacré aux « trouble liés aux substances », dans lequel on trouvait les catégories diagnostiques d'abus et de dépendance, a été remplacé, dans le DSM-V, par le chapitre « Troubles liés aux substances et aux addictions » (« *Substance-related and addictive disorder* »). Ce nouveau chapitre regroupe maintenant des troubles de l'usage de substances et des addictions sans substance, comme le jeu pathologique (*gambling*). Ont également été introduits le diagnostic de sevrage au cannabis et à la caféine. D'autres conduites addictives, comme l'addiction au jeu sur Internet sont retenus.

Intéressons nous à cette nouvelle catégorie « Jeux d'argent et de hasard ». L'introduction de ce trouble jusque-là réservé aux substances, démontre un changement dans le concept général de trouble de l'usage. Dans le DSM-IV, les « jeux d'argent et de hasard pathologiques » étaient classés dans les « troubles du contrôle des impulsions non classés ailleurs ». Les arguments en faveur de ce changement étaient la similarité des symptômes et de la dysfonction neurobiologique sous-jacente, l'existence de comorbidités communes, une vulnérabilité génétique et des approches thérapeutiques semblables. [26]

Il est ainsi intéressant de noter que les propos de *Stanton Peele* décrit en première partie reste d'actualité. La dépendance n'est pas due qu'à une substance mais également à un comportement de base sous-jacent. [4]

Les autres nouveautés de cette dernière édition concerne l'introduction d'une notion maintenant devenue clé : le Craving. Nous le décrirons plus précisément mais il peut être défini brièvement par un fort désir ou une envie irrésistible d'utiliser la substance.

Par ailleurs, le seuil pour retenir le diagnostic a été placé à deux critères nécessaires parmi les onze.

Des niveaux de sévérité ont également été introduit [87] :

- léger : 2 à 3 critères,
- modéré : 4 à 5 critères,
- sévère : 6 critères et plus.

La fusion du concept « d'abus » et de « dépendance » au sein d'un même « trouble lié à l'usage de substance » a permis de démontrer à la communauté scientifique les limites du DSM-IV.

Le fait en particulier que le diagnostic d'abus puisse être posé avec un seul critère créait un problème en termes de validité du diagnostic (des personnes recevaient ainsi un diagnostic de trouble mental du fait de la seule existence du critère « problèmes légers »). De plus, le diagnostic d'abus était souvent considéré, à tort, comme une forme de prodrome, ce que les données ne montraient pas. Une autre justification de ce changement était le problème des « orphelins de diagnostics » : des individus sans critères d'abus, mais qui, répondant à 1 ou 2 critères de dépendance, étaient considérés comme « sans trouble », alors même qu'ils présentaient par ailleurs un niveau de sévérité ou de gravité plus important que des individus répondant à la catégorie « d'abus ».

Certaines critiques proviennent de membres de la communauté scientifique et nous apportent d'autres données.

C'est le cas, par exemple, de l'augmentation de prévalence démontrée par *L. Mewton et al.* ou des critiques des résultats obtenus lors des essais sur le terrain de *C. Martin*. [27][28]

D'autres sont émises par des professionnels notamment la crainte d'une augmentation du nombre de diagnostics et de son retentissement en termes de coût et de prise en charge a souvent été évoquée.

La stigmatisation potentielle, liée à la perte du diagnostic « d'abus », souvent perçu comme étant moins sévère, a également été soulevée. La crainte est alors celle du sur-diagnostic et que soient « rendus pathologiques des comportements normaux ».

D'autres critiques se sont montrées plus favorables aux changements proposés [87]. L'augmentation modérée de la prévalence serait contrebalancée par le besoin de diagnostiquer tous les cas méritant une intervention, y compris les plus « légers ». Les implications en santé publique sont majeures, les prises en charge précoces étant moins communes que celles des cas les plus sévères.

III - Épidémiologie

Après avoir décrit les principes généraux de l'addiction, nous allons nous centrer sur les troubles liés à l'usage de substance. Nous mettons donc de côté pour le restant de cette thèse les addictions dites « comportementales » pour se focaliser sur les substances psycho-actives.

Dans cette partie, nous traiterons de la consommation de drogues licites et illicites en France métropolitaine. Il est nécessaire de souligner que nous ne donnerons pas de chiffres sur l'addiction au sens large. Bien entendu, les risques et les enjeux d'un usage de drogues ne sont pas les mêmes pour des personnes qui ont essayé une substance une fois dans leur vie, ou qui en consomment très occasionnellement, et celles qui en usent tous les jours en grande quantité. Les addictologues ont établi des critères et des outils de diagnostic permettant de déterminer en situation clinique la présence ou l'absence de troubles liés à l'usage de substance et de graduer la sévérité de ces troubles. Pour leur part, les épidémiologistes se sont efforcés de transcrire cette démarche dans leurs enquêtes afin de différencier une population de consommateurs susceptibles de rencontrer des problèmes en raison de leur usage. Néanmoins, la difficulté de transposition d'un outil clinique dans une enquête a conduit à intégrer dans les questionnaires des outils de repérage simplifiés qui ne permettent, le plus souvent, que de distinguer des catégories assez larges de consommations à risques. Ceci explique pourquoi nous ne traitons en grande partie dans ce chapitre que de l'épidémiologie de la consommation.

Les données recueillies par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) et l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) permettent de décrire les niveaux de diffusion et d'usage des substances psychoactives. Ces comportements étant pris dans leur diversité, il est essentiel de poser les définitions des différents niveaux de consommation étudiés.

Le tableau 5, présenté ci-dessous (page 16), résume les différents niveaux de consommation utilisés par les baromètres santé de l'INPES et de l'OFDT.

- Expérimentation : avoir consommé au moins une fois le produit au cours de la vie. Cette notion illustre davantage la diffusion du produit dans une société que de réels niveaux d'usage ;
- L'usage dans l'année : correspond à une consommation au moins une fois dans l'année écoulée ;
- L'usage régulier correspond à 10 usages ou plus au cours des 30 derniers jours ;
- L'usage quotidien correspond à une consommation renouvelée chaque jour ;

Dans certains cas, les notions d'usage récent (consommation au moins une fois dans les 30 derniers jours) et d'usage répété (au mois 10 usages dans l'année mais moins de 10 fois dans le mois) sont également utilisées.

Tableau 5 : Les différents niveaux de consommation [29]

Comme nous le montre la figure 1 ci-dessous, ces catégories sont inclusives les unes des autres : les consommateurs quotidiens sont inclus dans la catégorie des consommateurs réguliers, eux-mêmes inclus dans celle des consommateurs dans l'année qui forment une partie des expérimentateurs.

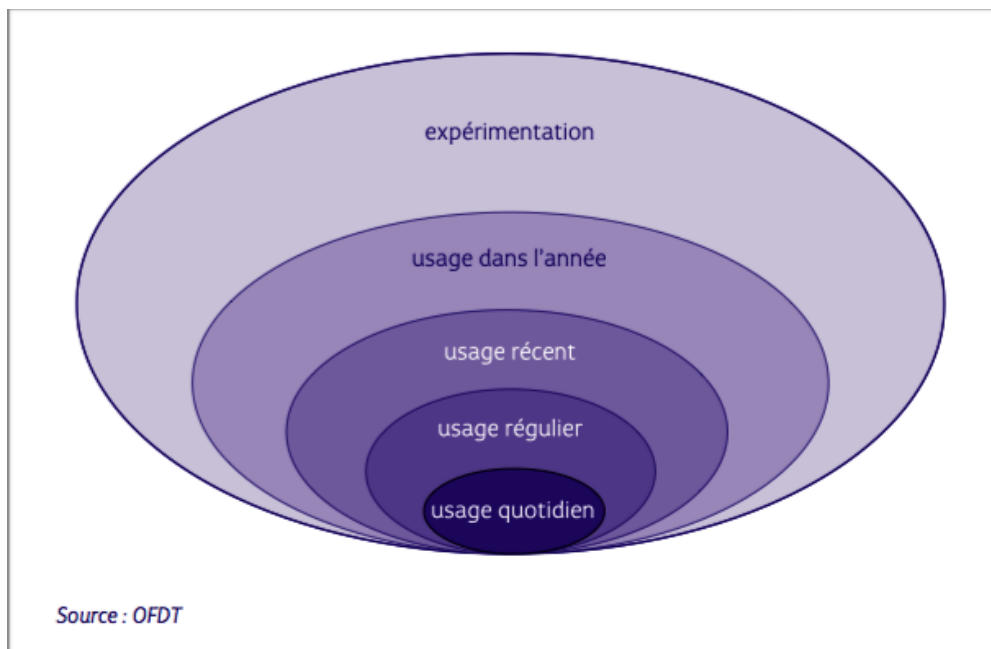


Figure 1 : Catégories d'usage de substances psychoactives mesurées dans les enquêtes auprès de la population française [29]

Il s'agira aussi d'évaluer les liens avec les caractéristiques socio-démographiques des consommateurs.

Parmi les résultats du Baromètre santé de l'INPES 2014 [30], il est possible d'actualiser les niveaux d'usages des différentes substances licites et illicites de la population adulte et de retracer les évolutions de consommation depuis le début des années 1990.

Hormis des données de cadrage sur l'ensemble des 11-75 ans, ces résultats portent sur la population âgée de 18 à 75 ans pour l'alcool et le tabac et sur les 18 à 64 ans pour les drogues illicites. Le cas des adolescents est décrit par d'autres enquêtes (ESCAPAD 2014 [31], HBSC 2014 [32] et ESPAD 2015 [33]).

Pour commencer, le tableau 6 référence les estimations du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2014 :

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	17,0 M	2,2 M	1,7 M	600 000	46,9 M	38,2 M
dont usagers dans l'année	4,6 M	450 000	400 000	//	42,8 M	16,0 M
dont usagers réguliers	1,4 M	//	//	//	8,7 M	13,3 M
dont usagers quotidiens	700 000	//	//	//	4,6 M	13,3 M

*Sources : Baromètre Santé 2014 (INPES), ESCAPAD 2014 (OFDT), ESPAD 2011 (OFDT), HBSC 2010 (rectorat de Toulouse)
// : non disponible car la méthode d'enquête ne permet pas une telle estimation.*

Tableau 6 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans [29]

On observe par l'intermédiaire de ces données que les substances licites dominent le niveau de consommation des substances psycho-actives chez les français entre 11 et 75 ans. Que ce soit en termes d'expérimentations ou d'usages quotidiens, l'alcool et le tabac sont les plus consommés. Nous pouvons montrer des différences importantes de consommations au sein de ce groupe : le tabac s'avère moins expérimenté que l'alcool (38,2 millions contre 46,9 millions de personnes), mais nettement plus souvent consommé quotidiennement (13,3 millions contre 4,6 millions de personnes).

Parmi les drogues illicites, le cannabis reste de très loin la substance qui prédomine, avec 17,0 millions d'individus à l'avoir déjà expérimenté. Son usage régulier (au moins 10 fois par mois) concerne près de 1,5 millions de personnes.

La consommation de cocaïne, deuxième produit illicite le plus consommé, se situe bien en deçà et concerne, à fréquence d'usage équivalente, environ 10 fois moins de personnes, que ce soit en termes d'expérimentation ou d'usage dans l'année.

Parmi les 18 à 64 ans, les niveaux d'expérimentation apparaissent très différents selon le sexe et l'âge, hormis pour la consommation d'alcool pour laquelle la différence entre les classes et le sexe n'est pas flagrantes. Nous pouvons observer ces affirmations dans le tableau 7 ci-dessous :

	Ensemble 2014	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
<i>Effectifs</i>	<i>n = 13 039</i>	<i>n = 1 809</i>	<i>n = 2 271</i>	<i>n = 3 021</i>	<i>n = 3 048</i>	<i>n = 2 890</i>	<i>n = 6 127</i>	<i>n = 6 912</i>
Alcool	95	92	93	95	97	98	97	94
Tabac	82	79	82	81	83	83	86	78
Cannabis	42	54	59	47	35	19	50	33
Poppers	7,3	11,7	11,5	8,2	5,7	1,1	9,9	4,7
Cocaïne	5,6	7,1	10,2	6,4	4,2	1,4	8,3	3,1
Champignons hallucinogènes	4,8	6,6	8,4	5,4	3,2	1,3	6,8	2,8
MDMA/ecstasy	4,3	7,0	8,4	5,3	1,9	0,2	6,1	2,5
Colles et solvants	2,2	2,5	2,5	2,8	2,9	0,5	3,1	1,4
LSD	2,6	3,3	3,9	3,1	2,1	1,2	4,2	1,2
Amphétamines	2,3	2,9	3,6	2,2	1,8	1,3	3,4	1,3
Héroïne	1,5	1,3	1,8	1,7	2,2	0,6	2,5	0,6

Source : Baromètre santé 2014, INPES, exploitation OFDT

Tableau 7 : Expérimentation des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %) [29]

III.A - La consommation d'alcool en France en 2014

Les données du Baromètre Santé permettent d'analyser l'évolution des comportements des Français vis-à-vis de l'alcool et la représentation qu'ils s'en font [34].

La consommation de boissons alcoolisées constitue une composante importante des pratiques culturelles françaises et de certaines formes de sociabilité qui interviennent dès l'adolescence, et étant associées à des risques sanitaires et sociaux majeurs.

L'alcool apparait comme la substance psycho-active la plus nocive en termes de dommages physiques, sociaux et de dépendance [35].

La consommation d'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable en France, après le tabagisme. Les principales causes de décès étant les cancers (voies aériennes supérieures, foie, colo-rectal et sein), cirrhoses, accidents de la route, psychoses et dépendances alcooliques avérées [36].

De plus, un usage important d'alcool est associé à un risque de délits graves, notamment avec violence (agressions physiques et sexuelles, incivilités, violences conjugales et domestiques). De même, en milieu professionnel, on peut avoir à faire à des accidents du travail, des absentéismes par arrêts répétés ou de longue durée, des baisses de concentration, des pertes globale de productivité, etc [37].

III.A.1 - Evolution de la consommation

86% des 18-75 ans, soit 9 personnes sur 10, déclarent avoir bu de l'alcool au cours des 12 derniers mois avec un nombre estimé de 5,5 verres en moyenne, alors que seulement 13% n'en ont pas du tout consommé (cf. tableau 8). Sur l'ensemble de cette population, plus d'un tiers (38%) consomment de l'alcool au moins une fois par semaine et 1 personne sur 10 quotidiennement.

	Ensemble		Hommes		Femmes	
	2010	2014	2010	2014	2010	2014
Consommation d'alcool						
Alcool au cours de l'année	86,2	86,4	89,6	88,9	83,0	84,0
Nombre déclaré de verres bus par semaine	5,5	5,5	8,1	8,0	2,8	2,8
Alcool hebdomadaire	47,1	47,5	61,3	60,5	33,7	35,1
Vin	36,9	37,1	46,7	45,4	27,5	29,1*
Bière	18,6	20,3***	30,9	32,6*	6,8	8,6***
Alcools forts	15,7	15,2	24,7	23,9	7,2	6,8
Autres alcools	9,0	7,7***	10,2	9,0*	7,8	6,4***
Alcool quotidien	11,0	9,7***	16,7	14,6**	5,5	4,9
Alcoolisation Ponctuelle Importante (API)						
API dans l'année	36,0	38,3***	51,5	53,2	21,3	24,2***
API mensuelle	17,8	17,4	28,2	26,2*	8,0	8,9
API hebdomadaire	4,8	5,0	7,9	8,2	1,8	2,0
Ivresse						
Ivresse dans l'année	19,1	19,1	27,6	26,5	11,1	12,1
Ivresses répétées	8,1	9,3***	13,0	13,5	3,6	5,2***
Ivresses régulières	3,1	3,8***	5,3	6,2*	0,9	1,6***

***, **, *: évolutions significatives aux seuils de 0,1%, 1% et 5% entre 2010 et 2014
Source: Baromètres santé 2010 et 2014, Inpes

Tableau 8 : Indicateurs de consommations d'alcool parmi les 15-75 ans selon le sexe, en 2010 et

Cependant, il est intéressant d'observer que la consommation quotidienne est en diminution (11 à 9,7% entre 2010 et 2014).

Ce tableau (page 19) nous montre aussi que le vin reste le leader en France avec 37%, suivi par la bière (20%), les alcools forts (15%) loin devant les autres types d'alcool (cidre, porto, champagne, etc).

III.A.2 - Une émergence de nouveaux profils de consommation

De nouveaux comportements d'alcoolisation, notamment pour les tranches d'âge les plus jeunes, se confirment, se traduisant par une augmentation des épisodes d'ivresse, des consommations à risque et de l'Alcoolisation Ponctuelle Importante (API).

III.A.2.a - Les alcoolisations ponctuelles importantes (API) [29]

Une API est définie par la prise d'au moins six verres pour les adultes et cinq pour les adolescents en une même occasion. Ce mode de consommation reste globalement stable parmi les adultes, mais ce comportement est en hausse notable chez les femmes de 18 à 25 ans (de 30% à 42% entre 2005 et 2010) (cf. tableau 8, page 19). De même, la proportion de jeunes ayant adopté ce type de consommation est également en nette progression : en 2011, 53,2% des jeunes de 17 ans sont concernés, contre 48,7% en 2008 et 45,8% en 2005.

Au sein de la population des 15-75 ans, près de 4 personnes sur 10 interrogées (38,3%) déclarent au moins une API au cours de l'année écoulée (soit significativement plus qu'en 2010 avec 36%), 17,4% ont déclaré une API tous les mois et 5% toutes les semaines.

III.A.2.b - La recherche de l'ivresse

Une question, ajoutée en 2014 par l'INPES, explore « la consommation importante d'alcool dans le but de rechercher l'ivresse », comportement qui se rapproche de la notion anglo-saxonne de « *binge drinking* », qui consiste à boire rapidement plusieurs verres d'alcool en une même occasion dans une perspective de « défonce » [38].

Les résultats indiquent que 13% des 15-75 ans déclarent cette pratique au cours de leur vie.

Bien que l'expérimentation de l'ivresse semble relativement homogène au sein de la population, la recherche d'ivresse concerne peu les générations les plus âgées : 4% des 55 ans et plus, contre environ 1 personne sur 5 entre 15 et 44 ans. Ces comportements semblent ainsi s'être particulièrement développés depuis une trentaine d'années, même s'ils ont tendance à s'effacer avec l'avancée en âge : 14% des 15-24 ans ont consommé de l'alcool pour rechercher l'ivresse au cours des douze derniers mois, 10% des 25-34 ans et 6% des 35-44 ans (cf. tableau 9).

De même que pour les autres indicateurs de consommation d'alcool, les hommes déclarent plus souvent cette pratique (parmi les 15-75 ans, 18% des hommes contre 8% des femmes l'ont déjà expérimenté), mais les écarts apparaissent plus faibles parmi les jeunes. Entre 15 et 24 ans, 16% des hommes ont bu à des fins d'ivresse au cours de l'année, 8% à un rythme mensuel, des proportions respectivement de 11% et 4% pour les femmes [29].

	15-24 ans	25-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	65-75 ans	15-75 ans
Ivresse au cours de la vie	56,8	68,9	66,8	65,0	55,9	44,2	60,4
Recherche de l'ivresse au cours de la vie	17,9	22,7	17,9	10,6	5,9	2,4	13,2
Recherche de l'ivresse au cours de l'année	13,5	9,8	6,1	2,4	1,1	0,4	5,5
Recherche de l'ivresse mensuelle	6,0	3,5	2,1	1,4	0,5	0,2	2,3

Source: Baromètre santé 2014, Inpes

Tableau 9 : Consommation d'alcools dans le but de rechercher l'ivresse, parmi les 15-75 ans

III.A.3 - Profils de consommation par tranche d'âge [34]

Les profils de consommations diffèrent fortement selon l'âge, avec des patterns similaires parmi les hommes et les femmes, même si les niveaux de consommation restent bien différenciés. La consommation quotidienne d'alcool est plus élevée avec l'avancée en âge : rare avant 25 ans (1%), elle concerne 1/4 des individus au-delà de 65 ans (cf figure 2, page 22).

Inversement, les consommations ponctuelles (API ou épisodes d'ivresse) diminuent quand l'âge augmente.

Chez les hommes, leur fréquence est plus importante parmi les 25 à 34 ans : 2/3 d'entre eux (67%) ont connu au moins une API dans l'année, 37% tous les mois, et près de la moitié ont déclaré au moins 1 ivresse dans l'année (47%).

Parmi les femmes, ce type de consommation culmine avant les 25 ans. Effectivement, 43% des 15-24 ans déclarent une API dans l'année, 19% tous les mois et 1/3 d'entre elles (34%) ont connu une ivresse au cours des 12 derniers mois.

Au delà de 55 ans, 3% des personnes déclarent une ivresse dans l'année, tandis que 24% déclarent au moins 1 API.

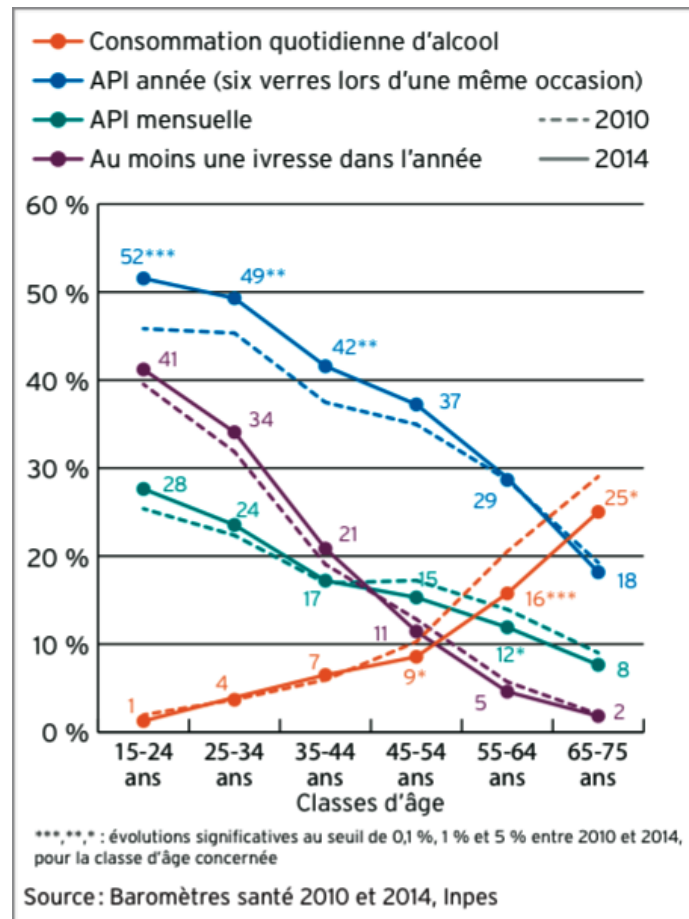


Figure 2 : Évolutions de différents modes de consommation d'alcool parmi les 15-75 ans, selon l'âge, en 2010 et 2014

III.A.4 - Focus sur les 18 à 25 ans [34]

Une augmentation des API et des ivresses avait été observée entre 2005 et 2010. Entre 2010 et 2014, cette tendance ne fait qu'augmenter. La proportion des jeunes déclarant consommer de l'alcool toutes les semaines est passée de 36 à 40% soit 51% des hommes et 30% des femmes.

Plus de la moitié des jeunes adultes (57%) ont déclaré une API au cours de l'année, proportion aussi en hausse (+4,6 points par rapport à 2010), 32% tous les mois et 11% toutes les semaines.

Un peu moins d'un jeune sur deux (46%) déclare avoir connu une ivresse au cours de l'année, une proportion identique à celle observée en 2010. En revanche, les ivresses répétées et régulières apparaissent en hausse (consécutivement de 25 à 29% et de 11 à 14%).

III.A.5 - Conclusion

Les ventes annuelles d'alcool pur en France diminuent régulièrement depuis plus de cinquante ans, évolution presque entièrement attribuable à la diminution de la consommation de vin [29]. Les résultats des enquêtes menées depuis vingt ans confirment cette tendance.

La part des 15-75 ans consommant de l'alcool quotidiennement est passée de 24% en 1992 à moins de 10% en 2014 [34].

Parallèlement à cette diminution de la consommation quotidienne, d'autres comportements ont vu le jour, à l'image de l'évolution à la hausse des API et des ivresses, en particulier entre 2005 et 2010 [39]. En 2010, les API au cours de l'année ont à nouveau augmenté, de même que les ivresses répétées et régulières, alors que la proportion de personnes déclarant une ivresse dans l'année est restée stable. Ces augmentations concernent principalement les femmes, prolongeant la tendance au rapprochement des comportements d'alcoolisation ponctuelle entre hommes et femmes [40].

Les usages d'alcool chez les jeunes diffèrent de ceux de leurs aînés, et les pratiques actuelles diffèrent de celles des générations précédentes. L'expérimentation d'une consommation pour rechercher l'ivresse se concentre entre 15 et 44 ans, et se révèle assez rare parmi les plus âgés, soulignant son développement relativement récent [34].

Quelles sont les consommations à risques ? [29]

La catégorie de « buveurs à risques chroniques » est définie par une consommation journalière comprise entre trois et sept verres par jour. La proportion de « buveurs à risques chroniques » parmi les 18-75 ans s'établit à 9% en 2010, les 18-25 ans étant les plus touchés (14%). La part de cette catégorie de consommateurs a augmenté par rapport à 2005 (+ 7,6%). Les personnes qui boivent au moins 7 verres par jour, sont quant à elles classées comme « buveurs à risque de dépendance ». La proportion de

buveurs de 18 à 75 ans dans ce cas est en 2010 de 1,2 % (soit environ 520 000 personnes), contre 0,9% en 2005.

Face à ces constats, il apparaît nécessaire de s'appuyer sur des interventions évaluées comme efficaces pour prévenir les consommations problématiques d'alcool [41], et d'adopter conjointement des mesures de prévention.

Cette prévention peut être, d'une part, structurelle par le recours aux taxes, la régulation de l'accessibilité du produit (nombre de points de ventes, horaires d'ouverture, âge minimum légal, etc) ou encore par la fixation d'un prix minimum par unité d'alcool pourraient permettre d'agir au bénéfice des moins favorisés [42] [43].

D'autres part, cette prévention pourrait concerner des mesures éducatives pour impacter l'usage d'alcool chez les jeunes vis-à-vis de leur entrée potentielle dans une consommation à risque : développement des compétences psychosociales chez les jeunes et des compétences parentales [44].

A travers ces informations, il semblerait essentiel de repérer au plus tôt les usages précoces et réguliers et de promouvoir une prise en charge adaptée, notamment par le biais des médecins généralistes et des consultations jeunes consommateurs.

III.B - Le tabagisme en France en 2014

Le tabac et sa nicotine sont les produits psycho-actifs provoquant les conséquences sanitaires les plus importantes sur le plan collectif. Les pathologies principalement liées au tabac sont les cancers des voies pulmonaires et aérodigestives supérieures, les maladies cardio-vasculaires et les maladies respiratoires. C'est la composition de la fumée des cigarettes qui fait l'objet de la plus grande attention, en tant que déterminant à la fois de la dépendance au tabac et des principales maladies associées au tabagisme. Si plusieurs milliers de substances sont identifiées dans la fumée du tabac, seule une dizaine d'entre elles présentent des doses toxicologiquement actives : nicotine, monoxyde de carbone, oxyde d'azote, goudrons, etc [45].

Le tabagisme est considéré comme responsable d'environ 73 000 décès par an, soit plus d'un décès sur sept. Cette mortalité touche principalement les hommes (81%), mais décroît pour ces derniers depuis le milieu des années 1990 alors qu'elle progresse rapidement, sur la même période, pour les femmes [29].

III.B.1 - Evolution du tabagisme en France au cours de la dernière décennie

La proportion de consommateurs de tabac a augmentée entre 2005 et 2010 parmi la population française âgée de 18 à 75 ans, ce qui constitue la première hausse marquée depuis la loi Évin en 1991. Cette évolution semble surtout liée à l'accroissement de l'usage chez les femmes, notamment celles âgées de 45 à 64 ans. Observons cette évolution du tabagisme selon le sexe dans la figure 3 ci-dessous.

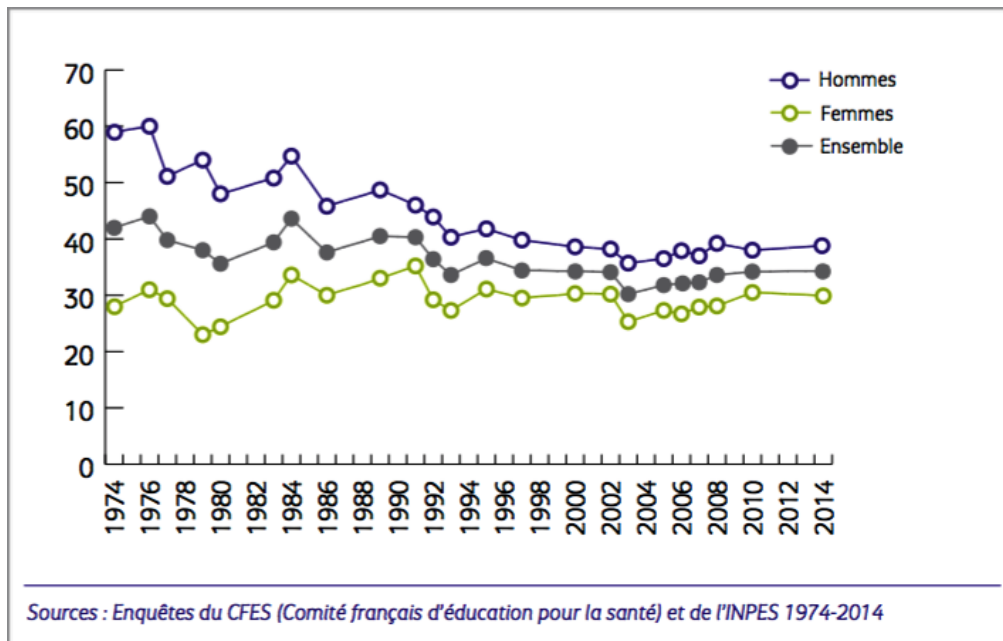


Figure 3 : Évolution du tabagisme actuel depuis 1974 parmi les 18-75 ans selon le sexe (en %)

La hausse globale du tabagisme faisant suite à une baisse au début des années 2000, la consommation de tabac se retrouve en 2010 à peu près au même niveau qu'en 2000. Cette stabilité paraît d'autant plus surprenante que les mesures de hausse des prix et d'interdictions de fumer dans les lieux publics se sont succédées au cours de cette décennie.

En 2014, les 4/5 (79,8%) des 18-75 ans déclarent avoir expérimenté le tabac. Un tiers resteront des fumeurs actuels (34,1%), dont 28,2% sont des fumeurs réguliers (ou quotidiens), soit environ 13,2 millions d'individus. La proportion d'ex-fumeurs est vraisemblablement équivalente aux fumeurs actuels soit 31% de cette population.

C'est en raison de différents facteurs, notamment de son fort pouvoir addictif, que sa consommation est plus souvent quotidienne que celle de l'alcool. Rappelons ces chiffres : trois français sur dix fument quotidiennement contre un sur dix pour l'alcool.

Parmi les 18-75 ans, après la hausse de la prévalence du tabagisme observée entre 2005 (31,4%) et 2010 (33,7%), la tendance est à la stabilisation entre 2010 et 2014. En

revanche, la proportion de fumeurs réguliers est en recul légèrement entre 2010 (29,1%) et 2014 (28,2%), alors que la proportion d'ex-fumeurs est en hausse (de 29,2% à 31,0%).

III.B.2 - Inégalité homme / femme face au tabac

La prévalence du tabagisme régulier est stable chez les hommes (de 32,4% en 2010 à 32,3% en 2014) alors qu'elle diminue chez les femmes (de 26,0% à 24,3%) [46].

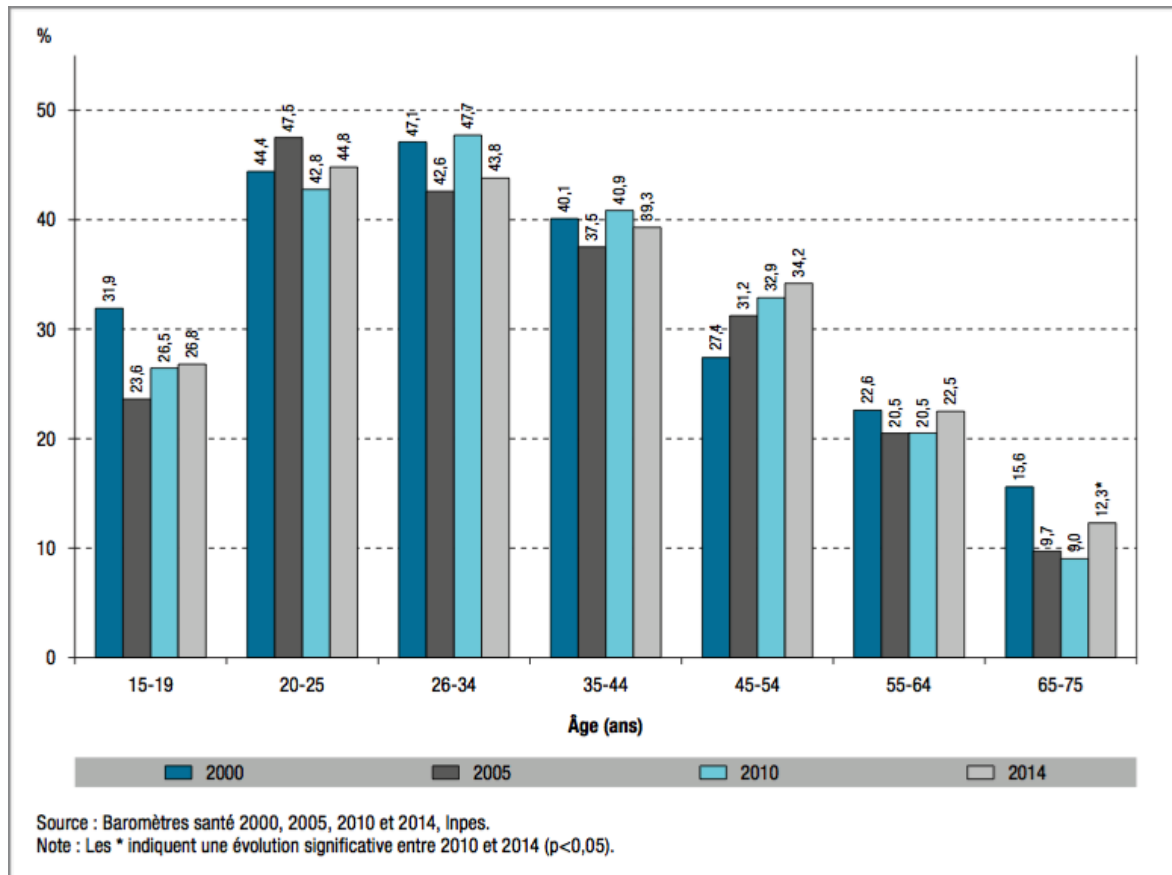


Figure 4 : Évolution de la prévalence du tabagisme quotidien chez les hommes en France entre 2000 et 2014, par tranche d'âge (15-75 ans)

Ces deux diagrammes (figure 4, page 26 et figure 5, page 27) semble montrer un écart pour l'usage quotidien de tabac entre les hommes et les femmes, et ce quelle que soit la génération. Cet écart semble lié en partie aux grossesses puis à la présence d'enfants en bas âge au sein des foyers.

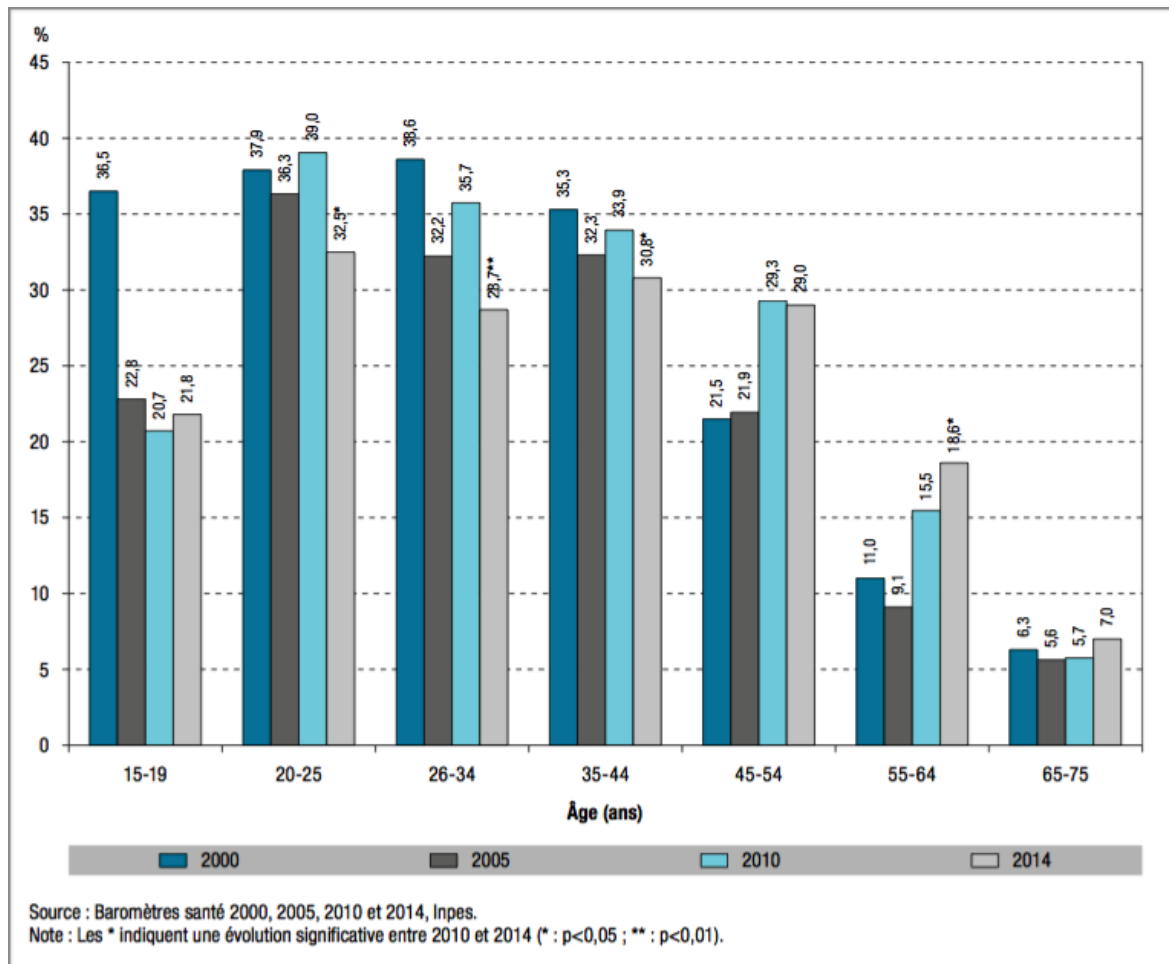


Figure 5 : Évolution de la prévalence du tabagisme quotidien chez les femmes en France entre 2000 et 2014, par tranche d'âge (15-75 ans)

III.B.3 - Quantité de tabac fumée

68% des fumeurs déclarent fumer au moins 10 cigarettes par jour, les hommes un peu plus fréquemment que les femmes (72 contre 64%) [46]. Le nombre moyen de cigarettes ou équivalent cigarettes fumées* quotidiennement par les fumeurs réguliers est de 13,5 idem qu'en 2010 (13,8) mais en baisse depuis 2005 (15,3) parmi les 18-75 ans (cf. tableau 10).

	0-5 cigarettes/jour	+5-10 cigarettes/jour	+10-15 cigarettes/jour	+15-20 cigarettes/jour	+20-30 cigarettes/jour	+30 cigarettes/jour
2010	19,2	31,3	17,8	18,8	8,2	4,7
2014	17,4	32,0	20,1	17,4	8,8	4,3

Source : Baromètres santé 2010 et 2014, Inpes.

Tableau 10 : Nombre de cigarettes fumées par jour par les fumeurs quotidiens en France en 2010 et 2014, par tranche de consommation (en %)

* Par convention, on considère les équivalences suivantes pour les quantités de tabac fumées : 1 cigare = 1 cigarillo = 2 cigarettes et 1 pipe = 5 cigarettes

III.B.4 - Conclusion

Sur le long terme, la prévalence tabagique diminue de manière régulière depuis les années 1970 parmi les hommes et, de manière moins nette, depuis les années 1990 parmi les femmes. Une baisse importante avait été observée entre 2000 et 2005, correspondant au lancement du premier plan cancer et à des augmentations importantes du prix du tabac (cf. figure 6).

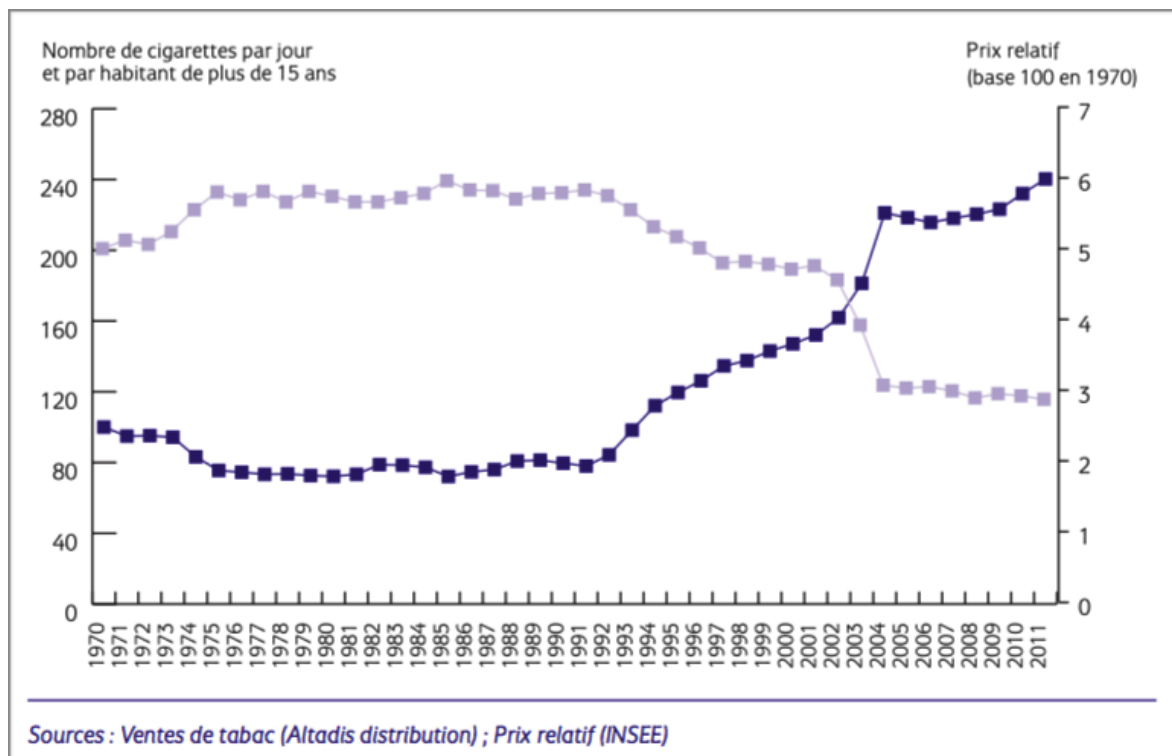


Figure 6 : Évolution comparée des ventes de cigarettes et du prix relatif du tabac de 1971 à 2011

Après la hausse de la prévalence tabagique observée entre 2005 et 2010, la proportion de fumeurs apparaît stable entre 2010 et 2014 et une légère diminution de l'usage quotidien de tabac est observée.

L'analyse par sexe montre que la prévalence du tabagisme régulier est en baisse chez les femmes uniquement, après avoir augmenté entre 2005 et 2010. La hausse observée entre 2005 et 2010 s'expliquait à la fois par un effet de génération chez les 45-64 ans [39] et par le fait que certaines femmes avaient recommencé à fumer après avoir arrêté un temps, ou étaient passées d'un tabagisme occasionnel à un tabagisme régulier [46].

Au contraire, en 2014, le pourcentage de femmes ayant arrêté de fumer est en augmentation par rapport à 2010, phénomène observé sur l'ensemble des générations. Le nombre de cigarettes fumées est stable parmi les fumeurs quotidiens soit entre 5 et 15 cigarettes par jour [46].

Combien de fumeurs sont particulièrement dépendants au tabac en France ?

La question de la détermination d'une population de fumeurs à problèmes ou à risques se pose assez peu pour le tabac, qui est presque toujours fumé quotidiennement et expose donc à un risque indéniable.

En 2010, 35% des fumeurs quotidiens de 18-75 ans présentent des signes de dépendance moyenne et 18% de forte dépendance, contre respectivement 34% et 20% en 2005. Parmi les personnes qui continuent de fumer, la proportion de celles fortement dépendantes augmente avec l'âge jusqu'à 54 ans et diminue ensuite. Elle touche plus fréquemment les hommes (20%) que les femmes (17%) [47].

III.C - Les substances illicites

A partir des résultats du Baromètre santé de l'INPES 2014, il est possible d'actualiser les niveaux d'usage des différentes substances illicites de la population française de 18 à 64 ans et de retracer les évolutions de consommation depuis le début des années 1990. Parmi les personnes âgées de 18 à 64 ans, les niveaux d'expérimentation apparaissent très différents selon le sexe et l'âge. Quel que soit le produit, les hommes se révèlent plus expérimentateurs que les femmes. L'expérimentation de substances illicites est la plus importante parmi les plus jeunes puis diminue globalement à l'approche de la quarantaine, soulignant ainsi des différences inter-générationnelles (cf. tableau 11).

	Ensemble 2014	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
<i>Effectifs</i>	<i>n = 13 039</i>	<i>n = 1 809</i>	<i>n = 2 271</i>	<i>n = 3 021</i>	<i>n = 3 048</i>	<i>n = 2 890</i>	<i>n = 6 127</i>	<i>n = 6 912</i>
Cannabis	42	54	59	47	35	19	50	33
Poppers	7,3	11,7	11,5	8,2	5,7	1,1	9,9	4,7
Cocaïne	5,6	7,1	10,2	6,4	4,2	1,4	8,3	3,1
Champignons hallucinogènes	4,8	6,6	8,4	5,4	3,2	1,3	6,8	2,8
MDMA/ecstasy	4,3	7,0	8,4	5,3	1,9	0,2	6,1	2,5
Colles et solvants	2,2	2,5	2,5	2,8	2,9	0,5	3,1	1,4
LSD	2,6	3,3	3,9	3,1	2,1	1,2	4,2	1,2
Amphétamines	2,3	2,9	3,6	2,2	1,8	1,3	3,4	1,3
Héroïne	1,5	1,3	1,8	1,7	2,2	0,6	2,5	0,6

Source : Baromètre santé 2014, INPES, exploitation OFDT

Tableau 11 : Expérimentation des drogues illicites suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %)

III.C.1 - Le cannabis

Contrairement à d'autres substances illicites, le cannabis n'est pas à l'origine de surdoses mortelles. Les consommateurs de cette substance peuvent néanmoins rencontrer un certain nombre de problèmes. L'intoxication aiguë au cannabis se traduit de façon plus ou moins importante selon la dose absorbée et la tolérance développée par le sujet par une augmentation des temps de réaction et des troubles de la coordination motrice, avec dans certains cas des attaques de panique et des hallucinations [29].

La consommation de cette substance est à l'origine de 175 à 190 décès annuels par accidents de la route [29].

L'usage chronique peut conduire à un désintérêt pour les activités quotidiennes, des difficultés de concentration et de mémorisation (« syndrome amotivationnel ») et un déclin des capacités d'apprentissage. Dans certains cas, l'usage régulier de cette substance peut favoriser l'apparition de troubles psychiatriques, notamment la survenue de schizophrénie [29].

En 2014, 42% des adultes de 18-64 ans déclarent avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie (toujours de façon prépondérante chez les hommes avec 50% contre 33% des femmes). L'usage au cours des douze derniers mois est de 11% et l'usage régulier reste à 3% dans cette population.

La proportion d'individus ayant expérimenté le cannabis s'avère maximale entre 26 et 34 ans pour les deux sexes, manifestant avant tout un facteur générationnel. La consommation actuelle de cannabis concerne surtout les plus jeunes (28% pour les 18-25 ans). Elle diminue ensuite avec l'âge pour n'atteindre plus que 2% des 55-64 ans (cf. figure 7).

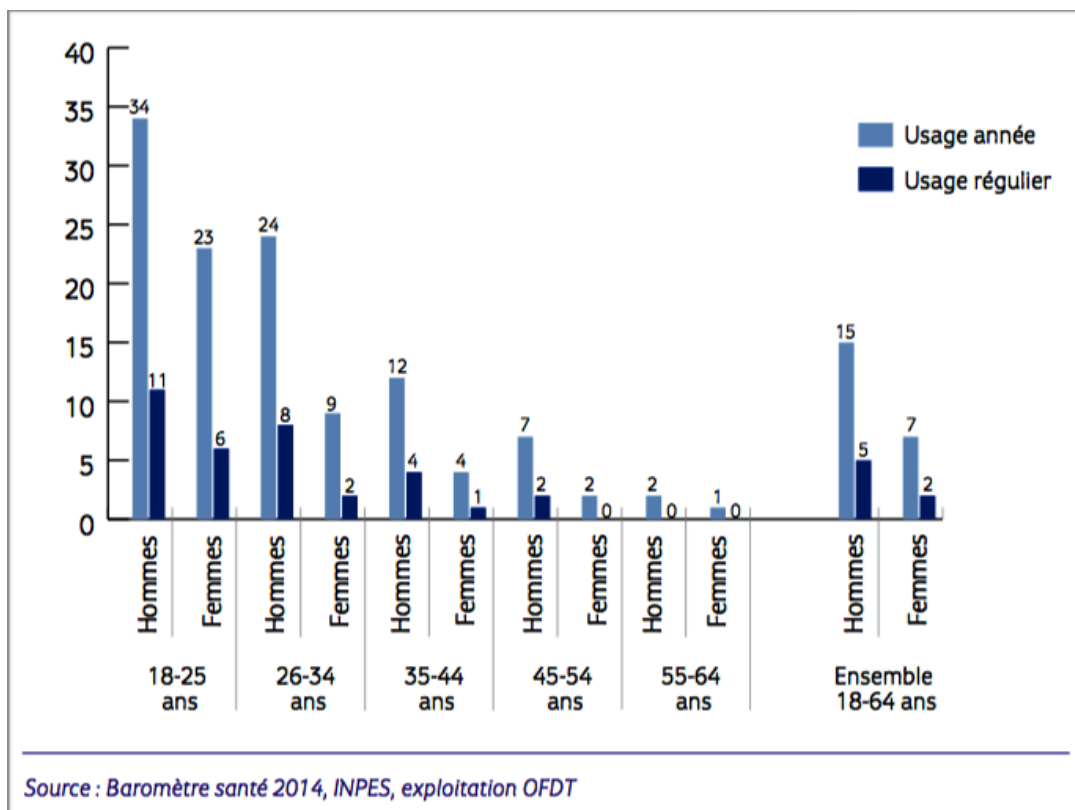


Figure 7 : Proportion de consommateurs de cannabis au cours de l'année et réguliers, suivant le sexe et l'âge en 2014 (en %)

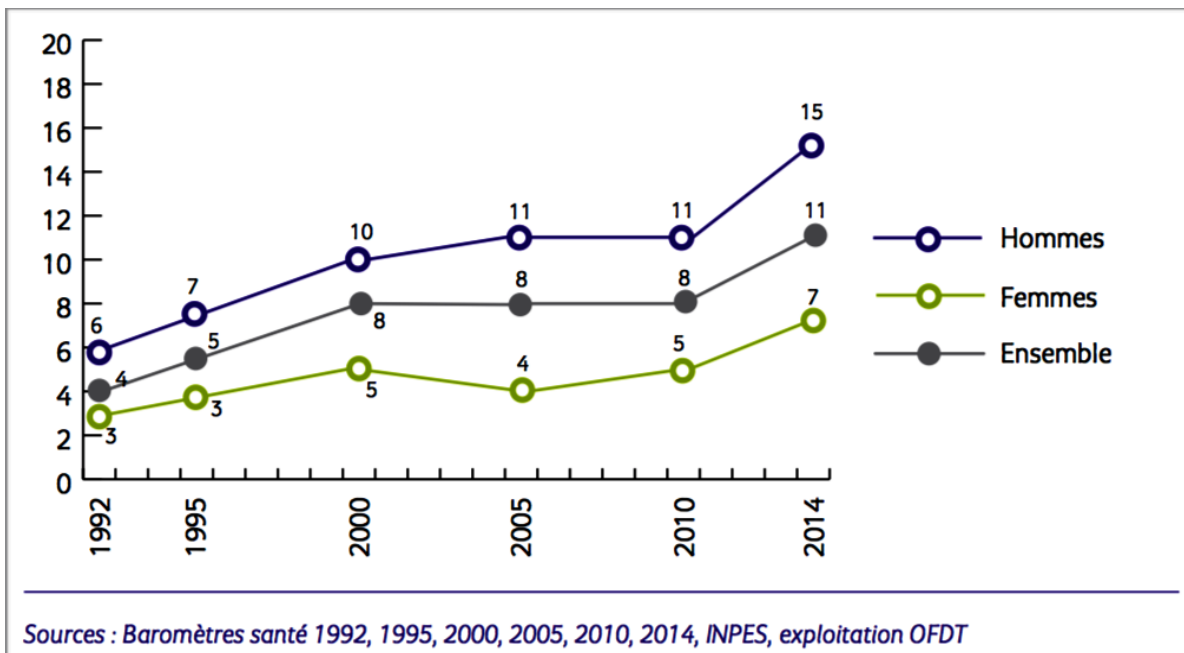


Figure 8 : Évolutions entre 1992 et 2014 de la proportion des consommateurs de cannabis au cours de l'année, parmi les 18-64 ans, par sexe (en %)

En ce qui concerne son évolution au cours de la dernière décennie, sur l'ensemble des 18-64 ans, l'expérimentation de cannabis est passée de 33 à 42% entre 2010 et 2014 (cf. figure 8).

Cette hausse s'inscrit dans un contexte de net accroissement de l'offre de cannabis en France et notamment par la culture domestique et la production locale d'herbe avec plus de 140 000 pieds de cannabis saisis en 2013 contre 55 000 en 2010 [48].

III.C.2 - Autres substances psycho-stimulantes

La cocaïne, sous sa forme chlorhydrate, est le produit illicite le plus consommé en France après le cannabis [49].

La consommation de cocaïne entraîne une sensation de puissance intellectuelle et physique, engendrant une indifférence à la fatigue, couplée à un sentiment d'euphorie. Ces effets « positifs » sont suivis d'une phase de « descente », marquée par des symptômes de type dépressif, une anxiété et une forte irritabilité. La cocaïne est un puissant stimulant du système nerveux central et sa consommation est très addictogène [50].

Les conséquences d'une prise occasionnelle ou régulière de cocaïne sont extrêmement importantes. La cocaïne peut être à l'origine de complications psychiatriques sévères comme un état délirant aigu ou une dépression majeure avec risque de passage à l'acte suicidaire. Elle peut également favoriser l'apparition de problèmes somatiques

potentiellement graves comme un syndrome coronarien aigu, une hypertension artérielle, des troubles du rythme cardiaque, une crise d'épilepsie, un accident vasculaire cérébral ou des risques d'infection. Enfin, la prise de cocaïne est susceptible d'induire des comportements à risque pouvant entraîner des problèmes médico-légaux ou des conséquences sur le plan social [29].

En ce qui concerne sa consommation en France, la part des 18-64 ans ayant expérimenté la cocaïne n'a cessé d'augmenter et a ainsi été multipliée par quatre en deux décennies (de 1,2% en 1995 à 5,6 % en 2014). Cependant, l'usage dans l'année n'a pas significativement progressé et reste en 2014 à 1,1% pour cette classe d'âge. Toutefois, la tendance à la hausse depuis les années 1990 signale la plus large diffusion d'un produit autrefois cantonné à des catégories aisées et touchant depuis quelques années l'ensemble des strates de la société [47]

Comme les chiffres en témoignent dans le tableau 11 (page 30), les niveaux d'expérimentation pour les substances synthétiques telles que l'ecstasy/MDMA et les amphétamines sont respectivement de 4,3% et de 2,3%.

De même la consommation des autres substances illicites reste marginale sur l'ensemble de la population des 18-64 ans (cf. tableau 11, page 30). En 2014, l'usage au cours de la vie de champignons hallucinogènes concerne 4,8 % des personnes interrogées et l'usage actuel est à 0,3 %.

La prévalence de l'expérimentation de l'héroïne est de 1,5 % dans l'ensemble de cette population et l'usage actuel apparaît très rare (0,2 % des personnes interrogées).

IV - Le comportement addictif

IV.A - Rechercher l'agréable et éviter le désagréable

Nos motivations les plus puissantes nous viennent de comportements ayant été bénéfiques pour notre espèce d'un point de vue évolutif. Des systèmes cérébraux spécialisés ont donc évolués pour nous procurer du plaisir lors de l'exécution de ces comportements [90].

Il existe deux voies majeures dans le cerveau qui concourent à l'activation des comportements :

- le circuit de la récompense, qui fait partie de ce que l'on nomme en anglais le *Medial Forebrain Bundle* (MFB)

- le circuit de la punition ou PeriVentricular System (PVS)

Le MFB, par le cycle «désir - action - satisfaction» et le PVS, par la réponse de fuite ou de lutte réussie, amènent tous les deux l'organisme à préserver son homéostasie par l'action et forment ce que l'on appelle le Système Activateur de l'Action (SAA) (cf. figure 9).

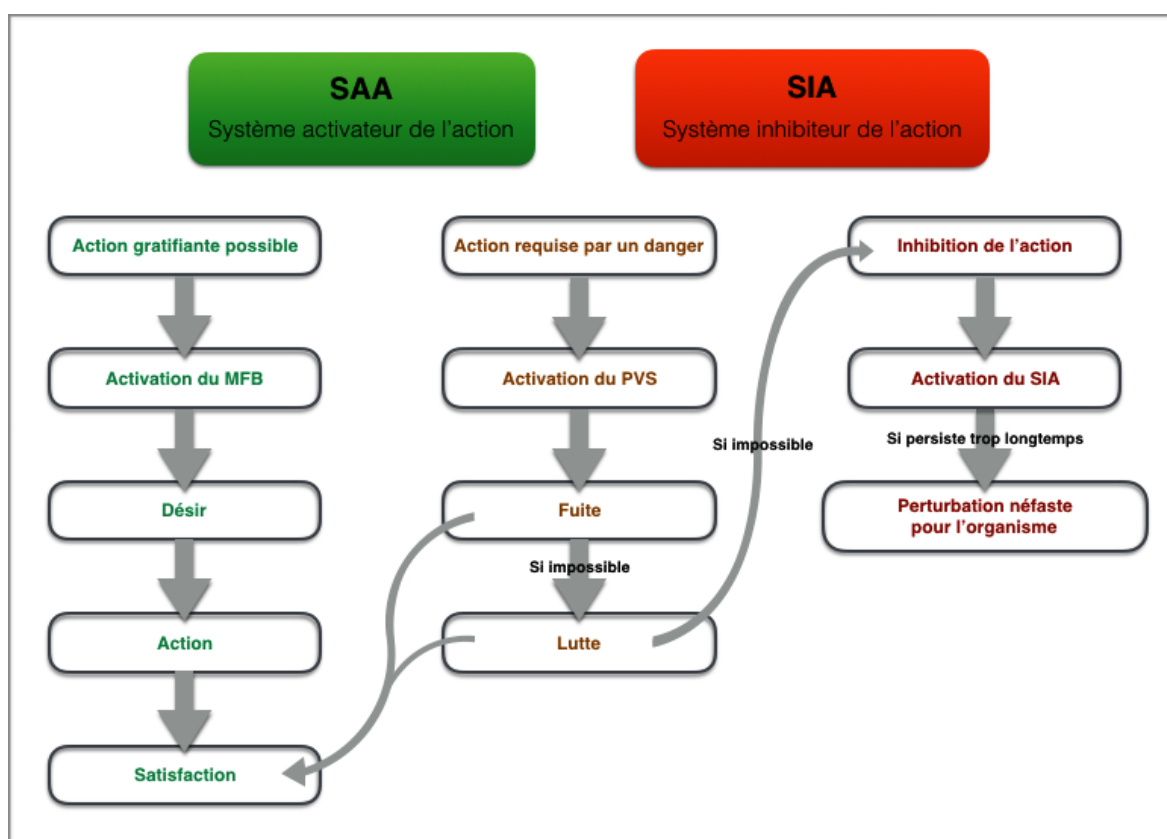


Figure 9 : Présentation des systèmes activateur et inhibiteur de l'action [90]

À ce SAA s'oppose un système inhibiteur de l'action (SIA). Son activation en condition naturelle survient devant le constat de l'inefficacité de notre action. La fuite ou la lutte nous apparaissant impossible, la soumission et l'acceptation du *statu quo* demeure alors bien souvent la dernière alternative pour assurer sa survie.

Le SIA est le fruit d'une évolution où il a été utile en fonctionnant sporadiquement, empêchant temporairement toute action inutile qui ne pourrait qu'empirer la situation.

Or dans notre société basée sur la compétitivité, nombreuses sont les personnes qui activent de façon chronique ce circuit pour éviter les représailles. L'inhibition de l'action n'est plus alors qu'une simple parenthèse adaptative entre des actions d'approche ou de retrait, mais une véritable source d'angoisse.

IV.B - Sur le plan comportemental

Comme nous avons pu le voir (figure 9, page 34), la recherche de la satisfaction peut passer par deux voies : par le désir d'une action gratifiante ou par la fuite. Ces deux concepts sont fondamentaux dans l'addiction. Ils nous permettent d'introduire le principe de conditionnement.

On ne peut commencer à parler du conditionnement sans évoquer le nom du célèbre physiologiste russe, *Ivan Pavlov*, qui en posa les premiers principes de fonctionnement. Il faut savoir que dans les années 1920, *Pavlov* s'intéresse à la digestion et est confronté à un difficile problème pratique : comment réussir à faire saliver les chiens de laboratoire en dehors de la prise de nourriture ?

Il remarque qu'au cours des préparatifs qui précèdent les expériences, les chiens salivent à la vue du matériel, de l'expérimentateur. Il a alors l'idée de faire précéder systématiquement la présentation de la nourriture par un son, ce qui lui permet de procéder au recueil de la salive avant la consommation de nourriture par le chien.

Le premier protocole expérimental de conditionnement est né.

IV.B.1 - Le conditionnement classique ou conditionnement de Pavlov [91]

De la nourriture placée dans la gueule du chien entraîne une réaction salivaire. Cette réaction salivaire est une Réaction Inconditionnelle (RI). Ceci veut dire que le chien ne peut pas s'empêcher de saliver. La salivation est inscrite dans la physiologie de son organisme. La salivation est systématiquement provoquée par la nourriture qui est donc le Stimulus Inconditionnel (SI).

Si l'on fait régulièrement précéder l'administration de nourriture par un son, au bout d'un certain nombre d'essais, ce son deviendra, à lui seul capable de provoquer la salivation. Le son, initialement Neutre (SN), c'est-à-dire n'ayant initialement aucun effet sur la réaction salivaire, devient capable de provoquer cette réaction parce qu'il a été associé au Stimulus Inconditionnel (SI) « viande ». Le son est devenu Stimulus Conditionnel (SC) et la réaction salivaire est devenue Conditionnée (RC).

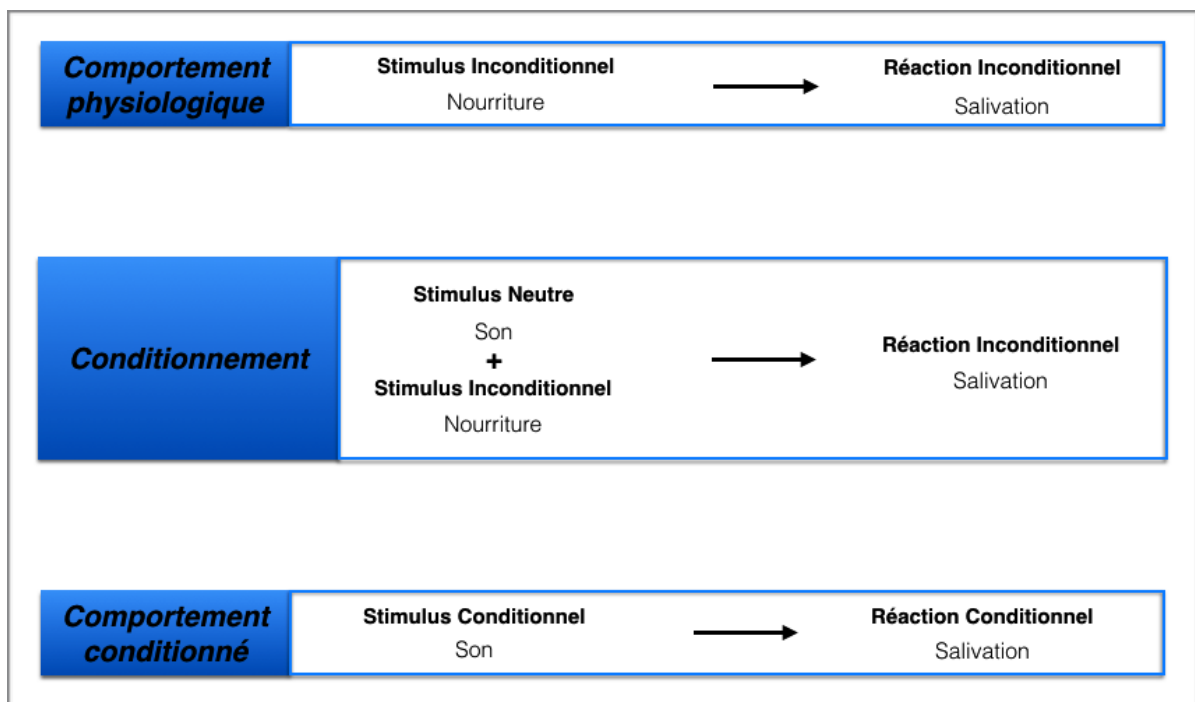


Figure 10 : Le comportement Pavlovien

Ainsi, le conditionnement classique est un conditionnement de type S — R ce qui veut dire qu'il y a d'abord un stimulus et puis après une réponse provoquée par ce stimulus. C'est le stimulus qui déclenche la réponse. Ce type de conditionnement est appelé de ce fait conditionnement répondant ; en d'autres termes, une réponse de type pavlovienne est contrôlée par les événements qui la précèdent.

IV.B.2 - Le conditionnement opérant ou conditionnement de Skinner [92]

C'est *BF Skinner* (1904-1988) qui développa par la suite ce conditionnement qui est à la genèse du comportement addictif.

Skinner s'intéressa à l'analyse de la fréquence d'apparition d'un comportement en fonction de ses conséquences. La différence avec *Pavlov* tient dans ce que le conditionnement n'est plus lié ici à des réponses réflexes de l'organisme mais à l'influence de l'environnement, qui renforce positivement ou négativement le conditionnement. C'est cette relation fondamentale qu'il va mettre en évidence dans le conditionnement opérant.

Le paradigme expérimental du conditionnement est le suivant.

Un animal affamé est placé dans une cage pourvue de deux mécanismes :

- un dispositif réponse pouvant être actionnée par l'animal
- un réceptacle destinée à recevoir une quantité déterminée de nourriture ou de liquide.

Skinner a d'abord prit un rat auquel il a appris à se nourrir de la nourriture qu'il laissait à disposition dans la cage. Puis lorsqu'il enleva la nourriture, il observa que le rat se mit à chercher sa nourriture en courant et en reniflant. Ainsi, l'animal accrocha par inadvertance le levier et de la nourriture tomba donc dans le réceptacle. Peu à peu, le rongeur commença à appuyer plus souvent sur le levier et, finalement, à le faire chaque fois qu'il avait faim.

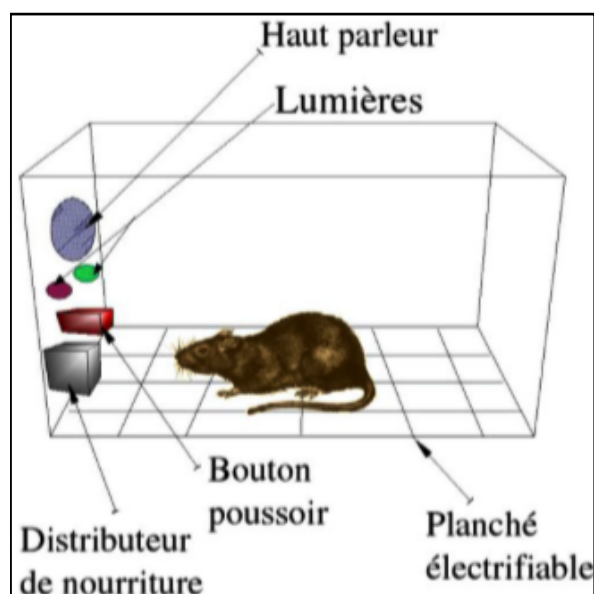


Figure 11 : Schéma de la cage de *Skinner*

Ce système est un système de renforcement positif. C'est une procédure qui entraîne une augmentation de la probabilité ou la fréquence d'apparition d'un comportement (appuyer sur le levier) suite à la présentation d'un stimulus qu'on qualifiera d'appétitif (nourriture).

En contrepartie, *Skinner* décrit le renforcement négatif comme une procédure qui entraîne une augmentation de la probabilité ou la fréquence d'apparition d'un comportement suite au retrait d'un stimulus qualifié d'avérsif.

Pour démontrer ce renforcement, il met au point une cage dans lequel un pigeon est présent. Suite à la disparition de la lumière rouge présente à l'intérieur de la boîte, le plancher de la boîte s'électrifie. Le pigeon apprend donc de ses erreurs et anticipe par la suite la disparition de la lumière en sautant afin d'éviter l'électrification.

Le stimulus avérsif (électrification) est ainsi évité par un comportement conditionné : le saut.

Et l'addiction dans tout ça ?

Dans des conditions physiologiques normales, le circuit de la récompense fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés à la survie, comme la recherche de nourriture, la reproduction ou le contact social.

La stimulation par les substances toxicomanogènes est cependant nettement plus intense et plus durable que la stimulation induite par les récompenses naturelles, ce qui aura pour résultat de focaliser l'attention et la motivation sur la drogue au détriment des stimuli naturels [51].

On peut donc dire que les substances addictives usurpent le circuit de récompense et le détournent de son rôle physiologique normal.

Ainsi, les deux conditionnements décrits ci-dessus sont à la base du comportement addictif.

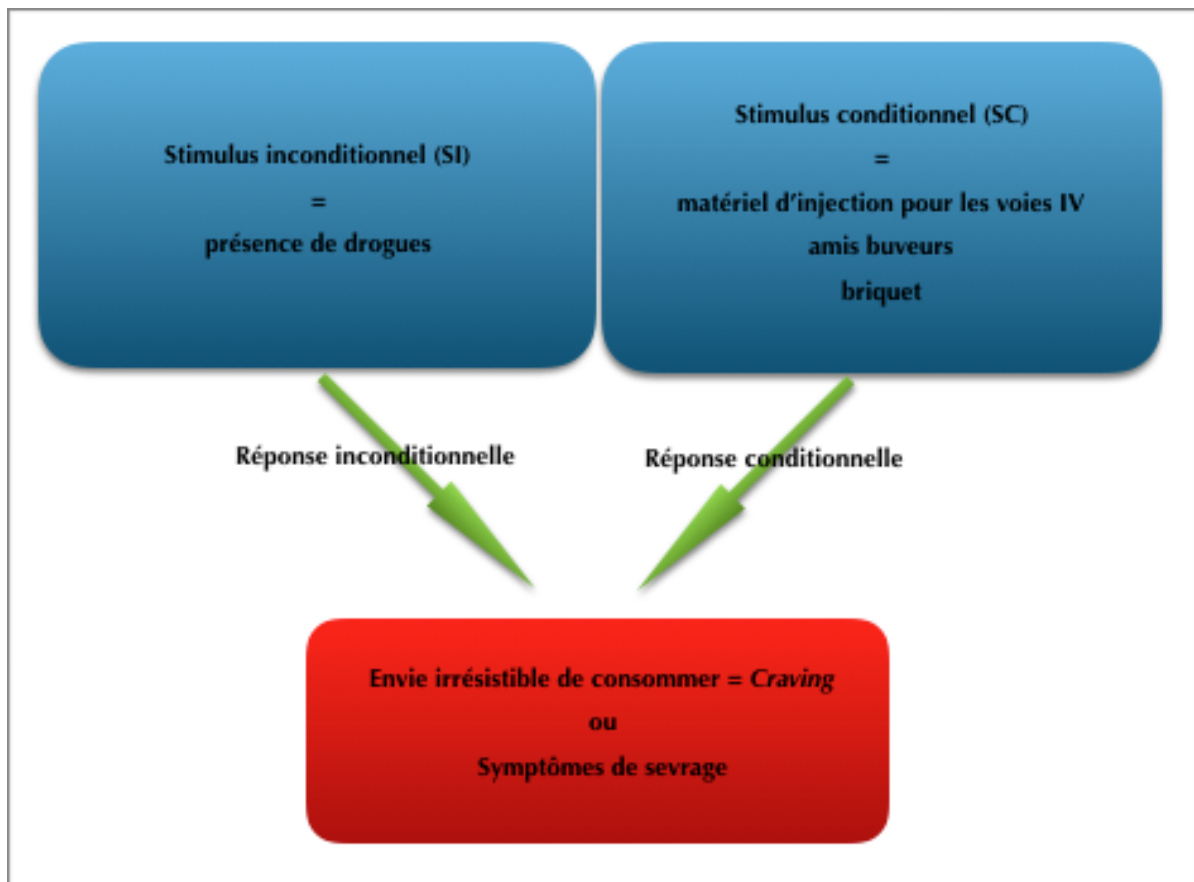


Figure 12 : Implication du comportement Pavlovien et Skinnerien dans l'addiction [93]

L'addiction commence par la naissance d'une habitude hédonique liée au renforcement positif et l'addiction grandissante induit une tolérance qui sera le siège d'un renforcement négatif.



Figure 13 : Le caractère impulsif et compulsif lié à l'usage de substance

En d'autres termes, l'addiction aux substances psycho-actives naît d'une source de renforcement positif induit premièrement par un usage impulsif (comportement direct adopté par un individu sans que celui-ci ne pense aux conséquences de ses actes) puis évolue en un renforcement négatif (retrait d'un syndrome de sevrage ou de manque) procuré par un usage compulsif (comportement caractérisé par la répétition d'une action, sans obtenir de récompense ou de plaisir) (cf. figure 13)

V - Neurobiologie de l'addiction

Toutes les substances addictives agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux de neurones du Système Nerveux Central (SNC), le système mésocorticolimbique, et conduisent à une augmentation extracellulaire de Dopamine (DA).

Ce système est formé de neurones dopaminergiques, qui synthétisent la dopamine comme neurotransmetteur. Les corps cellulaires sont situés dans l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) et leurs axones atteignent le *nucleus accumbens*, le cortex préfrontal et l'amygdale.

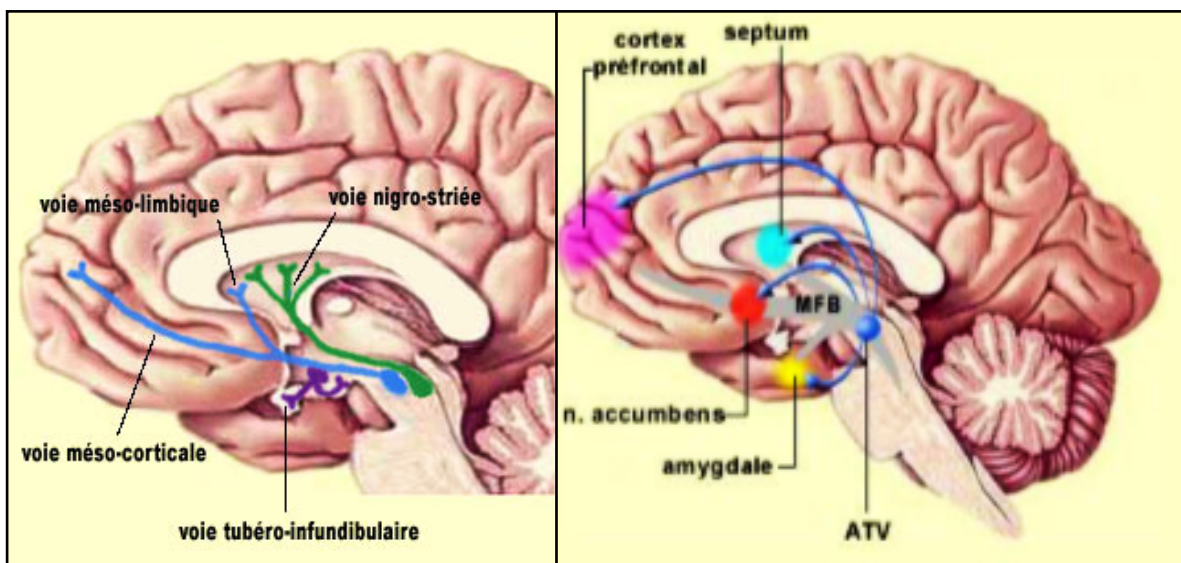


Figure 14 : Coupe sagittale cérébrale du circuit de la récompense [93]

Grace aux études réalisées sur l'animal, les chercheurs ont trouvé des indications pertinentes sur la nature du substrat biologique mis en jeu dans la réponse aux drogues. Psychostimulants, opiacés, nicotine ou même éthanol entraînent en effet des réponses similaires malgré des modes d'actions très variés : à la clé une forte augmentation de dopamine dans le cerveau.

Nous allons donc décrire par la suite le neurotransmetteur au coeur de toute la neuropharmacologie de l'addiction puis nous aborderons les différentes étapes du circuit de la récompense.

V.A - La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur du SNC, synthétisé principalement par les neurones de la région mésencéphalique. Les neurones qui en produisent ne représentent pas plus de 0,3% des cellules de notre encéphale. Ces neurones jouent néanmoins un rôle essentiel dans plusieurs de nos comportements. En effet, la dopamine participe à de nombreuses fonctions essentielles à la survie de l'organisme comme la motricité, l'attention, la motivation, l'apprentissage et la mémorisation.

Mais surtout, elle est un élément clé dans le repérage des récompenses naturelles pour l'organisme, et elle participe à la mémorisation des indices associés à ces récompenses.

V.A.1 - Le métabolisme de la dopamine

La dopamine est synthétisée dans les neurones à partir de la tyrosine. La réaction est assurée par deux enzymes :

- la tyrosine hydroxylase (TH), une enzyme limitante contrôlant la production de L-DOPA (L - 3,4-dihydroxyphénylalanine),
- la DOPA-décarboxylase (DDC) assurant la décarboxylation de cette dernière pour donner la dopamine [52].

Après avoir été produite dans le cytoplasme des terminaisons présynaptiques, la DA est chargée dans des vésicules synaptiques par un transporteur VMAT-2 (*vesicular monoamine transporter-2*). À l'arrivée d'un potentiel d'action, les vésicules libèrent leur contenu dans la fente synaptique par exocytose.

La dopamine libérée est en partie captée par des récepteurs se trouvant sur la cellule postsynaptique et transmet ainsi le signal neuronal par transduction. Environ 80% de la dopamine est recaptée par les neurones dopaminergiques présynaptiques à l'aide de transporteur sélectif DAT (*dopamine active transporter*). Excepté au niveau du cortex préfrontal, où l'expression des DAT est très faible et où la dopamine est recaptée par les neurones noradrénergiques via le transporteur NET (*norepinephrin transporter*) [53].

La dégradation de la dopamine s'opère soit dans la fente synaptique par une ectoenzyme, la catécholamine-O-méthyltransférase (COMT) soit à l'intérieur du neurone par des enzymes mitochondriales, les monoamine-oxydases A et B (MAO). La première voie produit de l'acide homovanillique (HVA) et la seconde, de l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC).

V.A.2 - Les récepteurs dopaminergiques

On connaît actuellement cinq types de récepteurs pour la dopamine, codés par cinq gènes différents. Ce sont tous des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), formés par des protéines comportant sept hélices transmembranaires. Ils sont classés en deux familles suivant la nature de la protéine G à laquelle ils sont couplés (cf. tableau 12, page 43):

- la famille des récepteurs de type D1, comprenant les sous-types D1 et D5 couplés à la protéine G_s qui augmente l'adénylate cyclase
- la famille des récepteurs de type D2 comprenant les sous types D2, D3, D4 couplés à la protéine G_i qui diminue l'adénylate cyclase.

	Famille de type D ₁		Famille de type D ₂		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Protéine G	G _s	G _s	G _i	G _i	G _i
Localisation centrale	striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	hippocampe, hypothalamus	striatum, substance noire, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	tubercules olfactifs, noyau accumbens	amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	artères, rein, tractus digestif	artères, rein, tractus digestif	terminaisons synaptiques, système nerveux entérique, area postrema, hypophyse	rein, area postrema	rein, cœur

Tableau 12 : Famille de récepteurs à la dopamine et leurs cibles [54]

Quand les récepteurs de sous-types D1 et D5 de la première famille sont activés par la liaison d'un agoniste, ils induisent la formation d'AMPC (adénosine monophosphate cyclique) en activant l'adénylate cyclase par l'intermédiaire de la protéine G_s. La cascade de réactions qui s'ensuit aboutit à une dépolarisation et donc à une augmentation de la fréquence d'émission des potentiels d'action.

Les récepteurs dopaminergiques de type D2 réagissent différemment à la liaison de la dopamine, puisque la protéine G_i à laquelle ils sont couplés induit une diminution du taux d'AMPC et donc de l'activité de la PKA (protéine kinase A). Cette voie de signalisation aboutit à une hyperpolarisation au niveau postsynaptique et à une diminution de la libération de neuromédiateur (par inhibition de l'exocytose) au niveau présynaptique.

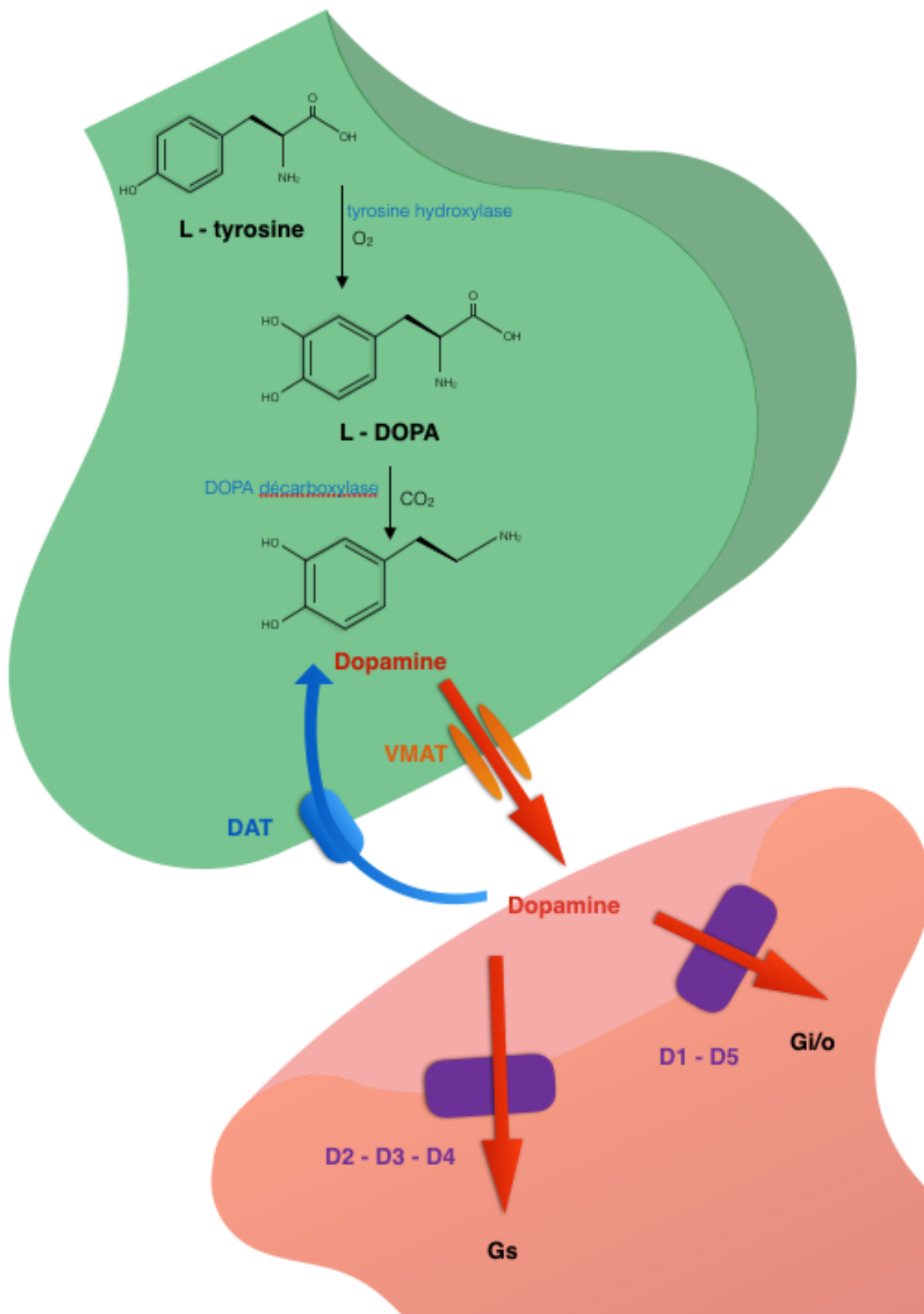


Figure 15 : Métabolisme de la dopamine et ses récepteurs

V.B - Le circuit de la récompense [94]

Différentes substances psycho-actives peuvent mener à une addiction. Ces substances sont tout d'abord consommées à titre expérimental pour leurs effets propres qui peuvent être :

- de type psychoanaleptique (amphétamines et cocaïne) considérés comme des excitants psychiques, qui accélèrent l'activité du système nerveux et stimulent l'humeur,
- de type psycholeptique (alcool, opiacés, benzodiazépines) ayant un effet sédatif psychique, ralentissant l'activité du système nerveux et ayant une action dépressive de l'humeur,
- ou encore de type psychodysleptique (cannabis) induisant donc une altération des perceptions, de la cohérence de la pensée et de la régularité de l'humeur.

Une première expérience gratifiante donne envie de répéter la consommation et cette répétition peut entraîner, chez certains individus, un engagement involontaire dans le cycle de l'addiction.

Ce cycle se caractérise par trois stades dont le déroulement répétitif signale la perte de contrôle de la consommation :

- intoxication,
- malaise psychique voire physique avec le syndrome de sevrage,
- craving = envie irrésistible de consommer.

Ce cycle se manifeste quelque soit le type de substance consommée, ce qui suggère l'existence d'une base neurobiologique commune au phénomène d'addiction.

V.B.1 - Phase d'intoxication

Le rôle du circuit de récompense dans les effets de renforcement positif des drogues a été suggéré il y a plus d'un demi siècle. Ce circuit, décrit par *Olds et Milner* en 1954, a pour éléments essentiels les neurones dopaminergiques de l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) et le *Media Forebrain Bundle* (MFB), faisceau reliant l'ATV au *nucleus accumbens* [55].

V.B.1.a - La stimulation du système dopaminergique

Comme mentionné précédemment, différentes drogues aux cibles pharmacologiques distinctes existent.

La cocaïne est un inhibiteur de la recapture des monoamines (DA, noradrénaline et sérotonine) et prolonge, de ce fait, la durée de vie de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Les amphétamines stimulent la libération des monoamines en empêchant leur stockage vésiculaire et en inversant leur transport au niveau présynaptique.

Les opiacés sont des agonistes des récepteurs mu.

L'alcool est un modulateur allostérique positif du récepteur GABA_A.

Le tétrahydrocannabinol (THC), présent dans le cannabis, est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes.

Par quels mécanismes ces différentes drogues stimulent-elles le circuit de la récompense ?

L'effet direct sur la recapture de DA ou sur sa libération est un élément de réponse. Schématiquement, la voie dopaminergique peut être activée de deux façons :

- une activation directe par des substances qui, soit favorisent la libération de dopamine (comme les amphétamines) soit inhibent sa recapture (cocaïne) au niveau des terminaisons dans le *nucleus accumbens* (figure. 16, page 47)
- une activation indirecte par des substances (morphine ou cannabis) qui lèvent l'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV. Cette inhibition est normalement assurée par des interneurons GABAergiques présents dans l'ATV. L'activation des récepteurs

opioïdes ou cannabinoïdes présents sur ces interneurons GABAergiques permet de diminuer la libération du neurotransmetteur GABA, et donc de diminuer l'inhibition du neurone dopaminergique, ce qui conduit à une augmentation de la libération de dopamine dans le *nucleus accumbens*. Un effet de renforcement positif est donc aussi ressenti (figure 17).

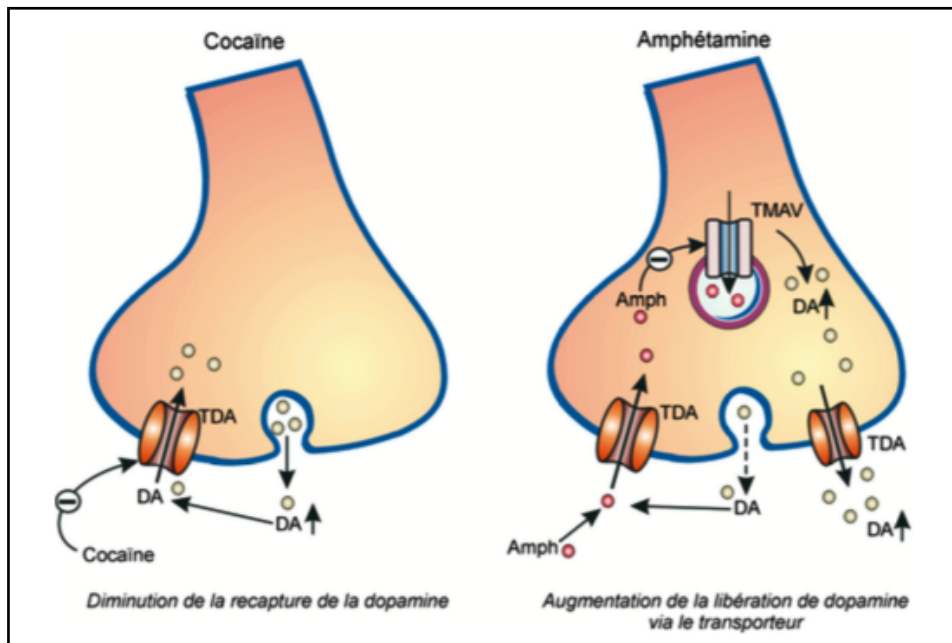


Figure 16 : Mécanismes d'action des psychostimulants sur les terminaisons synaptiques

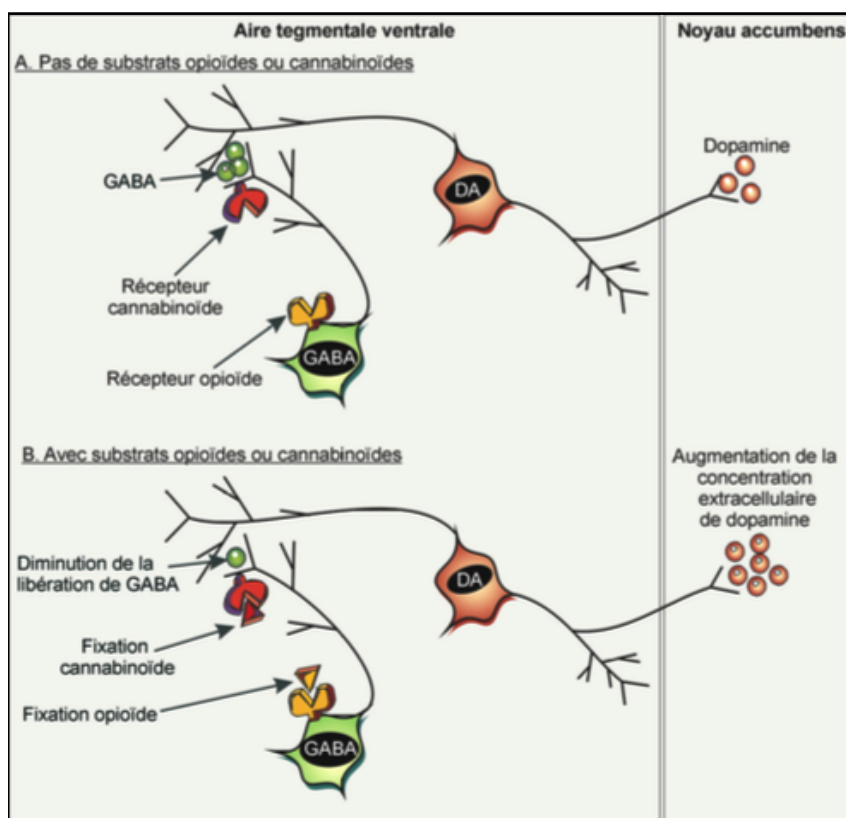


Figure 17 : Levée d'inhibition sur le neurone dopaminergique induite par la morphine et le cannabis (56)

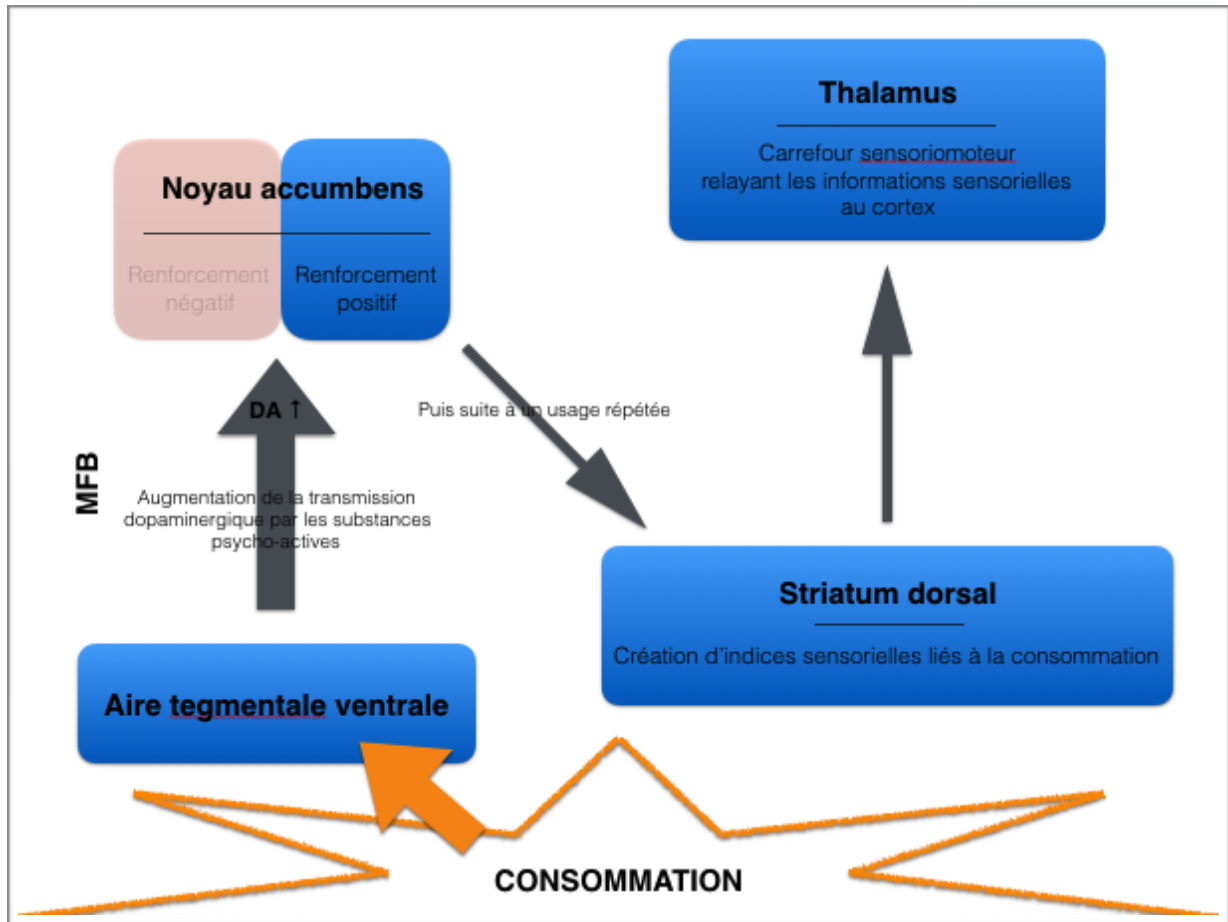


Figure 18 : Représentation du circuit neuronal impliqué dans le renforcement positif des substances psycho-stimulantes.

Les effets de renforcement positif des drogues prennent leur source dans la partie présentée en bleu sur la figure ci-dessus. L'ATV émet des projections dopaminergiques par l'intermédiaire de ses synapses vers le *nucleus accumbens*. Suite à une stimulation répétée de ce système, le striatum dorsal mémorise ce renforcement et en crée des habitudes. C'est l'engagement du striatum dans ce circuit neuronal qui produit des automatismes et un usage compulsif de la drogue. C'est à partir de cette jonction que commence la perte de contrôle de l'addicté [57].

Pour réaliser cette opération, le striatum dorsal semble être l'un des sièges de la mémorisation à long terme.

Mais comment se déroule la fabrication de cette mémoire et comment un usage répété de substance psycho-active aboutit à ce phénomène ?

V.B.1.c - La Potentialisation à Long Terme (PLT) [90]

La PLT est un processus de renforcement synaptique très étudié pour son rôle probable dans la mémorisation. Il correspond à une augmentation d'amplitude de la réponse post-synaptique à la suite d'une intense activation présynaptique. Ce type de stimulation provoque une dépolarisation post-synaptique suffisante pour évacuer les ions magnésium qui bloquent le récepteur NMDA (Acide N-Méthyl-D-aspartique) et permettre ainsi l'entrée massive de calcium dans la dendrite.

Or l'ion calcium est un messager intracellulaire extrêmement important qui active un grand nombre d'enzymes en modifiant leur conformation. C'est le cas de la calmoduline qui devient active lorsque quatre ions calcium s'y fixent. Elle devient alors la Ca²⁺-calmoduline, second messenger principal de la PLT capable d'activer à son tour d'autres enzymes qui jouent un rôle clé dans ce processus comme l'adénylate cyclase. Ainsi, l'AC activée fabrique de l'AMPc qui catalyse à son tour la PKA (Protéine Kinase A). On sait aussi que les récepteurs AMPA vont être phosphorylés par la PKA, leur permettant de rester ouverts plus longtemps suite à la fixation de glutamate. Ceci entraîne par conséquent une plus grande dépolarisation post-synaptique et contribue ainsi à l'établissement de la PLT.

De plus, ce qui est important c'est que la protéine CREB (C-AMP Response Element-binding protein) serait aussi une cible de la PKA. La CREB joue un rôle important dans la transcription des gènes et son activation conduit à la fabrication de nouveaux récepteurs AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazolePropionic Acid) susceptibles d'augmenter encore une fois la PLT (cf. figure 19, page 50).

En bref, nous avons deux phases dans la PLT : une courte créée par l'action directe de la PKA sur les récepteurs AMPA et une prolongée par l'activation de gènes responsables de la synthèse de ces récepteurs [58].

D'après des études récentes, cette neuroplasticité, activée par l'usage répété de drogue et donc entraînant une stimulation régulière du striatum dorsal, serait à l'origine de la mémorisation d'habitudes et de fabrication d'indices liés à l'usage de drogue.

On peut comprendre que ce phénomène ouvre une porte sur l'explication du phénomène de rechute. Il y aurait donc un ancrage en mémoire des "indices" qui sont associés à l'usage de la substance (le parc dans lequel s'effectuait l'achat de celle-ci, le visage d'une personne rappelant sa consommation, une seringue entrevue chez le

médecin, etc). Ces indices s’ancrent tellement profondément en mémoire qu’ils pourront à eux seuls déclencher la recherche de substance et la consommation.

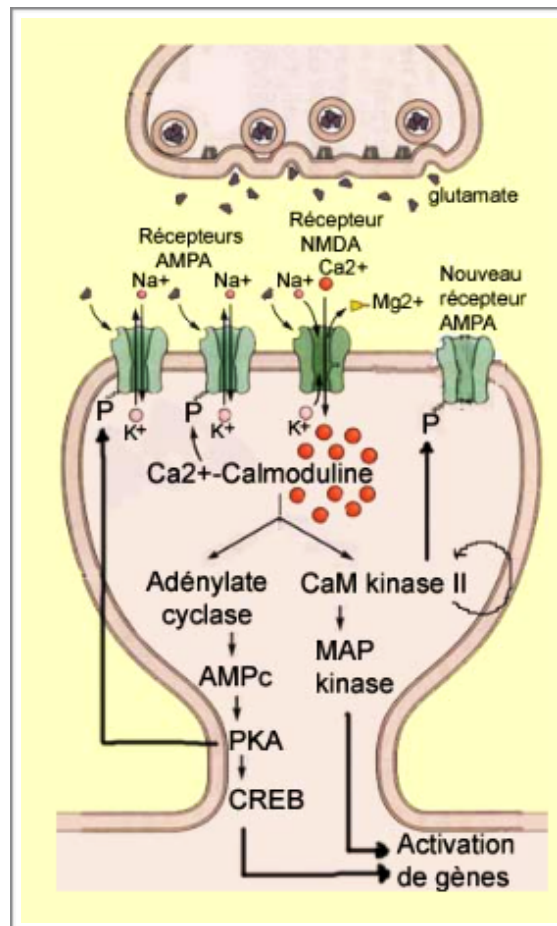


Figure 19 :Représentation moléculaire de la potentialisation à long terme [90]

V.B.2 - Phase de malaise psychique et syndrome de sevrage

L’entité neurologique responsable du malaise psychique est l’amygdale. Cette structure représente le système au cœur du stress responsable des états émotionnels négatifs et favorisant donc les mécanismes de renforcement négatif associés avec le développement d’une addiction.

V.B.2.a - L’amygdale [59]

Le complexe amygdalien ou amygdale (du grec « amugdalé », amande) est situé dans la profondeur du pôle temporal, sous le cortex, juste en avant de l’hippocampe. Ce complexe est divisé en trois groupes de noyaux :

- les noyaux basolatéraux considérés comme « l'entrée » du système amygdalien,
- le noyau central qui réalise un traitement plus élaboré des informations sensorielles et se comporte comme l'interface entre les informations qu'il reçoit (du noyau basolatéral) et la réponse qu'il induit,
- le noyau médial (ou corticomédial), relais pour les informations issues du bulbe olfactif qui sont redirigées vers l'hypothalamus par l'intermédiaire de la strie terminale.

Les afférentes de l'amygdale proviennent essentiellement des aires corticales associatives sensorielles. L'ensemble des informations sensorielles converge vers le noyau basolatéral qui les retourne vers le noyau central.

L'amygdale joue un rôle primordial dans l'émotion (même si son rôle ne se limite pas aux processus émotionnels). C'est une structure située entre les régions impliquées dans l'expression somatique de l'émotion (hypothalamus, noyaux du tronc) et les aires néocorticales impliquées dans l'expérience émotionnelle consciente (cortex orbitofrontal). On considère que l'amygdale est responsable de l'évaluation de l'information sensorielle et qu'elle détermine son « importance » sur le plan émotionnel. Elle détermine ensuite une réponse initiale d'approche ou de retrait vis-à-vis de la situation à l'origine de l'information sensorielle. Cette réponse initiale serait secondairement modulée par une analyse plus fine effectuée par le cortex cérébral.

V.B.2.b - Emergence d'émotions négatives et syndrome de sevrage

Au cours d'un usage chronique de drogue, il a été démontré la présence d'une neuroadaptation notamment en réponse à un arrêt de cette substance provoquant initialement un renforcement positif.

Comment peut-on expliquer le switch d'un état émotionnel positif pendant l'intoxication à un état émotionnel négatif lors de son arrêt (ou entre deux usages) ?

La première hypothèse formulée est basée sur la diminution de la transmission dopaminergique. Cette diminution de la dopamine dans les régions cérébrales concernées serait à l'origine du syndrome de sevrage (baisse de l'humeur et diminution motrice chez l'animal) [60].

Les chercheurs se sont ensuite penchés sur une autre hypothèse et ont ainsi recherché d'autres facteurs responsables de cet état émotionnel négatif. Ils se sont rendus compte

que l'administration aiguë et chronique de diverses drogues module de manière variable l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, entraînant des modifications de la sécrétion de CRH (hormone de libération de la corticotrophine), d'ACTH (corticotrophine) et de cortisol responsable d'un stress. De manière commune cependant, le sevrage brutal de toutes les drogues s'accompagne d'une activation des neurones CRH de l'amygdale [61].

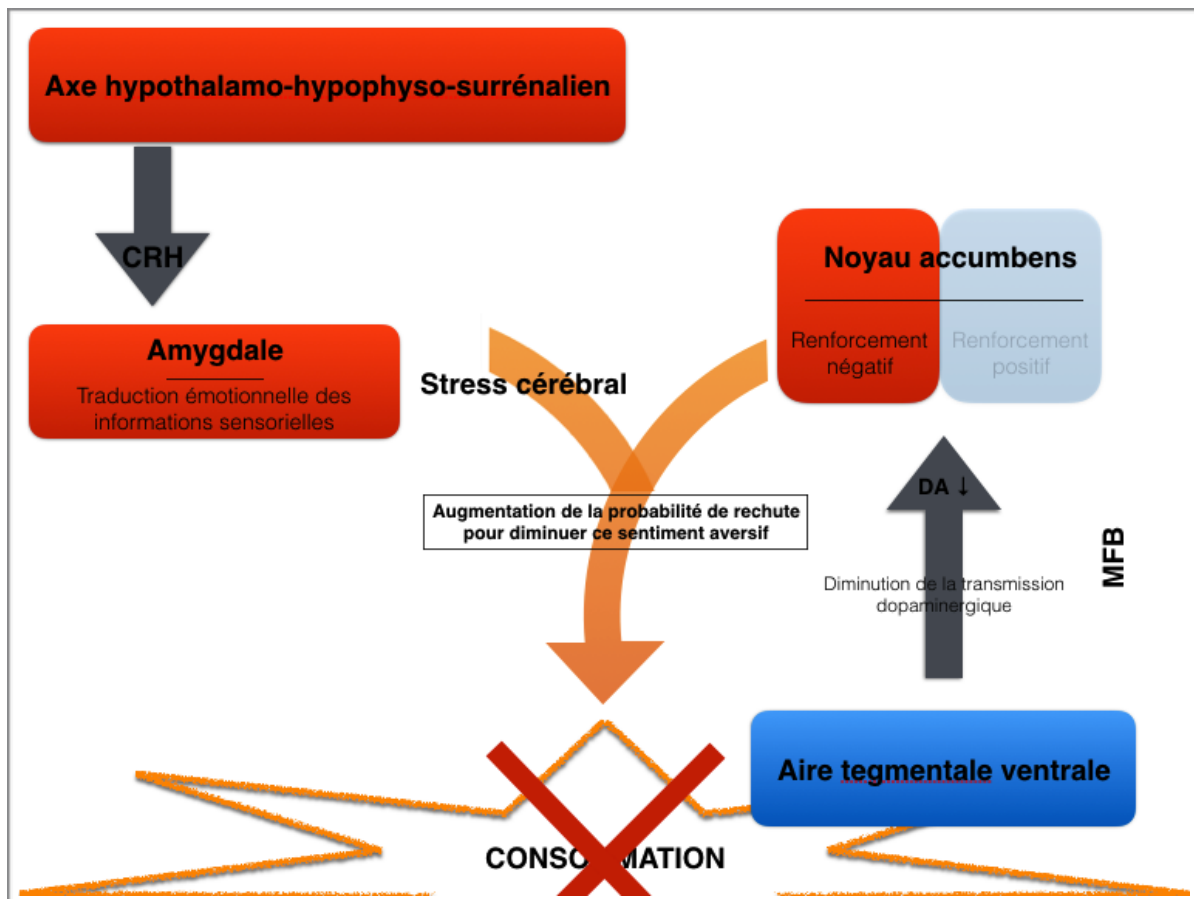


Figure 20 : Représentation de l'implication du stress cérébral et de la diminution de la transmission dopaminergique dans la genèse d'un état émotionnel négatif lors de l'arrêt de la consommation de SPA

V.B.2.c - Le renforcement négatif

Ainsi, le syndrome de sevrage et l'état émotionnel négatif qui lui est associé naît d'une combinaison entre la diminution de la transmission dopaminergique créant un état dysphorique et une libération d'hormone liée au stress.

Pour lutter face à ce sentiment d'anxiété et de malaise, le *nucleus accumbens* crée un renforcement négatif et donc par définition augmente la probabilité de rechute pour diminuer ce sentiment aversif.

V.B.3 - Le craving

L'étape du craving est une phase clé expliquant la rechute et permettant de définir l'addiction comme un trouble chronique de la rechute. Ce phénomène étant particulièrement difficile à mesurer cliniquement [62], il a souvent été mis de côté. En revanche, le phénomène de recherche de la substance hédonique après une période d'abstinence a poussé les chercheurs à comprendre les mécanismes neurobiologiques pouvant l'expliquer.

L'implication manifeste de facteurs neurobiologiques dans la genèse et le maintien de l'addiction a logiquement conduit à relier le craving aux drogues à des dysfonctionnements spécifiques de la neurotransmission.

Comme nous allons le voir, les systèmes dopaminergiques, opioïdiques, GABAergiques, glutamatergiques et sérotoninergiques, connus dans leur rôle dans les mécanismes de renforcement, d'anxiolyse, de sédation ou d'analgésie, focalisent ainsi l'attention.

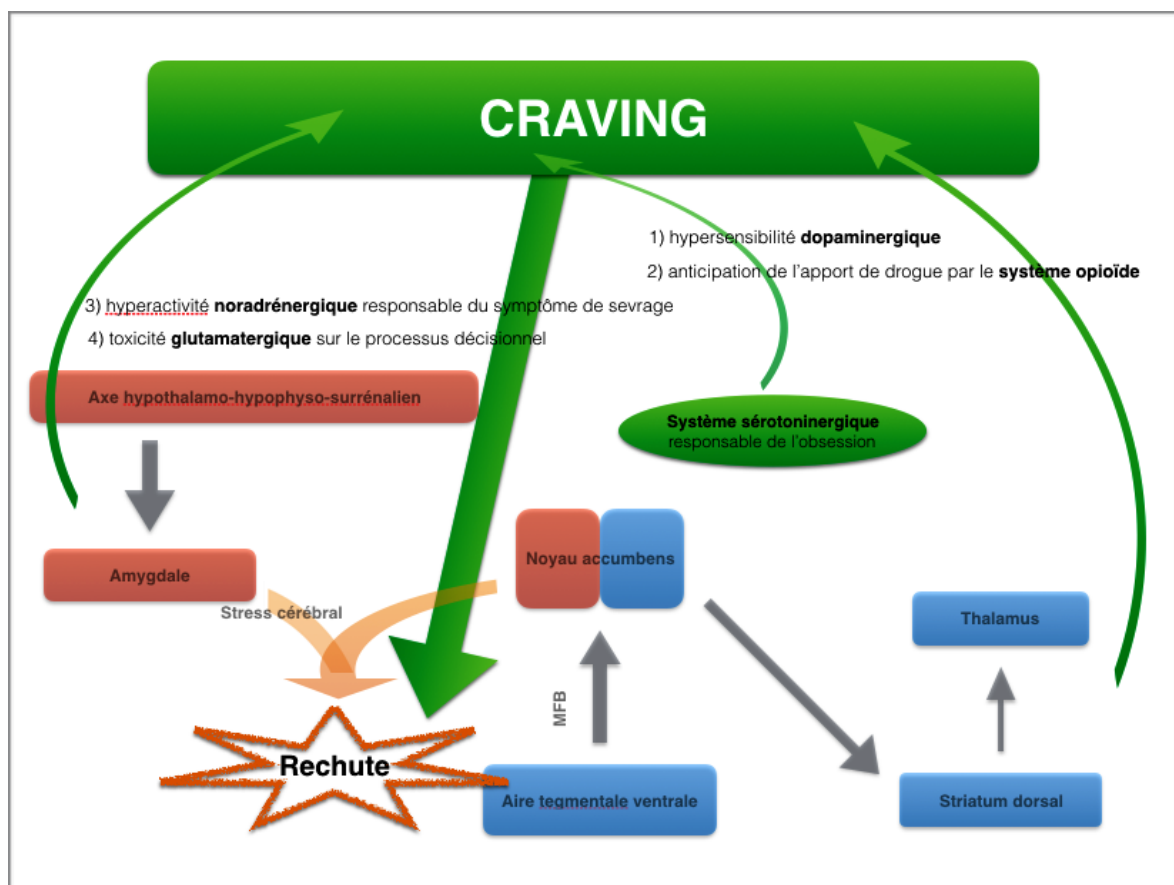


Figure 21 : Le craving au contrôle de la rechute

V.B.3.a - Le système dopaminergique et opioïdérique

L'implication du système dopaminergique dans le craving est vraisemblablement liée au rôle central que ce neurotransmetteur tient dans le processus d'apprentissage motivationnel, au travers de son relargage induit par les drogues dans le système de récompense [63].

Comme nous l'avons vu précédemment dans la phase d'intoxication, la stimulation répétée des neurones du système de récompense induit une adaptation neurochimique progressive (sensibilisation) entraînant une hypersensibilité de ces réseaux tant aux drogues qu'aux stimuli qui leur sont associés. Un attrait pathologique est ainsi progressivement associé à la consommation de substances et aux circonstances qui l'entourent. La prise de toxiques devient de plus en plus attractive et le désir de consommer évolue vers un véritable craving conduisant les individus à un comportement compulsif de recherche. Des stimuli a priori neutres (lieux, objets), qui ont pu être associés de manière répétée à la consommation, acquièrent, au travers de ce processus d'apprentissage, un pouvoir attractif secondaire propre.

La neurotransmission dopaminergique n'est cependant pas la seule impliquée dans le processus de sensibilisation et, plus largement, dans le craving. En raison de son enchevêtrement avec les réseaux dopaminergiques du système de récompense, le système opioïde endogène paraît, en effet, lui aussi jouer un rôle déterminant en favorisant la libération de dopamine lors de l'anticipation d'un apport de drogue. C'est grâce à l'efficacité des antagonistes aux opiacés (*Naltrexone*) dans l'addiction à l'alcool que ce système a démontré son importance [64].

V.B.3.b - Le système GABAergique et glutamatergique

Selon le modèle du renforcement négatif, le craving peut correspondre à une composante inconditionnelle du syndrome de sevrage ou d'un état psychique négatif et être déclenché de manière conditionnée par l'exposition à des stimuli spécifiques. Il a ainsi été démontré que plus de 50% de la variance du craving subjectif rapporté par des individus alcoolo-dépendants était expliquée par des réponses physiologiques et émotionnelles (fréquence cardiaque, salivation, stress, anxiété) induites par des stimuli externes et que, indépendamment de l'exposition à l'alcool, la vision d'images connotées négativement d'un point de vue affectif augmentait le craving subjectif [65].

Il existe donc probablement un corpus neurochimique commun à l'excitation induite par le sevrage et au craving en tant que réponse motivée à des stimuli physiologiques et émotionnels.

La physiopathologie du syndrome de sevrage à l'alcool est bien connue. Elle se caractérise par un accroissement de l'excitabilité neuronale lié à une réduction de l'inhibition exercée par le système GABAergique, à des modifications au niveau des canaux calciques voltage dépendant de la membrane cellulaire et à une activation de la neurotransmission glutamergique excitatrice via les récepteurs NMDA [66].

Il en résulte une hyperactivité noradrénergique responsable d'une symptomatologie commune au syndrome de sevrage et aux troubles anxieux, qui partagent des caractéristiques physiologiques semblables.

Les circuits neuronaux des systèmes GABAergiques et glutamatergiques, connectés au système de récompense mésocorticolimbique pourraient donc être impliqués dans le craving induit par des schémas de renforcement négatif.

Il est, par ailleurs, probable que cette sensibilisation, responsable du craving, découle également d'un effet neurotoxique exercé par l'hyperactivité glutamatergique liée aux sevrages répétés. Ces modifications neuronales provoquent, en effet, une altération des fonctions exécutrices intervenant dans la régulation des processus décisionnels, et réduisent, par conséquent, la capacité de l'individu à contrôler son comportement vis-à-vis de l'alcool [67].

V.B.3.c - Le système sérotoninergique

Il est actuellement admis que le système sérotoninergique intervient dans les processus d'apprentissage et de cognition, et exerce une influence sur le contrôle des comportements opérants. La neurotransmission sérotoninergique paraît, en effet, déterminante dans la régulation des réponses motivées envers des renforcements positifs ou négatifs et pourrait ainsi jouer un rôle crucial dans le contrôle des comportements impulsifs [68].

Des études précliniques montrent en effet qu'une déplétion en sérotonine réduit la capacité de l'animal à attendre une récompense retardée, pour lui préférer une

satisfaction moindre, mais immédiate, alors qu'un traitement par des agents sérotoninergiques permet d'augmenter ce délai. De même, chez l'homme, il apparaît que les individus présentant des comportements marqués par une impulsivité pathologique ont, tout comme les sujets alcoolodépendants, des concentrations anormalement basses du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindolacétique 5HIAA, et que les agents accroissant la neurotransmission sérotoninergique améliorent leur capacité à exercer un certain contrôle sur leur comportement [69]

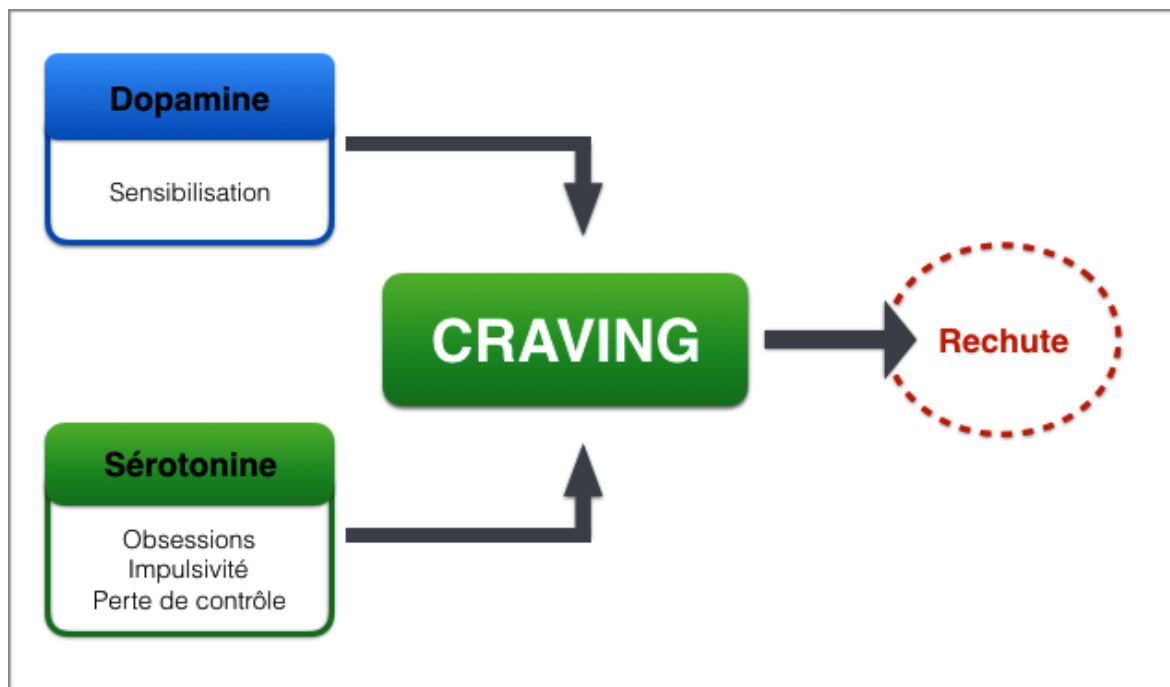


Figure 22 : Implication du système sérotoninergique dans la rechute

Ainsi, en raison de son implication dans le contrôle des impulsions, le système sérotoninergique pourrait, quant à lui, contribuer à une désinhibition comportementale et faciliter ainsi les comportements orientés de recherche et de consommation de la substance [70].

Une part de la vulnérabilité individuelle aux substances psycho-actives et l'augmentation du risque de rechute pourraient donc être déterminées par une hypoactivité sérotoninergique.

Par ailleurs, la similitude entre les aspects obsessionnels et compulsifs du craving et le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse que le lien entre sérotonine et craving réside précisément dans l'émergence de pensées obsédantes concernant le produit et sa consommation.

La sérotonine paraît directement impliquée dans les TOCs puisqu'une baisse de la concentration en 5H1AA a pu être observée chez ces patients, tandis que les ISRS, relativement efficaces dans le maintien de l'abstinence chez certains sujets alcools-dépendant, constituent le traitement de choix d'un TOC [71].

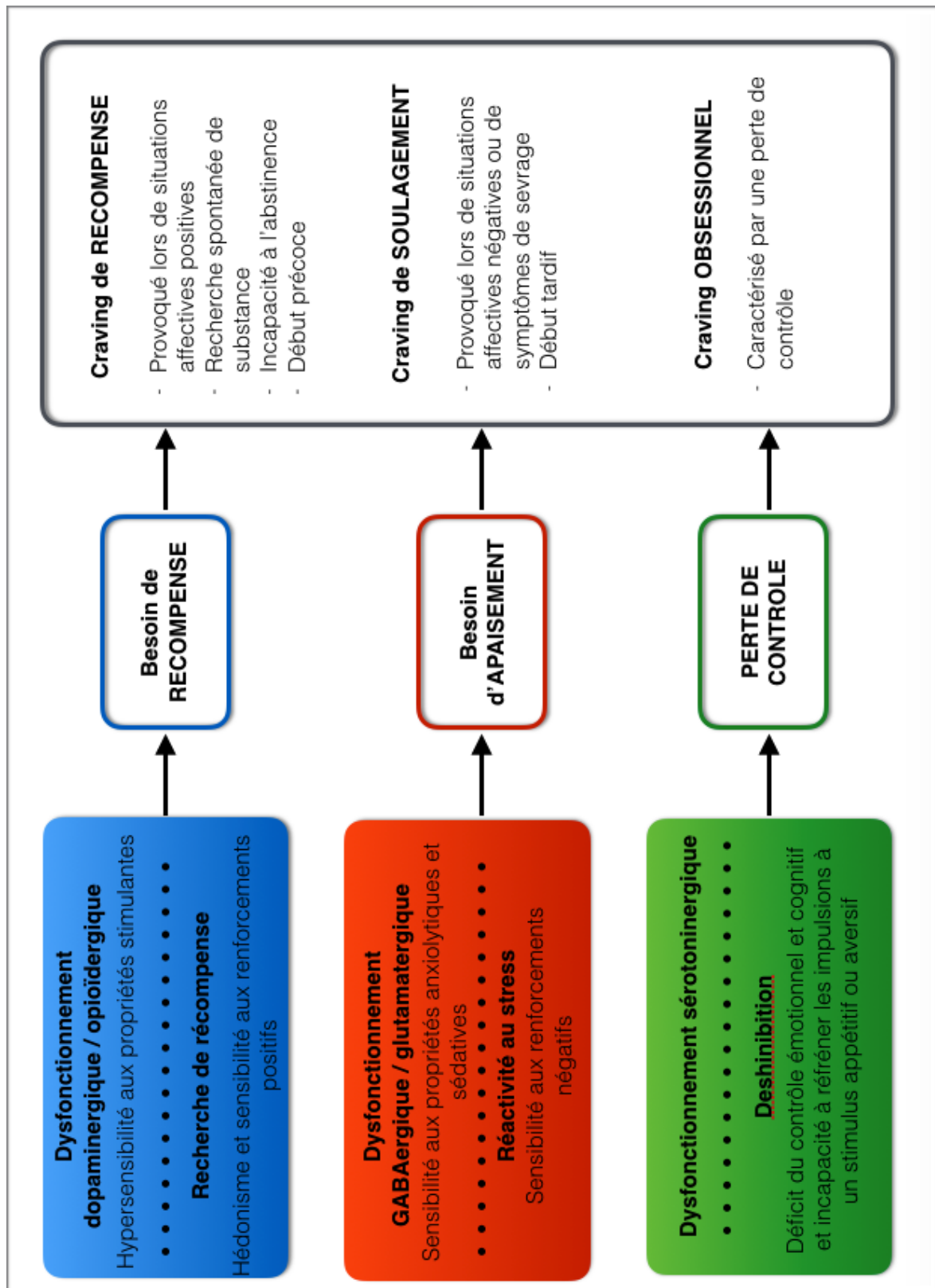


Figure 23 : Récapitulation des différents systèmes impliqués dans la rechute

VI - La prise en charge de l'addiction

La prise en charge de l'addiction s'articule autour de plusieurs modalités. Nous traiterons dans cette dernière partie la psychothérapie associée à ces comportements afin de mieux comprendre comment le dialogue essentiel doit être construit avec ces patients. C'est par cette écoute psychothérapeutique que l'individu sera amené à prendre en main son addiction et à élever son niveau de motivation propre. Nous traiterons l'entretien motivationnel comme modèle de dialogue.

Nous verrons ensuite la thérapeutique associée aux patients alcooliques, tabagiques ou dépendants aux opiacés. Nous expliquerons comment le suivi médicamenteux peut être une aide dans le sevrage.

Enfin, nous terminerons sur les actions de prévention dirigées entre autre par le Ministère de la Santé qui sont des éléments essentiels à la lutte contre l'addiction.

VI.A - La place de la psychothérapie et de l'entretien motivationnel (EM)

Compte tenu de la complexité bio-psychosociale de la problématique de l'addiction, il est essentiel que l'offre de soins soit précédée par une approche multimodale du statut de l'individu dépendant.

Cette première phase doit permettre d'évaluer tant les différentes dimensions associées à la problématique de dépendance, (somatique, sociale et psychiatrique) que la motivation du patient, afin de définir des priorités dans la prise en charge qui permettent de lui proposer des interventions thérapeutiques adaptées.

VI.A.1 -Définition et fondements de l'entretien motivationnel

En réaction aux modèles traditionnels privilégiant des styles d'interventions confrontant (par exemple faire admettre à la personne qu'elle est alcoolique), l'Entretien Motivationnel (EM) constitue une avancée récente encore relativement peu répandue dans le monde francophone. C'est en effet dans les pays anglo-saxons que sa diffusion fut importante à partir du début des années 1990 grâce *William Miller* et *Stephen Rollnick* [72].

L'EM est défini comme « une approche de communication directe centrée sur le patient visant à l'augmentation de la motivation intrinsèque par l'exploration et la résolution de l'ambivalence » [73]. Une lecture attentive de cette définition permet d'aborder au mieux l'esprit de l'EM et de préciser ses spécificités par rapport aux principales approches thérapeutiques et notamment des techniques cognitivo-comportementales.

En premier lieu, *Miller* et *Rollnick* insistent pour présenter l'EM comme une « manière d'être » avec les patients et non comme un assortiment varié de techniques à utiliser pour amener les gens à faire ce qu'ils ne veulent pas faire [74]. L'objectif du thérapeute est de faire émerger la motivation intrinsèque du patient en l'aidant à l'identifier et à la nommer avec ses termes propres en lien avec ses buts et ses valeurs personnelles. L'importance du changement pour le patient, la confiance qu'il s'accorde dans sa réalisation et sa disposition à l'entreprendre sont les composantes de la motivation. Les stratégies émanant du patient et la manière de les mettre en oeuvre sont de sa responsabilité.

Cette conception et ce traitement de la motivation se distinguent nettement de celles de l'approche cognitivo-comportementale qui prend pour acquis que le patient est motivé : ses stratégies ne visent donc pas à augmenter cette motivation mais à identifier et à modifier des comportements dits « mal adaptés » en enseignant des comportements d'adaptation par des mises en situation et de l'entraînement.

Dans les approches thérapeutiques traditionnelles, l'ambivalence est souvent identifiée par les soignants comme du déni ou de la mauvaise volonté. L'EM la reconnaît comme un état psychique normal et adapté face à une situation de choix difficile mais pouvant immobiliser le sujet dans un conflit psychique particulièrement compliqué à résoudre. Le rôle du soignant est d'aider le patient à explorer la complexité de son ambivalence en l'autorisant à l'exprimer librement.

Ainsi, l'EM vise d'abord à aider un patient à identifier ses motivations propres au changement et à prendre une décision lorsqu'il est confronté à un comportement problématique.

VI.A.2 - Les stratégies de l'EM

Les principales stratégies utilisées dans l'entretien illustrent l'esprit et les principes de l'EM. La formation traditionnelle des soignants en France les conduit à s'engager très naturellement dans des pièges relationnels : position d'expert légitimée par la fonction, recueil exhaustif d'informations sous forme de questions-réponses, nécessité de poser un diagnostic ou enfin une relation « confrontante » avec des patients souvent vécus et présentés comme opposants.

VI.A.2.a - Première phase : le « discours-changement »

L'un des objectifs de la première phase est de faire émerger ce qu'il est convenu de nommer le « discours changement ».

Plus le patient exprime de « discours changement », plus le vocabulaire utilisé explicite l'engagement, et plus il est probable que s'amorce effectivement le changement [75].

Il est important d'identifier les subtiles variations du discours traduisant le niveau d'engagement du patient. L'acronyme OUVÉR résume les quatre techniques phares utilisées dans l'EM.

Poser des questions Ouvertes

Elles s'opposent aux traditionnelles questions fermées utilisées dans le recueil d'information et font émerger les préoccupations du patient. Si le soignant a besoin de données factuelles à des fins informative ou épidémiologique, il peut utiliser un questionnaire préalablement rempli en salle d'attente. Celui-ci peut être restitué de façon personnalisée lors d'une prochaine consultation. De façon générale, il est conseillé de ne pas poser plus de trois questions même ouvertes, successivement.

Valoriser

Le thérapeute ponctue l'entretien par des phrases valorisant la démarche. Il renforce ainsi le sentiment d'efficacité personnelle et l'estime de soi du patient. L'ambivalence elle-même peut être intégrée dans la valorisation, lorsque le thérapeute reconnaît la responsabilité et la liberté de choix. Cela contribue à abaisser la résistance et à faire émerger le discours-changement.

Pratiquer l'Ecoute réflexive

Elle n'est certes pas spécifique de l'EM mais caractérise vraiment son style. Ne se différenciant d'une question que par une inflexion de la voix, le reflet est une affirmation qui renvoie de façon dirigée son propre discours au patient. L'écoute réflexive se pratique avec un jeu de nuances qualitatives (répétition, réformulation, paraphrase, reflet des sentiments) et quantitatives (reflet simple, amplifié, sous-évalué, double reflet). Elle permet de « laisser la main » au patient en ce qui concerne le contenu du discours tout en l'orientant dans le développement ou l'explication de son ambivalence, sa motivation, son discours-changement.

Résumer

De courtes et fréquentes récapitulations ponctuant l'entretien (toutes les trois questions et/ou reflets) permettent de travailler les deux versants de l'ambivalence, de sélectionner les éléments motivationnels et de les faire réentendre au patient. Elles autorisent enfin celui-ci à corriger ou à développer le tableau. Un résumé de l'ensemble de ce qui a été dit termine l'entretien.

Figure 24 : Les stratégies de l'EM

VI.A.2.b - Seconde phase : le renforcement de l'engagement [95]

Après avoir identifié le moment propice, il s'agit de passer à la seconde phase de l'EM et ainsi de renforcer l'engagement et d'établir, en collaboration, un plan de changement. L'importance du changement pour le patient et la confiance qu'il a développée dans ses capacités le rendent prêt à l'action proprement dite. Au cours de cette phase, les stratégies décrites ci-dessus (figure 24, page 60) sont toujours de mise et peuvent être accompagnées de la délivrance d'avis et d'informations, toujours dans l'esprit propre à l'EM considérant la relation thérapeutique comme une « rencontre entre deux experts ».

VI.A.3 - L'importance de l'EM

Si des études rigoureuses sur l'efficacité de l'EM demandent à être réalisées afin d'affiner ses champs et ses modes d'application, il reste que ce style de prise en charge peu développé en France mérite un intérêt tout particulier. Sa souplesse d'utilisation en association avec d'autres modalités thérapeutiques et la non spécificité des références théoriques desquelles elle se réclame en font une méthode de communication appelée à se développer rapidement.

L'EM demeure un style relationnel très particulier, bousculant à maints égards la relation thérapeutique classique, en particulier médicale. Ses limites restent à définir et, s'il semble convenir particulièrement aux patients résistants, il est encore difficile de dire pour qui il n'est pas indiqué. En revanche, il est raisonnable de penser que sa pratique peut être partagée par des intervenants sanitaires, sociaux et judiciaires dans leurs champs respectifs, dans la rigueur d'une formation de qualité respectueuse de l'esprit le sous-tendant [76].

VI.B - La thérapie médicamenteuse

En complémentarité de la psychothérapie, l'utilisation de molécule spécifique est un support à la réalisation d'un sevrage. Nous allons donc développer les molécules phares utilisées dans cette indication pour des patients alcooliques, tabagiques ou dépendants aux opiacés.

VI.B.1 - Le traitement pharmacologique de l'alcoolisme

VI.B.1.a - Les cibles de l'éthanol [77]

L'éthanol est capable d'interférer avec de nombreux systèmes de neurotransmetteurs. Ses cibles principales sont les récepteurs GABA_A, sur lesquels il exerce un effet de modulation allostérique positive, et les récepteurs NMDA du glutamate, sur lesquels il exerce un effet antagoniste. La consommation répétée d'alcool s'accompagne progressivement d'une diminution de l'expression et/ou de la sensibilité des récepteurs GABA_A et d'une augmentation de l'expression et/ou de la sensibilité des récepteurs NMDA. Cette neuroadaptation est due à la modification progressive de l'expression de gènes par des neurones, caractéristiques de la dépendance physique. Celle-ci engendre un état de fausse homéostasie dans lequel les systèmes inhibiteurs (GABAergiques) et excitateurs (glutamatergiques) atteignent un nouvel équilibre, pour autant que le patient consomme de manière continue. L'éthanol modifie également la libération des peptides opioïdes endogènes.

Le traitement de l'alcoolodépendance va viser, d'une part, à combattre les symptômes de sevrage et, d'autre part, à prévenir les risques de rechute.

VI.B.1.b - Combattre le syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage est dû à la rupture de l'état de fausse homéostasie. En l'absence d'éthanol, les systèmes excitateurs prédominent : on observe une hyperexcitabilité neuronale qui se manifeste, notamment, par des tremblements, des convulsions, parfois du délire.

Pour réduire ce syndrome, on a le plus souvent recours à l'utilisation de benzodiazépines (BZD) à durée d'action intermédiaires (*Lorazepam*, *Oxazepam*) ou longue (*Diazepam*).

A l'instar de l'alcool, les BZD sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA_A, ce qui leur permet de potentialiser la transmission GABAergique.

Deux schémas de prescription sont retenus :

- Prescription de doses fixes répartis sur 24 heures

La dose d'attaque dépend de l'évaluation clinique (présence des symptômes, intensité des symptômes lors d'un sevrage antérieur, délai habituel entre le lever et le premier verre, importance et régularité de la consommation). La posologie est réduite progressivement en fonction de la symptomatologie en ayant l'objectif de limiter le traitement de 5 à 10 jours [78]. A titre de référentiel, nous pouvons utiliser les deux protocoles proposés par le Société Française d'Alcoologie (SFA) [79] :

- 2 à 4 comprimés de 10 mg de *Diazepam* par jour pendant 2 à 3 jours, puis réduction en 4 à 7 jours et arrêt ;
- 6 comprimés de 10 mg de *Diazepam* le premier jour et diminution d'un comprimé par jour jusqu'à arrêt.

- Prescription personnalisée adaptée aux symptômes [80]

Elle présente l'intérêt d'utiliser des doses totales moins importantes et raccourcit la durée du traitement. Elle implique une évaluation régulière, pluriquotidienne, et s'applique donc davantage aux soins résidentiels [81]. Pour les patients ayant des difficultés à communiquer, des antécédents de convulsions, une comorbidité psychiatrique instable ou une addiction associée, elle paraît moins adaptée qu'une prescription à dose fixe [82].

Le sevrage des BZD s'effectue, en général, en plus ou moins une semaine pour permettre aux systèmes GABAergique et glutamatergique de retrouver leur état natif.

Cependant, l'utilisation de BZD en France est une véritable problématique. En janvier 2012, l'Afssaps (ancienne ANSM) avait publié un rapport faisant un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et son évolution depuis 10 ans [88].

Ce rapport confirmait la consommation élevée de benzodiazépines par la population française avec un Français sur 5 qui consommait chaque année une benzodiazépine ou une molécule apparentée, prescrite le plus souvent par un médecin généraliste. Ce rapport indiquait également la trop longue durée d'exposition d'un nombre élevé de patients avec la moitié des sujets traités qui l'était plus de 2 ans avec ou sans interruption de traitement. Par ailleurs, il ressort de ce rapport que, bien que l'AMM

recommande des durées d'utilisation courtes pour les benzodiazépines, les temps d'exposition sont parfois très supérieurs et se chiffrent en mois, voire en années.

D'autre part, afin d'évaluer la part des consommateurs de benzodiazépines qui n'arrêtent jamais leur traitement, le temps d'exposition a été calculé sur 6 années consécutives. Ainsi, 16,3 % des consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques se procurent leur traitement en continu (délai entre 2 délivrances toujours inférieur à 64 jours) et, parmi eux, la moitié consomme leur traitement pendant 5,9 ans sans interruption.

Un autre effet indésirable des benzodiazépines est le phénomène de tolérance qui est caractérisé par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pouvant conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché. Une dépendance peut également survenir, elle peut être physique et/ou psychique et favorisée par la durée et la dose utilisée. L'arrêt du traitement par benzodiazépines, même à dose thérapeutique, peut entraîner un syndrome de sevrage caractérisé par une insomnie, une irritabilité et peuvent aller jusqu'à des convulsions. Le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné est spécifiquement surveillé par le réseau français d'addictovigilance, notamment par le biais d'enquêtes spécifiques réalisées dans les centres de soins aux toxicomanes.

Ci-dessous, nous pouvons répertorier les 22 molécules commercialisées en France avec leurs indications et leurs demi-vies respectives (cf Tableau 13, page 65):

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Uctan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol, Narcozep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
Apparentées aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Myorelaxant				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4
<p>demi-vie courte < 10 h : midazolam, témazépam, clotiazépam demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate</p>				

Tableau 13 : Benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France [88]

VI.B.1.c - La prévention de la rechute

La prévention de la rechute se fait, quant à elle, principalement par l'utilisation de deux types d'interventions.

Le premier type d'intervention a pour but d'établir une aversion vis-à-vis de l'alcool afin de fortifier le désir d'abstinence. La molécule utilisée est le *Disulfiram* (Espéral®) qui inhibe l'aldéhyde déshydrogénase, enzyme essentielle à la métabolisation de l'acétaldéhyde produit par l'alcool déshydrogénase. L'inactivation de l'aldéhyde déshydrogénase conduit à l'accumulation d'acétaldéhyde qui est responsable d'effets inconfortables (maux de tête, nausées, vomissements, ...) ressentis par l'utilisateur en

cas d'administration concomitante d'alcool et de *Disulfiram*. On appelle ce phénomène l'effet antabuse.

Ce traitement, fondé sur la dissuasion de la reprise de consommation en raison de la menace d'une réaction aversive, est indiqué chez le patient motivé qui souhaite l'abstinence à l'aide de ce médicament. En plus de ces effets inconfortables relativement peu graves, il existe un risque non négligeable de collapsus cardiovasculaire. Ces complications en font un traitement de deuxième intention après l'*Acamprosate* ou la *Naltrexone*. Il est, dès lors, primordial d'informer le patient sur les risques encourus lors de l'utilisation concomitante de *Disulfiram* et d'alcool (boisson, nourriture, parfum, etc).

Le second type d'intervention vise à réduire l'appétence alcoolique pour favoriser le maintien de l'abstinence. Les molécules utilisées sont l'*Acamprosate* (Aotal®), la *Naltrexone* (Revia®) et le *Nalmefene* (Selincro®). Ce sont les molécules utilisés en première intention dans la prévention de la rechute.

Le mécanisme d'action de l'*Acamprosate* n'est pas clairement élucidé, mais il est capable d'inhiber les récepteurs NMDA et de réduire les risques de rechute. L'*Acamprosate* est supérieur au placebo pour le maintien de l'abstinence, le nombre de jours sans alcool, et le risque de rechute à 3 et à 12 mois après sevrage [83]. Ce médicament est introduit dès que possible après le sevrage en trois prises :

- patient < 60 kg : 1332 mg/j
- patient > 60 kg : 1998 mg/j

La durée de prescription est d'un an, mais le traitement peut être poursuivi tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite [81].

La *Naltrexone* est un antagoniste des récepteurs aux opiacés. Elle permet d'inhiber l'effet lié à la libération d'endorphines endogènes lors de la prise d'alcool et ainsi réduire l'activation du circuit de la récompense induite par l'alcool et l'envie de consommer. La *Naltrexone* diminue les reprises et les rechutes alcoolique, réduit davantage le craving et les jours de fortes consommations que l'*Acamprosate*. Ce médicament semble bénéfique chez les forts consommateurs, alors que les résultats sont contradictoires pour les sujets sévèrement dépendants [83].

La *Naltrexone* est prescrite après le sevrage à la dose de 25 puis 50 mg/j en une prise. La durée de prescription est de 3 mois, l'effet bénéfique disparaissant après quelques

mois. Cependant, le traitement peut être poursuivi jusqu'à 6 mois ou tant qu'il existe un bénéfice et que le patient le souhaite [81].

Qu'il s'agisse de l'*Acamprosate* ou de la *Naltrexone*, ces médicaments doivent être arrêtés après 4 à 6 semaines si la consommation d'alcool persiste [81].

Le *Nalmefene* est un antagoniste des récepteurs opiacés mu et delta, et un agoniste partiel des récepteurs kappa, avec une durée d'action plus longue et une moindre hépatotoxicité que la *Naltrexone*. L'effet thérapeutique pourrait être sous-tendu par une réduction du craving de récompense et des phénomènes dysphoriques.

Le traitement (maximum un comprimé par jour) n'est pas pris de manière systématique, mais à la demande, chaque jour où le patient anticipe un risque de consommation d'alcool [84].

Le *Baclofene* (Lioresal®) est proposé hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas d'échec ou d'impossibilité d'utiliser l'*Acamprosate*, la *Naltrexone*, le *Nalmefene* ou le *Disulfiram*. C'est en activant les récepteurs inhibiteurs GABA-A que le *Baclofene* diminue les propriétés renforçantes de l'alcool et induit des effets sédatifs notamment anxiolytique. Il permettrait ainsi de réduire les craving de récompense et de soulagement et par conséquent les rechutes.

Alors que les résultats sont discordants dans les études contrôlées à faibles doses [85], les études montrent qu'il peut être nécessaire d'utiliser des doses élevées, avec une personnalisation du traitement concernant la dose à atteindre progressivement, et sa répartition dans la journée en fonction du craving [86].

Cette prescription est encadrée par une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) depuis mars 2014, avec déclaration et suivi des patients [89].

Ci-joint en annexe, la RTU du *Baclofene* dans l'alcoolodépendance.

DCI (Nom commercial)	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Contre-indication Interaction médicamenteuse
Disulfiram (Espéral®)	<p>Inhibiteur de l'acétaldéhyde-déshydrogénase entraînant une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique responsable de manifestations déprimantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • bouffées congestives du visage, • nausées et vomissements, • sensation de malaise, • tachycardie, • hypotension. 	<p>Affections gastro-intestinales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées, • Arrière goût métallique dans la bouche, mauvaise haleine. <p>Affections hépatobiliaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odeur déplaisante chez les patients colostomisés, • Élévations des transaminases fréquentes. <p>Affections du système nerveux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polynévrites des membres inférieurs, névrites optiques, • Troubles neuropsychiques (perte de mémoire, confusion), • Somnolence et fatigue en début de traitement. • Céphalées, • Convulsions <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie cutanée, éventuellement due à une sensibilité croisée avec le caoutchouc. 	<p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au disulfiram ou à l'un des autres constituants du comprimé. • Insuffisance hépatique sévère. • Insuffisance rénale. • Insuffisance respiratoire sévère. • Diabète. • Atteintes neuropsychiques. • Atteinte cardiovasculaire. • Prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool depuis moins de 24 heures. <p>Interaction médicamenteuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcool (boisson ou excipient) • Isoniazide • Métronidazole
Acamprosate (Aofal®)	<p>Structure similaire à celle des acides aminés neuromédiateurs tels que la taurine ou l'acide gamma-amino-butérique (GABA).</p> <p>Il comporte une acétylation permettant son passage à travers la barrière hématoencéphalique.</p> <p>Il a été montré que l'acamprosate stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate.</p>	<p>Affections gastro-intestinales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée, • douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulence. <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</p> <ul style="list-style-type: none"> • prurit, rash maculopapuleux, • éruptions vésiculobulleuses. <p>Affections du système immunitaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • réactions d'hypersensibilité comprenant urticaire, œdème de Quincke, réaction anaphylactique <p>Affections des organes de reproduction et du sein :</p> <ul style="list-style-type: none"> • frigidité et impuissance. <p>Affections psychiatriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • diminution de la libido, • augmentation de la libido. 	<p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité connue à l'acamprosate ou à l'un des excipients. • Insuffisance rénale • Femme qui allaite
Naltrexone (Reviv®)	<p>Antagoniste des opiacés. Elle agit par compétition stéréospécifique avec la morphine et les opiacés sur les récepteurs localisés principalement dans le système nerveux central et périphérique.</p> <p>Le mécanisme d'action de la naltrexone chez le sujet alcoolodépendant n'est pas complètement élucidé.</p>	<p>Affections psychiatriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nervosité, anxiété, insomnie • Irritabilité, troubles affectifs <p>Affections du système nerveux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Céphalée, impatience • Sensation vertigineuse <p>Affections oculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la sécrétion lacrymale <p>Affections cardiaques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • tachycardie, palpitations, modification de l'électrocardiogramme <p>Affections gastro-intestinales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale, nausée et/ou vomissement • Diarrhée, constipation <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rash <p>Affections musculosquelettiques et systémiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arthralgie et myalgie <p>Troubles généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthénie 	<p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la naltrexone ou à l'un des excipients. • Insuffisance hépatocellulaire sévère ou hépatite aiguë. • Insuffisance rénale sévère.
Nalmefène (Selincro®)	<p>Modulateur du système opioïde avec un profil d'activité différente sur les récepteurs μ, δ et κ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des études <i>in vitro</i> ont démontré que le nalmefène est un ligand sélectif des récepteurs opioïdes avec une activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ, et une activité agoniste partielle sur le récepteur κ. • Des études <i>in vivo</i> ont démontré que le nalmefène réduit la consommation d'alcool, probablement en modulant les fonctions corticostéroïdiques. 	<p>Affections psychiatriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insomnie • Troubles du sommeil, état confusionnel, impatience, baisse de la libido (incluant perte de libido) <p>Affections du système nerveux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de vertige, céphalée • Somnolence, tremblements, perturbation de l'attention, paresthésie, hypoesthésie <p>Affections gastro-intestinales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nausées • Vomissements, sécheresse buccale 	

Tableau 14 : Récapitulatif des molécules utilisées dans le sevrage alcoolique

VI.B.2 - Le traitement pharmacologique du tabagisme [77]

VI.B.2.a - La cible : le renforcement positif lié à la nicotine

La principale substance addictive présente dans les cigarettes est la nicotine. Une fois inhalée, elle pénètre très rapidement dans le cerveau où elle va stimuler les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Cette stimulation s'accompagne de l'augmentation de la libération de divers neurotransmetteurs dont la DA. Les effets de renforcement positif de la nicotine sont d'autant plus intenses qu'elle pénètre rapidement dans le cerveau. Son élimination rapide s'accompagne de signes de malaise poussant à la reconsommation.

Idéalement, le traitement pharmacologique du tabagisme devrait bloquer les effets de renforcement positif de la nicotine et prévenir ou réduire l'apparition de symptômes de sevrage. Par ailleurs, il serait également avantageux que le traitement pharmacologique vise les sous-types de récepteurs spécifiquement impliqués dans la dépendance à la nicotine (principalement les récepteurs nicotiques hétéromériques de type $\alpha 4\beta 2$), sans affecter les récepteurs qui, s'ils sont activés, produiraient des effets indésirables.

On distingue deux types d'approches pharmacologiques.

VI.B.2.b - La substitution nicotinique

La première utilise un traitement à base de nicotine sous différentes formes (gomme à mâcher, emplâtre transdermique, spray nasal, inhaler et comprimé sublingual). Ces traitements permettent de maintenir des taux plasmatiques de nicotine relativement stables, en évitant les fluctuations des taux sanguins observées chez les fumeurs. Cela facilite l'arrêt du tabac en réduisant les symptômes de sevrage et le craving. L'efficacité de ce type de traitement est clairement établie et les chances d'arrêter de fumer sont plus grandes avec une substitution nicotinique qu'avec un placebo : 18% versus 11%. Le choix de la forme galénique ainsi que du dosage en nicotine sont des paramètres clés dans la cessation tabagique. Ces paramètres doivent être évalués avec le patient de manière à répondre le plus adéquatement possible aux besoins et aux attentes de ce dernier.

VI.B.2.c - Annihiler le plaisir lié à la consommation de tabac

La seconde approche regroupe tous les produits qui ne sont pas à base de nicotine. On y retrouve le *Bupropion*, la *Varenicline*, la *Clonidine* et la *Selegiline*.

Le *Bupropion* (Zyban®) est un antidépresseur atypique enregistré en France pour le traitement du sevrage tabagique. C'est un inhibiteur de la recapture de la DA est dans une moindre mesure, de la recapture de noradrénaline. Le *Bupropion* aurait aussi un effet antagoniste sur les récepteurs cholinergiques nicotiques qui limite l'effet de renforcement positif induit par la nicotine. Dans le cadre du sevrage tabagique, le *Bupropion* augmente les chances de succès de 10% par rapport au placebo, mais un traitement prolongé par cette molécule ne permet pas d'éviter une rechute après un sevrage réussi. Par ailleurs, le *Bupropion* est responsable d'effets indésirables graves, tels que des hypertensions, des hyperthermies et des convulsions.

La *Varenicline* (Champix®) est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques de type $\alpha 4\beta 2$. Son efficacité dans le sevrage tabagique est établie, et son caractère d'agoniste partiel lui permet à la fois de réduire le plaisir de la prise de nicotine et les symptômes de sevrage. Des questions subsistent néanmoins quand à son innocuité à long terme, en particulier concernant la précipitation de dépression et l'accroissement du risque d'accidents cardio-vasculaires. Des antécédents psychiatriques constituent une contre-indication.

Il existe quelques indications quant à l'efficacité de la *Clonidine* (Catapressan®), un anti-hypertenseur à action central agoniste des récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques, et de la *Selegiline* (Deprenyl®), un inhibiteur de monoamine oxydase de type B (IMAO-B), mais celles-ci ne sont pas recommandées comme traitements de premier choix en raison de leurs effets indésirables.

DCI (Nom commercial)	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Contre-indication Interaction médicamenteuse
Bupropion (Zyban®)	<p>Inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Son action est minime sur la recapture des indolamines (sérotonine). Il n'inhibe pas les monoamine-oxydases. Le mécanisme d'action du bupropion dans l'aide à l'abstinence tabagique n'est pas connu, mais son action serait médiée par des mécanismes noradrénergiques et/ou dopaminérgiques.</p>	<p>Affections psychiatriques: Insomnie Dépression</p> <p>Affections du système nerveux: Tremblements, troubles de la concentration, céphalées, vertiges, troubles du goût</p> <p>Affections gastro-intestinales: Sécheresse de la bouche, troubles digestifs incluant nausées et vomissements, douleurs abdominales, constipation</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Éruption cutanée, prurit, sueurs</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fièvre</p>	<p>Contre-indication:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujets < 18 ans, Grossesse • Patient présentant un trouble convulsif évolutif ou présentant un quelconque antécédent convulsif. • Patient présentant une tumeur du système nerveux central (SNC) connue. • Patient qui, à un moment quelconque du traitement, entame ou poursuit un sevrage alcoolique ou un sevrage en tout autre médicament dont l'interruption entraîne un risque de convulsions (en particulier les benzodiazépines et produits apparentés). <p>Interaction médicamenteuse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMAO sélectifs ou non sélectifs, ritonavir • Amphétamines, anorexigènes, psychostimulants
Varenicline (Champix®)	<p>Se lie avec une grande affinité et sélectivité aux récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine α-4β2, sur lesquels elle agit comme agoniste partiel, ayant à la fois une activité agoniste, avec une efficacité intrinsèque plus faible que la nicotine, et une activité antagoniste en présence de nicotine.</p>	<p>Infections et infestations: Rhinopharyngite</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition: Prise de poids, diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit</p> <p>Affections psychiatriques: Rêves anormaux, insomnie</p> <p>Affections du système nerveux: Céphalées Sommolence, sensations vertigineuses, dysgueusie</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médastinales: Dyspnée, toux</p> <p>Affections gastro-intestinales: Nausées Reflux gastro-œsophagien, vomissements, constipation, diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dentaire, dyspepsie, flatulence, sécheresse buccale</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Éruption, prurit</p> <p>Affections musculosquelettiques et systémiques: Arthralgie, myalgie, dorsalgie</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Douleur thoracique, fatigue</p>	<p>Contre-indication:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujets < 18 ans, Grossesse • Hypersensibilité à la Varenicline • Insuffisance rénale terminale <p>Interaction médicamenteuse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative

Tableau 15 : Récapitulatif des molécules utilisées dans le sevrage tabagique

VI.B.3 - Le traitement pharmacologique de la dépendance aux opiacés

Les signes cliniques du syndrome de sevrage aux opiacés sont : l'agitation, les nausées, les vomissements, les crampes abdominales, les douleurs, l'hypertension, la lacrymation, la transpiration, la rhinorrhée. Les traitements de substitution visent à supprimer les signes de manque et de craving en maintenant des taux sanguins stables d'opiacés. Deux opiacés à longue durée d'action sont utilisés : la *Méthadone* et la *Buprenorphine*. Une nouvelle association a aussi récemment vu le jour : la *Suboxone*[®] (*Buprenorphine* + *Naloxone*).

La *Méthadone* est un agoniste complet des récepteurs aux opiacés de type mu. Dans le cadre du traitement de dépendance aux opiacés, elle est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale destinée à l'usage oral (gélule ou sirop); son temps de demi-vie plasmatique (T1/2) est de 24h. Ses effets sont analogues à ceux provoqués par les opiacés illégaux (analgésie, renforcement positif, dépression respiratoire et myosis), avec cependant moins d'euphorie en raison d'un passage plus lent de la barrière hémato-encéphalique. Un certain nombre de médecins, lorsqu'ils prescrivent de la *Méthadone* dans le cadre d'un traitement de substitution, n'hésitent pas à prescrire en même temps une BZD (*Diazepam* ou *Flunitrazepam*, parfois à hautes doses). La prescription de BZD doit se faire avec beaucoup de précautions vu le risque d'usage abusif.

La *Buprenorphine* (*Subutex*[®]), administrée par voie sublinguale, est également un opiacée à longue durée d'action (T1/2 > 24h). Il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs mu. Cela implique que, lors de l'administration de *Buprenorphine*, les effets d'un agoniste complet des récepteurs mu seront partiellement bloqués et qu'un plafond assez bas de stimulation des récepteurs sera produit. Cette substance peut donc agir comme un substitut sans entraîner, par exemple, un niveau dangereux de dépression respiratoire.

L'association de la *Buprenorphine* et de la *Naloxone* (*Suboxone*[®]) est destinée à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse. En effet, lorsque la *Naloxone* est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles,

chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage hépatique. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de *Naloxone* provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

Pour conclure cette partie, il est intéressant de rappeler que la substitution de l'héroïne illégale par des médicaments à prescription contrôlée favorise la réintégration sociale du toxicomane et permet d'enrayer la propagation d'infections par le VIH et les virus de l'hépatite B ou C. Ceci est un très grand enjeu de santé publique.

DCI (Nom commercial)	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Contre-indication Interaction médicamenteuse
Méthadone	<p>Agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ.</p> <p>Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique.</p> <p>Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles.</p>	<p>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement par la méthadone :</p> <ul style="list-style-type: none"> euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes. <p>Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> hypersudation, nausées, constipation. <p>Effets indésirables les plus sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque. 	<p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sujets < 15 ans Insuffisance respiratoire grave Hypersensibilité à la Méthadone <p>Interaction médicamenteuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> agonistes-antagonistes morphiniques Naltrexone IMAO sélectifs ou non Antidépresseurs sérotoninergiques purs Alcool
Buprénorphine (Subutex®)	<p>Agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ et κ.</p> <p>Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.</p> <p>L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépresseurs, notamment sur les fonctions cardiorespiratoires.</p> <p>La marge thérapeutique de la buprénorphine peut être amoindrie en cas d'association à des benzodiazépines ou dans des situations de mésusage de la buprénorphine.</p>	<p>Infections et intoxications :</p> <p>Infection Pharyngite</p> <p>Affections psychiatriques :</p> <p>Insomnie Agitation, anxiété, nervosité</p> <p>Affections du système nerveux :</p> <p>Céphalée Migraine, paresthésie, somnolence, syncope, vertige, hyperkinésie</p> <p>Affections vasculaires :</p> <p>Hypotension orthostatique</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médastinales :</p> <p>Dyspnée</p> <p>Affections gastro-intestinales :</p> <p>Nausées, douleur abdominale Constipation, vomissement</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</p> <p>Hyperhidrose</p> <p>Affections musculosquelettiques et systémiques :</p> <p>Spasmes musculaires</p> <p>Affections des organes reproducteurs et du sein :</p> <p>Dysménorrhée, leucorrhée</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</p> <p>Syndrome de sevrage Asthénie</p>	<p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sujet < 15 ans Hypersensibilité à la Buprénorphine Antécédents d'atteinte hépatique sévère Intoxication alcoolique aigue Insuffisance respiratoire sévère <p>Interaction médicamenteuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> Alcool Méthadone Naltrexone
Buprénorphine + Naloxone (Suboxone®)	<p>La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ.</p> <p>Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage.</p> <p>Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de naloxone dans Suboxone provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.</p>	<p>Idem Subutex®</p>	<p>Idem Subutex®</p>

Tableau 16 : Récapitulatif des molécules utilisées dans le sevrage aux opiacés

VI.C - Les politiques de prévention

VI.C.1 - Au niveau national

Les principaux acteurs de la politique française de lutte contre les drogues sont :

- la Mission Interministérielle de Lutte contre le Drogue et la Toxicomanie (MILDT) chargée de coordonner l'action du Gouvernement dans le domaine de la prévention, la prise en charge sanitaire et social, la répression, la formation, la communication, la recherche et les échanges internationaux.
- le Ministère de la Santé, et plus particulièrement la Direction Générale de la Santé (DGS) qui prépare et met en oeuvre la politique de santé en matière d'addiction.
- l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) chargée de mettre en oeuvre les politiques de prévention et d'éducation pour la Santé.

Le plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017 [96]

Le plan 2013-2017, validé par le gouvernement en Septembre 2013, repose sur trois grandes priorités :

- Fonder l'action publique sur l'observation, la recherche et l'évaluation

Les conduites addictives résultent de l'interaction de multiples facteurs biologiques, psychiques, familiaux, économiques, sociaux et environnementaux. Les interventions de prévention, de soins et de réduction des risques ne peuvent se développer efficacement sans s'enrichir de connaissances renouvelées. L'objectif constant de mieux cerner les motivations à la consommation et de débanaliser l'usage, notamment d'alcool, de tabac et de cannabis, y compris dans le milieu professionnel, implique de soutenir l'effort de recherche.

Cet effort ne doit pas viser la seule compréhension des conduites addictives, il doit aussi porter sur l'amélioration de leur prise en charge au moyen de nouveaux traitements médicamenteux et de stratégies thérapeutiques innovantes.

L'observation et l'évaluation, doivent apporter des éléments objectivés indispensables à la définition puis à l'adaptation des politiques publiques.

- Prendre en compte les populations les plus exposées pour réduire les risques et les dommages sanitaires et sociaux

Rares sont les jeunes de 17 ans qui à cet âge n'ont expérimenté aucun des trois principaux produits que sont l'alcool, le tabac et le cannabis. Or, ces consommations sont d'autant plus dommageables qu'elles se produisent en phase de maturation cérébrale, qu'elles exposent les jeunes à davantage de comportements de prise de risques. Il apparaît donc urgent de développer des stratégies validées, conformes aux recommandations internationales, tant en termes de prévention que de soins.

De la petite enfance à la post-adolescence, la prévention des conduites addictives doit être conduite avec le souci constant d'empêcher, de retarder ou de limiter les consommations, sans proposer de réponses hygiénistes ou moralisatrices, dont on sait qu'elles sont inefficaces. Le seul interdit légal ne constitue pas un argument suffisant. Pour être compris, il doit s'intégrer dans une politique de promotion globale de la Santé. Il doit surtout être accompagné d'un travail de renforcement des compétences psychosociales des jeunes et de celles de leurs parents. Dès que cela est possible, il faut aider les premiers à dire non, les seconds à ouvrir et à maintenir le dialogue pour mieux fixer les limites.

Dans cette mission qui reste toujours difficile, tous les intervenants auprès des enfants, des jeunes et de leurs familles seront soutenus par des programmes de formation au repérage précoce des conduites addictives.

Mais la jeunesse n'est pas le seul facteur de vulnérabilité. Dans le domaine des conduites addictives, les inégalités sociales sont particulièrement marquées. On observe en effet qu'un niveau plus élevé d'abus ou de consommation excessive est associé au faible niveau socioéconomique. Les femmes connaissent quant à elles des problèmes particuliers. Leurs consommations les exposent au développement de maladies spécifiques et, lorsqu'elles sont enceintes, affectent durablement la santé de l'enfant à naître. Les femmes usagers de drogues, qui courent pourtant un risque sanitaire et social accru, renoncent souvent au soin du fait notamment de la forte stigmatisation de leurs consommations.

Parce qu'il faut aller au-devant de « ceux qui ne demandent rien », ce plan crée les conditions de la rencontre entre les professionnels de la santé et ces populations exposées. Il vise le développement de l'accessibilité des dispositifs et du repérage précoce des conduites addictives afin d'orienter les usagers vers la prise en charge la plus adaptée.

Il nous faut également changer notre regard sur les consommateurs de produits stupéfiants, sans complaisance, mais avec compréhension. C'est à cette seule condition que nous parviendrons à développer des stratégies préventives et thérapeutiques adaptées intégrant l'insertion socio-professionnelle, facteur clé de la réussite du traitement.

- Renforcer la sécurité, la tranquillité et la santé publique en veillant à l'application des lois qui protègent (interdiction de la vente d'alcool et de tabac aux mineurs) et celles qui punissent (sanction de l'usage de stupéfiants), en luttant contre les trafics et contre toutes les formes de délinquance liées aux consommations de substances psychoactives.

Conclusion

Tout au long de ce travail, nous avons explicité l'addiction aux substances psychoactives. Nous pouvons dire maintenant que le domaine de l'addiction est large et complexe. Il est difficile de traiter une addiction en particulier et c'est pour cela que notre travail décrit le comportement addictif dans son intégralité.

L'évolution de ce concept tient en partie au travail sur la notion de maladie. C'est l'acceptation de ce trouble en tant que maladie qui a propulsé la prise en charge de ces patients.

De manière générale, il est important de rappeler que le pharmacien d'officine offre une écoute essentielle à l'observance du patient envers ses médicaments. Cependant, cette offre semble ambitieuse concernant le domaine de l'addiction.

Le premier argument renforçant ce ressenti est qu'il s'agit souvent de patients ayant un passé clairsemé de troubles et donc très difficilement abordables pour le pharmacien d'officine. Le manque de formation approfondie concernant l'entretien thérapeutique paraît être un véritable frein pour celui-ci.

Le second, émerge directement du ressenti qu'ont les patients vis-à-vis des pharmaciens d'officine. Il n'est pas encore tout à fait ancré dans les mentalités que l'on peut prendre un rendez-vous avec son pharmacien pour obtenir un entretien particulier.

Il me semble donc important dans l'avenir de développer des formations spécialisées dans l'entretien motivationnel accessible aux pharmaciens d'officine souhaitant apporter une offre de soins plus complète aux patients ayant un trouble lié aux substances psycho-actives.

Ne perdons pas de vue que le pharmacien est l'un des professionnels de Santé le plus accessible. La disponibilité du pharmacien d'officine est l'un de ses plus grands atouts dans la prise en charge de ces patients. En effet, l'addiction est jugeable à l'instant présent et c'est sans prendre de rendez-vous que le patient peut venir discuter avec un professionnel qualifié. C'est dans ce sens qu'il me semble essentiel d'améliorer la vision qu'ont les patients vis-à-vis du pharmacien. C'est en développant des formations basées sur l'écoute et l'entretien que l'on arrivera à trouver plus de crédibilité auprès de nos patients.

Bibliographie

- [1] *Sigmund Freud, Dostoïevski et le parricide* (1928)
- [2] *Jean Louis Pardinielli et Agnès Bonnet, Apport de la psychanalyse à la question de l'addiction* (1985)
- [3] *Stanton Peele, Love and addiction* (1975)
- [4] *Stanton Peele, The Meaning of Addiction* (1985),
- [5] *L.N. Robins, D.H. Davis, D.W. Goodwin, Drug use by U.S. Army enlisted men in Vietnam : A follow-up on their return home. American Journal of Epidemiology, 99, 235-249* (1974)
- [6] *D. Waldorf, Natural recovery from opiate addiction : some social-psychological of untreated recovery. Journal of Drug Issues, 13, 237-280* (1983).
- [7] *R.H. Blum et al., Drugs I : society and drugs.* (1969)
- [8] *R.F. Bales, Cultural differences in rates of alcoholism. Quarterly journal of studies on alcohol, 6, 480-499.*(1946)
- [9] *W.B. Clark, Public drinking contexts : bars and taverns.* (1982)
- [10] *N. Zinberg, Drug, set and setting : the basis for controlled intoxicant use* (1984)
- [11] *S. Schachter, J.E. Singer, Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. Psychological Review, 69, 378-399* (1962)
- [12] *N. Zinberg et J.A. Robertson, Drugs and the Public* (1972).
- [13] *J.L. Falk, Drug dependence : myth or motive ? Pharmacology Biochemistry and Behavior, 19, 385-391* (1983).
- [14] *C.E. Johanson, E.H. Uhlenhuth, Drug preference and mood in humans : repeated assessment of D-amphetamine. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 14, 159-163* (1981).
- [15] *L.N. Robins, J.E. Helzer, D.H. Davis, Narcotic use in southeast asia and afterward. Archives of General Psychiatry, 32, 955-961* (1975).
- [16] *R.L. Solomon, The evolution of non-medical opiate use in canada II : 1930-1970. Drug Forum, 6, 1-25* (1977)
- [17] *R.E. Meyer, A.M. Mirin, The heroin stimulus : implications for a theory of addiction* (1979)
- [18] *I. Chein, D.L. Gerard, R.S. Lee, E. Rosenfeld, The road to H. basic books,* (1964)
- [19] *Lang A.R. , Addictive personality : a viable construct ?* (1983)

- [20] A. Goodman , Addiction, definition and implications, *Br. J. ofAddict.*, 85, 1403-1408 (1990).
- [21] American Psychiatric association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Third revised edition (Washington, DC, American psychiatric press). (1987)
- [22] E. Griffith & Co, The alcohol dependence syndrome: a concept as stimulus to enquiry. *Br J Addict.*; 81:171–83 (1986). [PubMed: 3518768]
- [23] M.A. Schuckit, V. Hesselbrock, J. Tipp, R. Anthenelu, K. Bucholz, S. Radzimmiski, A comparison of DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 substance use disorders diagnoses in 1922 men and women subjects in the COGA study (*Addiction* (1994) 89, 1629-1638)
- [24] C. O'Brien, Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 2011 ; 106(5): 866-7
- [25] C. O'Brien, N. Volkow, TK. Li, What's in a word ? Addiction versus dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163(5):764-5
- [26] E. Bosc, M. Falséas, JM. Alexandre, M. Auriacombe. Similitudes et différences entre le jeu pathologique et la dépendance aux substances : qu'en est-il ? *Encéphale* 2012 ; 38(5):433-9
- [27] L. Mewton, T. Slade, O. McBride, M. Teeson. An evaluation of the proposed DSM-5 alcohol use disorder criteria using Australian national data. *Addiction* 2011 ; 106(5):941-50.
- [28] C. Martin, K. Sher, R. Caetano et al. A letter to the DSM-5 substance related disorders work group: low reliability of DSM-5 alcohol use disorder. *Addiction* 2012.
- [29] OFDT, Drogues et addictions, données essentielles, Saint-Denis, OFDT, 2013, 399 pages.
- [30] J.B. Richard, A. Gautier, R. Guignard, C. Léon et F. Beck, *Méthode d'enquête du Baromètre santé 2014*, Saint-Denis, INPES, coll. « Baromètres santé », 2015, 20 p.
- [31] S. Spilka, O. Le Nézet et F. Beck, Estimations 2014 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans.
- [32] OFDT, Enquête Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) - alcool (2014)
- [33] OFDT, European School Project on Alcohol and other Drugs (2015)

- [34] *J.B. Richard, C. Palle, R. Guignard, V. Nguyen-Thanh, F. Beck, P. Arwidson*, La consommation d'alcool en France en 2014
- [35] *B. Roques*, La dangerosité des drogues : rapport au secrétariat d'État à la santé: Odile Jacob, 1999 : 318 p.
- [36] *S. Guérin, A. Laplanche, C. Hill*, Mortalité attribuable à l'alcool en France en 2009. BEH, 2013, n°16-17-18 : p.163-168.
- [37] *H. Klingemann*, L'alcool et ses conséquences sociales : la dimension oubliée. Copenhague : OMS, 2001 : 16 p.
- [38] *R. Herring, V. Kerridge, B. Thom, JB. Bellido-Blasco*, Binge Drinking : an Exploration of a Confused Concept, *Journal of Epidemiology and community Health*, 2008, vol. 62, n°6 : p. 476-479.
- [39] *F. Beck, R. Guignard, J.-B. Richard*, Usages de drogues et pratiques addictives en France. Paris : la Documentation française, 2014 : 256 p.
- [40] *J.-B. Richard, F. Beck, S. Spilka*, La consommation d'alcool des 18-25 ans en 2010 en France: spécificités et évolutions depuis 2005. BEH, 2013, vol. 16-17-18: p. 176-179.
- [41] National Institute for Health and Clinical Excellence. Alcohol-use Disorders: Preventing Harmful Drinking: NICE public health guidance 24. Manchester : NICE, 2010 : 96 p.
- [42] World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health. Genève : WHO, 2014 : 378 p.
- [43] *J. Holmes, Y. Meng, P. S. Meier, A. Brennan, C. Angus, A. Campbell-Burton, et al.* Effects of Minimum Unit Pricing for Alcohol on Different Income and Socioeconomic Groups: a Modelling Study. *The Lancet*, 2014, vol. 383, n°9929: p. 1655-1664.
- [44] *J. Guillemont, J. Clément, C. Cogordan, B. Lamboy*, Interventions validées ou prometteuses en prévention de la consommation d'alcool chez les jeunes : synthèse de la littérature. *Santé publique*, 2013, vol. 1, n°1 suppl.: p. 37-45.
- [45] INSERM, Tabac : comprendre la dépendance pour agir, Paris, INSERM, coll. Expertise collective, 2004, 473 pages.
- [46] *R. Guignard, F. Beck, JB. Richard, P. Peretti-Watel*, Le tabagisme en France. Analyse de l'enquête Baromètre santé 2010. Saint-Denis: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé; 2013. 55 p.

- [47] *F. Beck, R. Guignard, J.B. Richard, M.L. Tovar et S. Spilka*, « Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. Exploitation des données du Baromètre santé 2010 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte », *Tendances*, n°76, 2011, 6 pages.
- [48] *A. Cadet-tairou, M. Gandilhon, M. Martinez et T. Néfau*, *Substances illicites ou détournées : les tendances récentes (2013-2014)*, *Tendances*, OFDT, n° 96, 2014, 6 p.
- [49] Haute Autorité de Santé. *Recommandations de bonnes pratiques : prise en charge des consommateurs de cocaïne*, 2010.
- [50] *L. Karila, A. Petit, W. Lowenstein et al*, *Diagnosis and consequences of cocaine addiction. Curr Med Chem*, 2012, 19, 33,5612-5618.
- [51] *GF. Koob, ND. Volkow*, *Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology*, 2010, 35, 217-238.
- [52] *Y. Landry, J.P. Gies*, *Pharmacologie Des cibles vers l'indication thérapeutique*, Dunod, 2009 (2e édition)
- [53] *BW. Dunlop, CB. Nemeroff*, *The role of dopamine in the pathophysiology of depression, Arch Gen Psychiatry.*, vol. 64, no 3, 2007, p. 327-37
- [54] *Y. Landry, J.P. Gies*, *Pharmacologie Des cibles vers l'indication thérapeutique*, Dunod, 2009 (2e édition)
- [55] *J. Olds, P. Milner*, *Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of the rat brain. J Comp Physiol Psychol*, 1954, 47, 419- 427.)
- [56] *B. Katzung, S. Masters, A. Trevor*, *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th Edition. McGraw-Hill Companies. 2009
- [57] *BW. Balleine, MR. Delgado, O. Hikosaka*, *The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. J Neurosci*, 2007, 27, 8161-8165.
- [58] *JA. Kauer, RC. Malenka*, *Synaptic plasticity and addiction, Nature*, 2007, 8, 844-858.
- [59] <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/orgsn/limbiq>
- [60] *AM. Barr, AG. Phillips*, *Withdrawal following repeated exposure to d-amphetamine decreases responding for a sucrose solution as measured by a progressive ratio schedule of reinforcement. Psychopharmacology* 141: 99–106 (1999).
- [61] *Z. Sarnyai, Y. Shaham, SC. Heinrichs*, *The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. Pharmacol Rev*, 2001, 53, 209-243.

- [62] *ST. Tiffany, BL. Carter, EG. Singleton*, Challenges in the manipulation, assessment and interpretation of craving relevant variables. *Addiction* 95(Suppl 2): s177–s187 (2000).
- [63] *TE. Robinson, KC. Berridge*, The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev*, 1993, 18, 247-291.
- [64] *M. Srisurapanont, N. Jarusuraisin*, Opioid antagonists for alcohol dependence. (Cochrane Review), The Cochrane Library, Issue 3. John Wiley & Sons, Chichester, 2004.
- [65] *NL. Cooney, M. Litt, PA. Morse, et al.*, Alcohol cue reactivity, negative-mood reactivity, and relapse in treated alcoholic men. *J Abnorm Psychol*, 1997, 106, 243- 250.
- [66] *P. De Witte, E. Pinto, M. Ansseau, et al*, Alcohol and withdrawal : from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 189-197
- [67] *X. Noël, M. Van der Linden, R. Sferrazza, et al.*, Supervisory attentional system in recently detoxified alcoholic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58, 1152-1158.
- [68] *AA. Harrison, BJ. Everitt and TW. Robbins*, Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology*, 1997, 133, 329-342
- [69] *D. Doudet, D. Hommer, JD. Higley, et al.*, Cerebral glucose metabolism, CSF 5-HIAA levels, and aggressive behavior in rhesus monkeys. *Am J Psychiatry*, 1995, 152, 1782-1787
- [70] *JE. Ratsma, O. Van Der Stelt and WB. Gunning*, Neurochemical markers of alcoholism vulnerability in humans. *Alcohol Alcohol*, 2002, 37, 522-533.
- [71] *W. Ooteman, R. Verheul, M. Naassila et al*, Patient- treatment matching with anti-craving medications in alcohol-dependent patients : A review on phenotypic, endophenotypic and genetic indicators. *J Substance Use*, 2005, 10, 75-96.
- [72] *WR. Miller, S. Rollnick*, *Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior*. New York : Guilford Press, 1991
- [73] *WR. Miller, S. Rollnick*, *Motivational interviewing: preparing people for change*. 2nd edition. New York : Guilford Press, 2002
- [74] *WR. Miller, S. Rollnick*, What is motivational interviewing ? *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 1995 ; 23 (4) : 325-334

- [75] *PC. Amrhein, WR. Miller, CE. Yahne, M. Palmer, Itchoum, L. Fulcher*, Client commitment language during motivational inter- viewing predicts drug use a outcomes. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2003 ; 71 (5) : 862-878.
- [76] *P. Michaud, J. Abesdris*, Diffusion de la pratique de l'intervention brève : méthodes de formation et de mobilisation des acteurs de soins de premier recours. *Médecine et Hygiène* 2003 ; 61 : 1817- 1822
- [77] *E. Edens, A. Massa, I. Petrakis*, Novel pharmacological approaches to drug abuse treatment. *Curr Topics Behav Neurosci*, 2010, 3, 343-386
- [78] *D. Raistrick, N. Heather, C. Godfrey*, Review of the effectiveness of treatment for alcohol problems. p. 212. (2006)
- [79] *Société Française d'Alcoologie*. Sevrage simple en alcool, référentiel de bonnes pratiques cliniques. Paris : SFA (2006)
- [80] *J.B. Daeppen, P. Gache, U. Landry, E. Sekera, V. Schweizer, S. Gloor et al*, Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal : a randomized treatment trial.(2002).
- [81] *National Collaborating Center for Mental Health*. Alcohol-use disorders : diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependance. (2011).
- [82] *P. Haber, Department of Health and Ageing*. Guidelines for treatment of alcohol problems (2009).
- [83] *S. Rösner, A. Hackl-Herrwerth, S. Leucht, P. Lehert, S. Vecchi, M. Soyka*. Acamprosate for alcohol dependance (2010)
- [84] *K. Mann, A. Bladström, L. Torup, A. Gual, W. van den Brink*, Extending the treatment options in alcohol dependence : a randomized controlled study of as-needed nalmefene. (2013).
- [85] *G. Addolorato, L. Leggio, A. Ferrulli, S. Cardone, L. Vonghia, A. Mirijello, et al*, Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in-alcohol-dependent patients with livers cirrhosis : randomized, double-blind controlled trial. (2010).
- [86] *R. De Beaurepaire*. Suppression of alcohol dependence using baclofen : a 2-year observational study of 100 patients (2012).
- [87] *C. Gazel, M. Fatséas, M. Auriacombe*. Quels changements pour les addictions dans le DSM-5. *La Lettre du Psychiatre*. Vol X - n°2 - mars-avril 2014.

- [88] Afssaps. Etats des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Janvier 2012
- [89] ANSM. Recommandation Temporaire d'Utilisation du Baclofene dans l'alcoolodépendance. Version 1 (Février 2014).
- [90] <http://lecerveau.mcgill.ca/>
- [91] *I. Pavlov*. Article « Le réflexe conditionnel », p. 258-284 in *Œuvres choisies*, reprise et traduction d'un article de Pavlov dans la *Grande Encyclopédie médicale* (1934)
- [92] https://fr.wikipedia.org/wiki/Conditionnement_opérant
- [93] http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cr/a_03_cr_que/a_03_cr_que.html
- [94] *J. Scuvée-Moreau*. Neurobiologie de l'addiction. *Rev Med Liège* 2013; 68 : 5-6 : 211-217
- [95] *D. Lécallier, P. Michaud*. *Alcoologie et Addictologie* 2004 ; 26 (2) : 129-134
- [96] Le plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013-2017. Drogues.gouv.fr
- [97] *HA. Heit, DL. Gourlay*. DSM-V and the definitions: time to get it right. *Pain Med.* 2009; 10:784–6. [PubMed: 19558593]

Annexe

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)
DU BACLOFENE
DANS L'ALCOOLO-DEPENDANCE**

PROCOLE DE SUIVI DES PATIENTS

VERSION 1 (FEVRIER 2014)

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoires</p> <p>SANOFI-AVENTIS France 1-13, Bd Romain-Rolland 75014 Paris</p> <p>NOVARTIS PHARMA S.A.S 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison</p>
--	---

Du
EP 1/64 *APL*
MM

1 LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

Généralités

En l'absence d'alternative thérapeutique appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), et sous réserve notamment que le prescripteur en informe son patient et qu'il le mentionne sur l'ordonnance, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM dans les deux cas suivants¹ :

- lorsque le prescripteur, au vu des données acquises de la science et sous sa seule responsabilité, juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ;

ou

- lorsque l'indication, ou les conditions d'utilisation concernées font l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

L'élaboration d'une RTU est une procédure dérogatoire et exceptionnelle ; elle permet de répondre à un besoin thérapeutique non couvert dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Elle est octroyée pour une durée maximale de 3 ans.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi joint à la RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels

- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie

- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour double objectif de confirmer *in fine* le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et de mieux assurer dans cette attente la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire.

Protocole de suivi

Le Protocole de Suivi définit les critères de prescription du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance, notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Documents inclus dans le Protocole de Suivi :

Le Protocole de Suivi comporte les documents suivants :

1. Une fiche d'initiation de traitement et des fiches de suivi permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patients traités dans le cadre de la RTU (cf. Annexe I),
2. L'argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (cf. Annexe II),
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de son AMM telles que décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, cf. Annexe III) et dans le cadre de la RTU,
4. Une note destinée au patient l'informant du contexte particulier de son traitement (cf. Annexe IV),

¹ article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

- 5 Un rappel des modalités de déclaration obligatoire des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, ainsi que les formulaires de déclaration par les professionnels de santé et par les patients (cf. Annexe V),
- 6 Un modèle d'attestation mensuelle de traitement (cf. Annexe VI).

Ce Protocole de Suivi est disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) ainsi que sur le site des laboratoires.

Exploitation des données.

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées aux laboratoires pharmaceutiques et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, les laboratoires pharmaceutiques veilleront à préserver la confidentialité des données recueillies. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès, rectification et opposition auprès des médecins, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques. Le patient a également un droit d'opposition au traitement de ses données personnelles ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité du prescripteur et non dans le cadre de cette RTU.

L'ensemble des données collectées dans le cadre de la RTU par les prescripteurs seront recueillies et analysées par les laboratoires concernés et transmises semestriellement à l'ANSM. Ces données devront comporter notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance).

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2 LE BACLOFENE ET SON AMM

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA B et un relaxant musculaire d'action centrale. Actuellement, il existe en France deux spécialités pharmaceutiques contenant du baclofène administré par voie orale :

- LIORESAL 10 mg, comprimé sécable (titulaire : Novartis Pharma SAS)
- BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé (titulaire : Sanofi Aventis France)

Dans le cadre de leur AMM (cf. RCP en annexe III), ces spécialités sont indiquées dans le traitement :

- des contractures spastiques de la sclérose en plaques
- des contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique)
- des contractures spastiques d'origine cérébrale

à une dose maximale de 80 mg/jour. En milieu hospitalier, des posologies de 100 à 120 mg/jour peuvent être atteintes.

Les conditions de prescription et de délivrance de ces deux spécialités dans le cadre de leur AMM sont les suivantes : « Liste I », c'est à dire qu'elles ne sont disponibles que sur ordonnance.

3 LE BACLOFENE DANS LA DEPENDANCE A L'ALCOOL : MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES PATIENTS

La présente RTU vise à permettre et à encadrer l'utilisation du baclofène dans des indications autres que celles de l'AMM, à savoir :

- « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles »
- et

ANSM

Protocole de Suivi Médicament

Du
4/64
APZ
NL7

- « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles »

Des études suggèrent en effet que le baclofène, par ses effets sur le système nerveux central, entraîne un effet anxiolytique mais qu'il aurait également un effet sur la dépendance et sur l'appétence à l'alcool.

Deux essais cliniques sont en cours en France pour confirmer l'efficacité et la sécurité du baclofène dans ces indications. Il s'agit des essais :

- **Bacloville** (promoteur AP-HP) : étude randomisée, en double aveugle versus placebo menée chez les patients présentant un risque élevé de dépendance à l'alcool. Elle a pour objectif d'évaluer la proportion de patients atteignant un risque faible de consommation d'alcool ou une abstinence totale selon les critères de l'OMS après 1 an de traitement par baclofène à une dose comprise entre 15 mg/j et 300 mg/j.
Cette étude prévoit d'inclure 320 patients qui seront traités pendant 1 an.
La fin de cette étude est prévue pour juin 2014.
- **Alpadir** (promoteur Ethypharm) : étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du baclofène à la dose de 180 mg/j dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage des patients alcoolo-dépendants.
Cette étude prévoit d'inclure 316 patients qui seront suivis pendant 24 semaines.
La fin de cette étude est prévue pour juillet 2014.

L'inclusion des patients dans ces essais est à privilégier. En effet, seuls les essais cliniques permettent d'apporter une réponse fiable en termes d'efficacité et de sécurité.

Toutefois, l'ANSM estime que les données disponibles à ce jour, constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfice / risque du baclofène est préssumé favorable dans la dépendance à l'alcool. Ces données sont détaillées en annexe II.

Il est cependant rappelé que la priorité doit être donnée aux traitements existants disposant de l'AMM pour l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et pour la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque.

3.1 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

Critères de prescription :

- Sujets, âgés de 18 ans et plus, présentant une alcoolo-dépendance selon les critères du DSM IV (consommation à haut risque durant les trois derniers mois selon les normes OMS) ;
- Sujets ayant été informés de l'usage hors AMM du produit et des risques potentiels (cf. note d'information patient) ;
- Après échec de tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de la consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM pour ces indications ;
- Ayant une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer ;
- Le traitement par baclofène doit être associé au suivi psychosocial décidé par le médecin.

Pour les patients déjà traités avant la mise en place de la RTU à des posologies > 180 mg/jour, un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie²) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.

² Cf. liste et coordonnées des CSAPA sur le site : <http://www.drogues-info-service.fr/?Le-Centre-de-Soins-d>

DM
5/64
NB2
NLN

Contre-indications à l'initiation d'un traitement par baclofène

- prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours) ;
- co-morbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ; les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux jugés d'intensité modérée ne constituent pas un critère de non prescription mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;
- insuffisance rénale, cardiaque ou pulmonaire sévère ;
- épilepsie ou antécédents de crises comitiales ;
- maladie de Parkinson ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- porphyrie ;
- intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé ;
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool ;
- conducteurs de véhicule (notamment voiture, deux roues) ou utilisateurs de machines au cours de la phase de titration de la posologie ;
- femmes enceintes ;
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

Posologie :

La progression posologique suivante est recommandée :

- commencer par un ½ comprimé de **baclofène 10 mg** trois fois par jour pendant 2 à 3 jours,
- puis ½ + ½ + 1 (2-3 jours),
- puis ½ + 1 + 1 (2-3 jours),
- puis 1 + 1 + 1 (2-3 jours),
- puis augmenter d'un comprimé tous les 3 jours jusqu'à apparition de l'effet du baclofène.

Au cours de la phase de titration de la posologie, le prescripteur doit réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement afin de déterminer la dose la plus faible permettant d'obtenir une réponse optimale et une bonne tolérance.

A partir de la dose de 120 mg/jour, le prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA³).

Toute posologie supérieure ou égale à 180 mg/jour, ou supérieure ou égale à 120 mg/jour pour les patients âgés de plus de 65 ans, nécessitera un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie.

La dose maximale de 300 mg/jour ne devra pas être dépassée.

Si des effets indésirables apparaissent (un des plus fréquents étant par exemple la somnolence), la progression posologique sera ralentie en augmentant la durée des plateaux jusqu'à une semaine en attendant la disparition de ces signes.

³ Cf. liste et coordonnées des CSAPA sur le site : <http://www.drogues-info-service.fr/?Le-Centre-de-Soins-d>

La posologie peut être diminuée en fonction de la tolérance au cours du suivi par paliers par exemple de 10 ou 15 mg tous les 2 jours.

En cas d'atteinte stabilisée de l'objectif thérapeutique, une réduction de doses devra être envisagée.

En cas d'arrêt du traitement, une réduction progressive des doses devra être respectée (cf. chapitre 3.2)

Traitements associés

Les traitements du maintien de l'abstinence ou de la réduction de la consommation d'alcool, ayant ou non l'AMM pour ces indications, ne doivent pas être prescrits en association au baclofène.

Le médecin prescripteur est libre de prescrire tout autre médicament associé qu'il jugera utile en fonction de l'état du patient. Cependant, le patient devra être informé des précautions et mises en garde pour l'utilisation du ou des traitements choisis, conformément au RCP.

En raison de la sédation, de l'hypotension et des vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. L'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de majorer ces effets doit être évitée.

Effets indésirables

Les effets indésirables connus avec le baclofène dans le cadre de l'AMM sont décrits dans le RCP (cf. annexe III). De plus, l'ANSM dispose des données du suivi national de pharmacovigilance du baclofène lors de son utilisation à haute dose dans le traitement de la dépendance à l'alcool ainsi que de celles issues des essais cliniques en cours, permettant de mieux définir le profil de sécurité du baclofène dans cette indication.

Les effets indésirables cités ci-dessous, étant principalement issus de la notification spontanée, leur incidence ne peut être précisément définie. Cependant, il apparaît que les effets neuropsychiatriques sont les plus fréquemment rapportés.

A ce jour, les effets indésirables rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neuropsychiatriques (sédation, paresthésies, acouphènes, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, syndrome confusionnel, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, décompensation maniaque, trouble du sommeil, crises convulsives, syndrome de sevrage),
- fracture, chute, accident de la voie publique,
- des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, constipation, sécheresse buccale),
- des troubles cutanés (érythème, urticaire, hyperhidrose),
- des troubles musculosquelettiques (hypotonie, myalgie, crampe, contracture),
- troubles rénaux et urinaires (dysurie, pollakiurie, incontinence),
- troubles cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie),
- troubles métaboliques (hypertriglycéridémie, effet sur la glycémie, effet sur le poids),
- troubles respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil, troubles pulmonaires).

Conditions de prescription et de délivrance

Les conditions de prescription et de délivrance du baclofène dans le cadre de cette RTU sont les mêmes que celles de l'AMM, c'est-à-dire que le médicament est disponible sur ordonnance rédigée par tout médecin. L'ordonnance porte la mention « Prescription hors AMM ».

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du baclofène dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM (cf. Annexe III).

Le traitement sera prescrit pour une période de un (1) mois maximum.

3.2 MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Afin d'assurer le suivi des patients et de colliger les informations au cours de chacune des visites prévues par le Protocole de Suivi, une fiche de suivi spécifique à chacune des visites devra être remplie par voie électronique, directement via un site internet dédié sécurisé (voir chapitre 4 et fiches de suivi en Annexe I).

Visite d'initiation de traitement

Si le patient répond aux critères de prescription de baclofène lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (cf chapitre 3.1)
- informe le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- remet au patient la note d'information destinée au patient (cf. Annexe IV) et l'informe des modalités de déclaration d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé via le formulaire de signalement-patient (cf. Annexe V).
- informe, le cas échéant, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe I), selon les modalités décrites en section 4,
- rédige une ordonnance pour 1 mois de traitement maximum, incluant la posologie détaillée et porte la mention « Prescription hors AMM » et remet au patient l'attestation mensuelle de traitement imprimable depuis le portail.

Visites de suivi jusqu'à l'arrêt du traitement

Pendant la phase de progression posologique, une consultation classique ou téléphonique sera effectuée tous les 15 jours afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Si nécessaire, des consultations supplémentaires pourront être programmées.

Ensuite, les consultations de suivi seront effectuées au moins mensuellement jusqu'à l'arrêt du traitement.

Chaque mois, si le médecin prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il doit :

- vérifier l'absence de l'apparition d'une nouvelle contre-indication au traitement,
 - remplir une fiche de suivi du traitement,
 - rédiger une nouvelle ordonnance pour 1 mois maximum et remettre au patient l'attestation mensuelle de traitement imprimable depuis le portail.
- En cas de prescription supérieure à 120 mg/jour, un 2^e avis est nécessaire ; un avis collégial est nécessaire si la dose envisagée est supérieure à 180 mg/jour, ou supérieure à 120 mg/jour chez le sujet âgé de plus de 65 ans, voir chapitre 3. posologie).

Les données recueillies porteront notamment sur :

- la consommation d'alcool mesurée selon les critères OMS (unités d'alcool exprimées en grammes). L'évaluation se fera sur la base des déclarations du patient
- l'évaluation du « craving » (envie irrépressible d'alcool) score en 10 points sur une échelle analogique,
- les résultats des dosages des transaminases et des gamma GT si ils sont disponibles,

ANSM

Protocole de Suivi Médicament

DM JP 8/64 NLA

- les événements indésirables développés par le patient au cours du traitement et leur lien de causalité avec le traitement par baclofène.

Recueil des événements indésirables

Dans le cadre de cette RTU, l'attention des professionnels de santé est particulièrement attirée sur l'importance de signaler via le cahier de recueil d'informations informatisé :

- Les événements indésirables graves ayant entraîné :
 - un décès
 - une mise en jeu du pronostic vital
 - une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
 - une incapacité ou invalidité permanente
 - une autre situation médicale grave
- Les événements indésirables suivants qui sont considérés d'intérêt particulier :
 - fracture, chute, accident de la voie publique
 - trouble anxieux ou dépressif sévère, idées suicidaires, tentative de suicide ou autres comportements suicidaires
 - décompensation maniaque
 - convulsions, coma

Le professionnel de santé devra indiquer sur le cahier de recueil d'information informatisé le lien de causalité avec le baclofène pour tout événement indésirable signalé sur le cahier de recueil d'information informatisé. Si le professionnel de santé estime que l'un des événements indésirables est en lien avec le traitement par baclofène il devra alors également le déclarer immédiatement au centre régional de pharmacovigilance. En effet, il est rappelé que tous les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement au centre régional de pharmacovigilance (CRPV), tout effet indésirable dont ils ont connaissance, suspecté d'être dû à un médicament.

Les modalités de déclaration des effets indésirables sont disponibles en annexe V (formulaires cerfa).

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement, celui-ci devra être progressif (en 1 à 4 semaines, par paliers par exemple de 10 ou 15 mg tous les 2 jours).

Le prescripteur signalera l'arrêt à l'aide de la fiche de suivi de traitement (cf Annexe I) et renseignera la raison de l'arrêt.

Chez un patient abstinent, la rechute ponctuelle n'est pas une raison d'arrêt du traitement et du suivi dans le cadre de la RTU. Ces patients seront pris en compte pour mesurer l'effet du traitement sur la réduction de consommation. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le formulaire de déclaration d'effet indésirable devra être également rempli par le prescripteur (cf. Annexe V).

4 MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES INFORMATIONS RELATIVES AUX PATIENTS

Les informations relatives aux patients suivis dans le cadre de cette RTU (cf fiches en annexe I) seront saisies par le médecin prescripteur dans un cahier de recueil d'informations informatisé accessible via une connexion internet sécurisée (avec login et mot de passe) à l'adresse suivante :

<https://www.rtubaclofene.org>

En cas d'impossibilité ou de difficultés de connexion internet, le numéro vert suivant est à votre disposition :

ANSM

Protocole de Suivi Médicament

DM # 9/64
NLN

0 800 84 20 89

La transmission par les prescripteurs des informations relatives aux patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce traitement dans ces indications, et de garantir la sécurité des patients traités.

Le recueil des informations sera réalisé par la « **Cellule RTU Baclofène** » de la société de service mandatée par les 2 laboratoires concernés.

Les informations colligées seront analysées par cette société/les laboratoires concernés et feront l'objet de synthèses, tous les 6 mois après le début de la RTU (rapports intermédiaires) et à la fin de la RTU (rapport final). Ces rapports et leur résumé seront transmis à l'ANSM qui diffusera sur son site internet les résumés après validation: www.ansm.sante.fr.

5 PROTECTION DES DONNEES PERSONNELLES

Les modalités de recueil et de traitement de données à caractère personnel dans le cadre de cette RTU ont été autorisées par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le recours à des données indirectement nominatives (identification des patients à l'aide d'un numéro d'ordre d'entrée dans la RTU) est justifié par la nécessité de pouvoir effectuer des demandes d'informations complémentaires auprès des médecins concernés après réception et saisie des questionnaires, afin de garantir la qualité des données, de pouvoir effectuer un contrôle en cas de litige lors de l'informatisation des données et de permettre aux médecins d'identifier les patients devant faire l'objet d'un recueil ultérieur de données.

Les médecins devront remplir et conserver une table de correspondance leur permettant de retourner dans le dossier du patient en fonction de son numéro d'ordre d'entrée dans la RTU afin de pouvoir répondre à ces demandes.

En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, le patient sera informé de son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette RTU, ce droit pouvant s'exercer à tout moment auprès de son médecin.

Le patient a également un droit d'opposition au traitement de ses données personnelles ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité du prescripteur et non dans le cadre de cette RTU.

Les informations nominatives relatives aux médecins prescripteurs dans le cadre de la RTU seront déclarées et les médecins sont informés via le présent protocole, de leur droit d'accès, d'opposition et de rectification de ces informations auprès de la Cellule RTU baclofène.

ANSM

Protocole de Suivi Médicament

Duy # 10/64 NCM