

Neurosciences de l'addiction

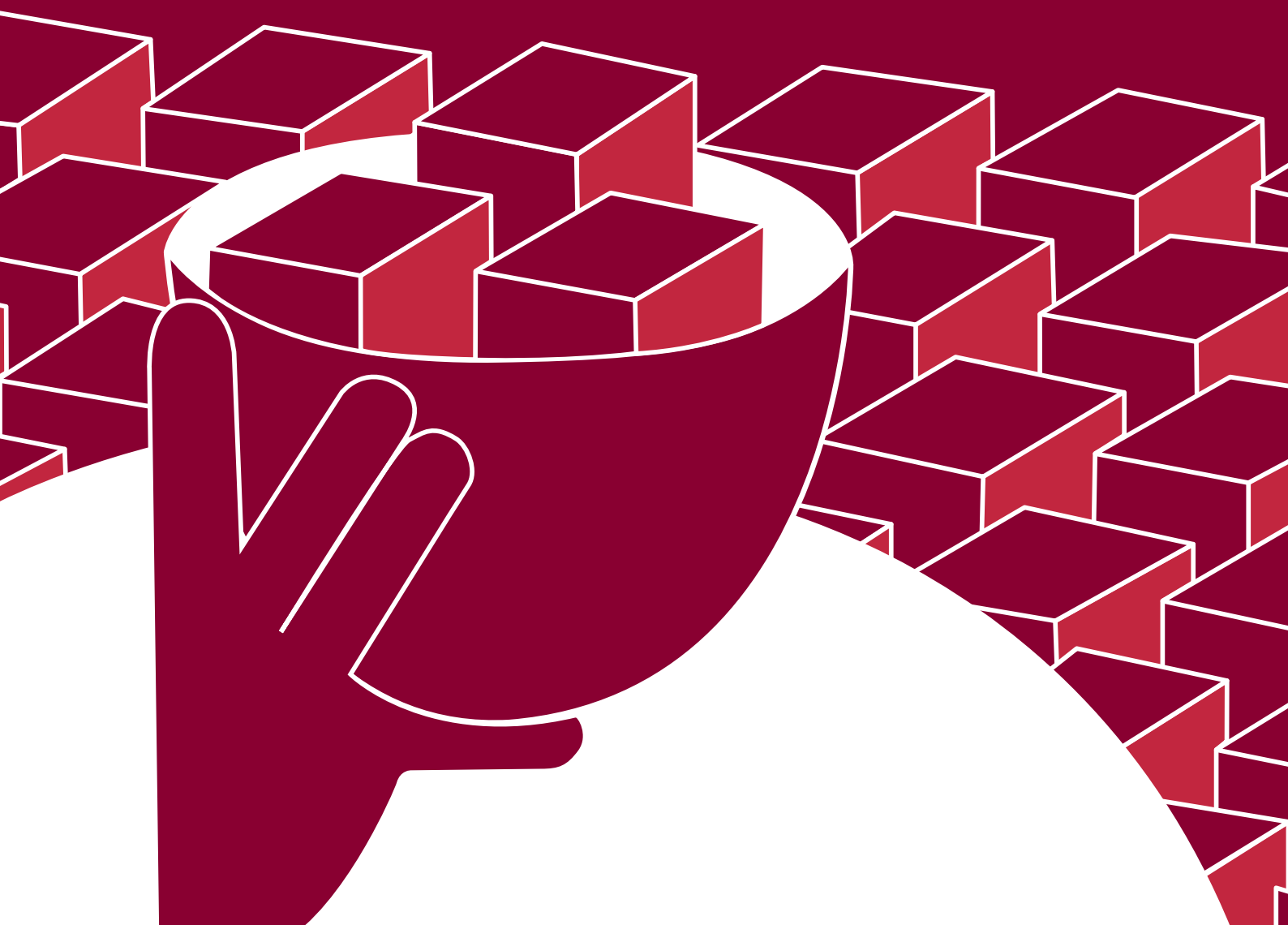


TABLE DES MATIÈRES

Préface	p. 3
Avant-propos	p. 4
1. Introduction	p. 5
2. Le cerveau	
2.1. Organisation	p. 5
2.2. Les neurones	p. 5
2.3. Le système limbique	p. 6
2.4. Le système de récompense	p. 8
2.5. La dopamine	p. 9
3. La consommation de substances	
3.1. L'alcool	p. 10
3.2. La nicotine	p. 11
3.3. Le cannabis	p. 12
3.4. La cocaïne	p. 12
3.5. L'héroïne	p. 13
4. La dépendance	
4.1. Adaptation du système de récompense	p. 14
4.2. Mécanismes moléculaires	p. 14
4.3. Sevrage	p. 15
5. L'addiction	
5.1. Indices et mémoire	p. 16
5.2. Addiction sans substance	p. 17
5.3. Le cortex préfrontal	p. 17
6. Les facteurs individuels influençant la sensibilité addictive	
6.1. Les facteurs génétiques	p. 18
6.2. Stress et addiction	p. 18
6.3. Les risques liés à l'adolescence	p. 19
6.4. L'histoire personnelle	p. 19
7. Les formes de traitement	
7.1. Les thérapies psychologiques	p. 20
7.2. Les traitements pharmacologiques	p. 20
8. Conclusion	p. 22
Glossaire	p. 23
Bibliographie	p. 24

PRÉFACE

Le discours des neuroscientifiques a pris une place toujours plus importante dans le débat sur les addictions. Rien d'étonnant à cette évolution, puisque les neurosciences de l'addiction ont connu un développement remarquable au cours de ces dix dernières années.

Les phénomènes de l'addiction et de la dépendance ont de tout temps engendré des débats empreints de passion où il n'est pas toujours aisé de différencier les connaissances validées des idées préconçues. On a pu constater lors du dernier débat sur la révision de la loi fédérale sur les stupéfiants que des lieux communs dépourvus de toute réalité scientifique refaisaient surface et rendaient difficile une réflexion sereine.

L'Office fédéral de la santé publique s'est toujours efforcé de fournir au débat public et professionnel des connaissances fondées sur des faits. Tel est l'objectif premier de cette brochure, qui se veut un document de vulgarisation scientifique. La compréhension des mécanismes du cerveau est d'une grande complexité. Elle fait appel à des connaissances pointues maîtrisées par les seuls spécialistes. Il était nécessaire de faire le point de la situation et de le communiquer dans un langage accessible à un large public de professionnels et de décideurs.

Les disciplines scientifiques et la technologie qui soutiennent le développement des neurosciences de l'addiction étant en pleine évolution, le document a été publié sous forme électronique afin de pouvoir l'adapter aux dernières avancées de la recherche. Il est destiné avant tout aux professionnels qui veulent actualiser leurs connaissances et peut servir d'outil didactique. Une large bibliographie permet aux étudiants d'approfondir le sujet. Une version abrégée est destinée aux décideurs politiques et au grand public.

Je remercie les collaborateurs d'aXess qui ont rédigé la brochure, le Collège romand de médecine de l'addiction, qui a piloté le projet, et les membres de son réseau qui ont livré de précieux commentaires, ainsi que le conseil scientifique de la Société suisse de médecine de l'addiction, qui a garanti la validité scientifique du document.

Berne, septembre 2009

René Stamm, responsable de projet à l'OFSP



AVANT-PROPOS

Le Collège romand de médecine de l'addiction (COROMA), le Groupe d'experts Formation Dépendances (GFD) soutenu par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Société suisse de médecine de l'addiction (SSAM) ont le plaisir de présenter au public intéressé une brochure d'information sur les neurosciences de l'addiction. Ce travail de vulgarisation scientifique dans un domaine d'actualité en plein essor répond à un véritable besoin de tous les professionnels concernés et même du grand public. En effet, la thématique de l'addiction est sujette à des a priori et à des débats conflictuels fondés avant tout sur des opinions qui méritent un échange scientifique actualisé. Le concept d'addictologie érige une nouvelle science interdisciplinaire fondée sur les savoirs (logos). Dans cette interdisciplinarité, de nombreuses professions et spécialités jouent un rôle important. La médecine de l'addiction, quant à elle, compte beaucoup sur la neurobiologie pour faire avancer diagnostics et traitements, mais n'oublie pas que l'approche des personnes souffrant de pathologies complexes doit toujours se faire de manière holistique et multidimensionnelle. Par exemple, pour les troubles mentaux, des vulnérabilités biologiques, psychologiques et sociales s'expriment en fonction du contexte et de l'environnement.

Le concept de neurosciences est lui-même kaléidoscopique, relevant de nombreuses disciplines allant de la biologie moléculaire (génétique) aux sciences humaines (neurosciences sociales) en passant par la psychopharmacologie ou la neuropsychologie. Les neurosciences vivent un essor impressionnant, accéléré notamment par les nouvelles techniques d'imagerie cérébrale, et des milliers de chercheurs s'attaquent maintenant à la dernière aventure humaine, l'exploration de la conscience. Comme toutes les sciences jeunes, les neurosciences pêchent parfois par enthousiasme et sont au risque d'un triomphalisme potentiellement réducteur. Mais les neuroscientifiques avertis savent bien que la complexité de l'objet à étudier doit les incliner à la plus grande modestie.

Cependant les addictions se prêtent particulièrement bien à l'approche neuroscientifique car les substances psychoactives ont un impact observable et objectivable sur le cerveau. Ceci est vrai chez l'animal, chez qui des modélisations sont utiles pour comprendre le comportement humain, notamment dans le paradigme de l'auto-administration de substances psychoactives.

C'est pourquoi le lecteur de cette brochure comprendra qu'elle apporte un point de vue intéressant et important dans le concert des approches interdisciplinaires déjà existantes. Les neurosciences de l'addiction sont une pièce complémentaire de l'addictologie pour aider le public à passer du jugement moral au jugement clinique et scientifique, contribuant ainsi à déstigmatiser les patients souffrant de pathologies addictives.

Lausanne, juillet 2009

Prof. Jacques Besson



1. Introduction

Dans la quête de la compréhension des mécanismes de l'addiction*, les neuroscientifiques poursuivent leurs recherches au niveau moléculaire et cellulaire, mais également au niveau cognitif et comportemental. Les progrès des méthodes de recherche ont permis de visualiser les modifications du fonctionnement cérébral lors de l'usage ponctuel ou chronique de psychotropes* et de différencier les mécanismes de dépendance* et d'addiction. Les données de la neuropsychologie, de la neurobiologie et de l'imagerie cérébrale ont pu ainsi démontrer que la dépendance vis-à-vis des substances psychoactives est le produit de mécanismes adaptatifs du cerveau face à l'action des psychotropes et que l'addiction n'est pas due à une absence de volonté mais à une altération des mécanismes d'apprentissage cérébraux qui vont influencer les processus de motivation et de prise de décision et qui explique la difficulté que les personnes concernées ont à contrôler ou à interrompre leurs comportements de consommation.

La diffusion des connaissances des neurosciences de l'addiction dans la société est l'occasion de corriger certains stéréotypes préjudiciables qui conduisent à la stigmatisation de la toxicomanie et à des décisions thérapeutiques et administratives erronées. Pour autant, si cette brochure est consacrée aux relations entre psychotropes et cerveau, nous n'oublions pas que d'autres éléments essentiels entrent en jeu dans l'usage des substances psychoactives* et l'arrêt de leur consommation : entre autres, le contexte familial, social, culturel et économique.

2. Le cerveau

2.1. Organisation

Le cerveau présente une organisation structurale et fonctionnelle. Certaines parties gèrent ainsi plus spécifiquement certains aspects du comportement ou de la pensée. Mais cette division n'est pas stricte, l'information est de manière générale traitée par

une succession de structures. Il est néanmoins possible de dessiner une cartographie en grandes aires cérébrales selon leurs implications dans différentes fonctions physiologiques et psychologiques.

2.2. Les neurones

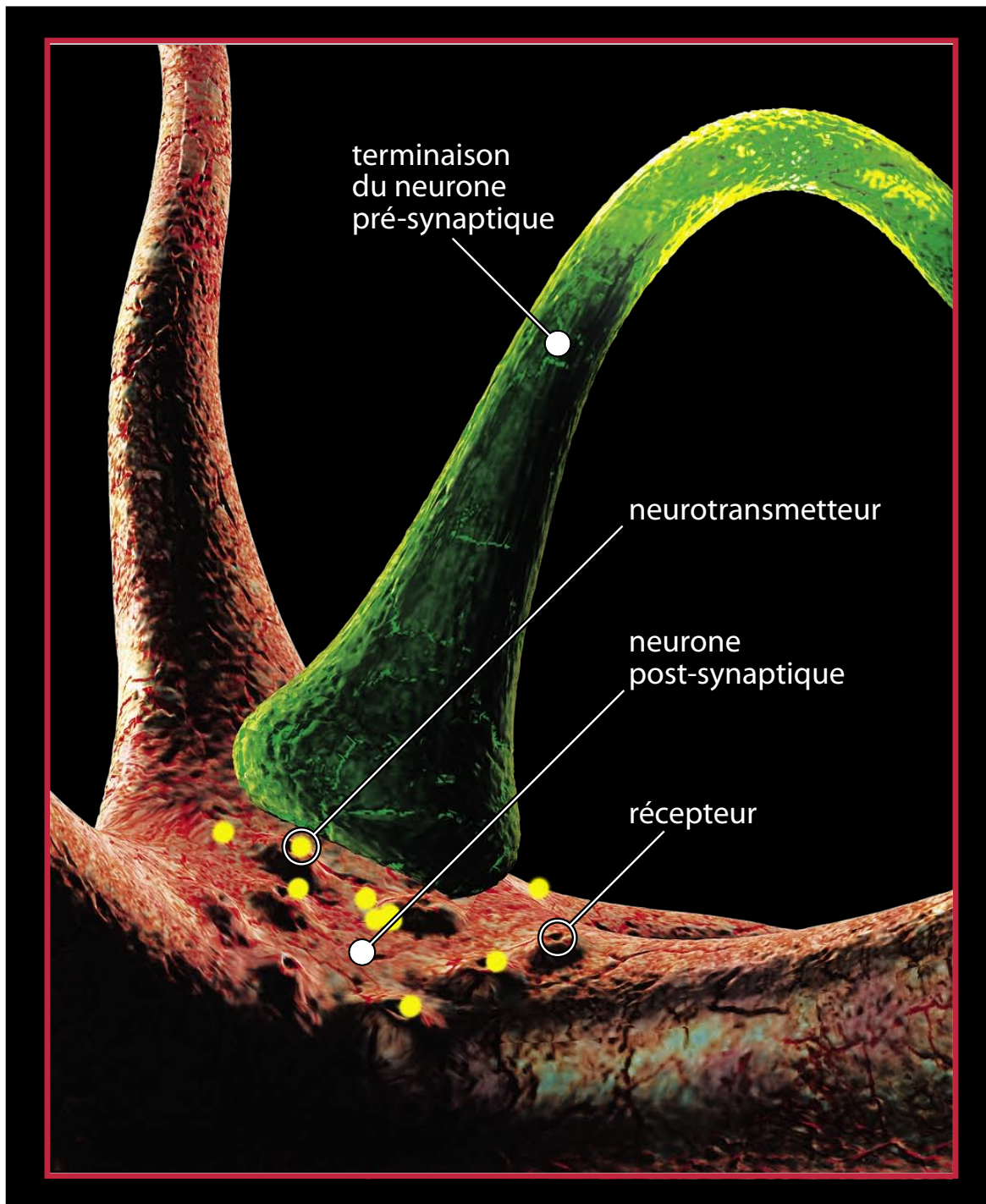
Le cerveau est composé de cellules excitables, les neurones. Lorsqu'un neurone est excité, il envoie une séquence de signaux électriques (potentiels d'action) dans un prolongement appelé axone. Selon les connaissances neuroscientifiques actuelles, c'est la fréquence de ces potentiels d'action qui constitue le principal moyen de transmission des informations. Les prolongements neuronaux ne se touchent pas entre eux, ils sont connectés par des structures ultra spécialisées appelées synapses. Pour que le message électrique passe de la terminaison de l'axone à la cellule nerveuse suivante, il faut qu'il franchisse un espace d'environ 10 à 40 nanomètres : la fente synaptique. On estime que la surface d'un neurone peut être recouverte jusqu'à 40 % par des synapses. A ce niveau, l'information change de nature, le signal électrique est converti en la libération d'un messager chimique (un neurotransmetteur*). La fréquence des potentiels d'action module ainsi la concentration de neurotransmetteurs dans la synapse qui vont atteindre la membrane du neurone récepteur. La liaison entre le neurotransmetteur et son récepteur spécifique, à la manière d'une clé et sa serrure, déclenche une réponse physiologique nommée potentiel postsynaptique. La sommation à la fois temporelle et spatiale de ces potentiels postsynaptiques "décide" selon un critère de seuil, du déclenchement ou non d'un potentiel d'action dans le neurone postsynaptique.

Le cerveau produit des dizaines de types de neurotransmetteurs différents ; parmi ceux qui sont impliqués dans les mécanismes de la consommation de substances psychoactives nous pouvons citer la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine, les opiacés endogènes, les cannabinoïdes, le GABA ou encore le glutamate.

Les synapses constituent le lieu privilégié de modification du signal neuronal. A leur niveau, celui-ci peut être renforcé, si la synapse est potentialisée (via une augmentation de la concentration de neurotransmetteur, ou une augmentation du nombre de récepteurs), ou diminué si la synapse est

déprimée. L'ensemble de ces mécanismes est résumé sous le terme générique de plasticité synaptique. Les mécanismes de plasticité synaptique, en permettant de mo-

difier dans le temps l'efficacité de la communication entre les neurones, seraient à la base des processus d'apprentissage et de mémoire.



La synapse

2.3. Le système limbique

Le système limbique n'est pas une structure cérébrale en tant que telle, mais un réseau de voies nerveuses intégrant cer-

taines structures situées en profondeur dans les lobes temporaux, telles que l'hippocampe, une structure cérébrale qui intervient dans la mémorisation de souvenirs liés à une expérience, ou l'amygdale, une

CONSUMMATION

DÉPENDANCE

ADDICTION

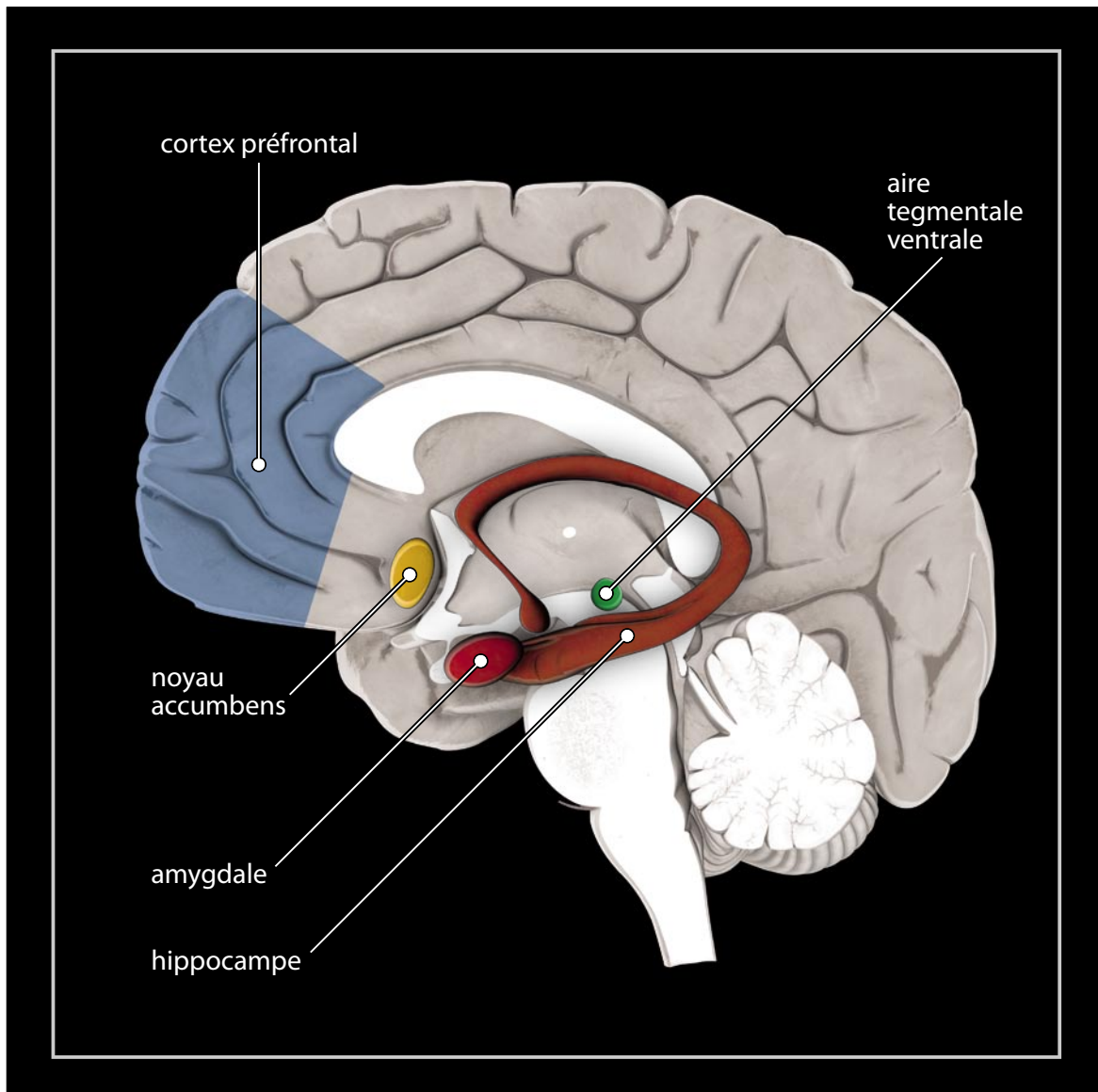
FACTEURS

TRAITEMENT

autre structure cérébrale qui aide à évaluer la valeur émotionnelle d'un événement. Le système limbique est très fortement associé à l'hypothalamus qui joue un rôle fondamental dans la régulation des fonctions corporelles (régulation de la température, cycle circadien, rythme alimentaire, etc.), ainsi qu'au cortex frontal qui est impliqué dans les fonctions cognitives, la planification, la motivation et la prise de décision. Il influe sur le système endocrinien (sécrétion d'hormones) et le système nerveux autonome responsable des fonctions automatiques (respiration, digestion, rythme cardiaque, etc.) et du maintien de l'équilibre

intérieur (homéostasie). Il s'agit d'une des structures les plus anciennes du cerveau sur le plan de l'évolution ; il existe même chez les poissons et les reptiles.

Une des fonctions primordiales du système limbique est de renforcer les comportements essentiels à la survie de l'espèce tels que la procréation, la prise alimentaire ou les mécanismes de défense contre les prédateurs. Il constitue en quelque sorte un carrefour où se gèrent des informations en provenance de plusieurs autres structures cérébrales avec le but de conduire à la mise en œuvre d'un comportement adapté à chaque situation rencontrée.



Le système limbique

CONSOMMATION

DÉPENDANCE

ADDICTION

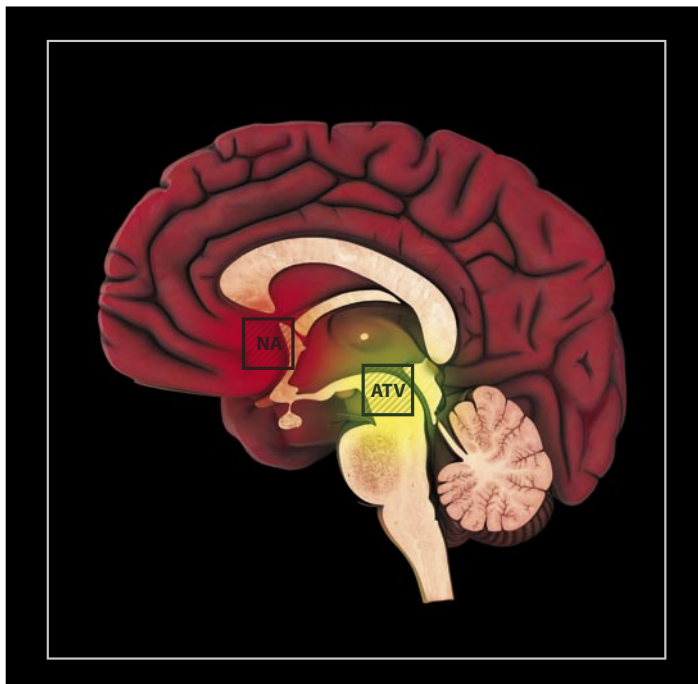
FACTEURS

TRAITEMENT

2.4. Le système de récompense

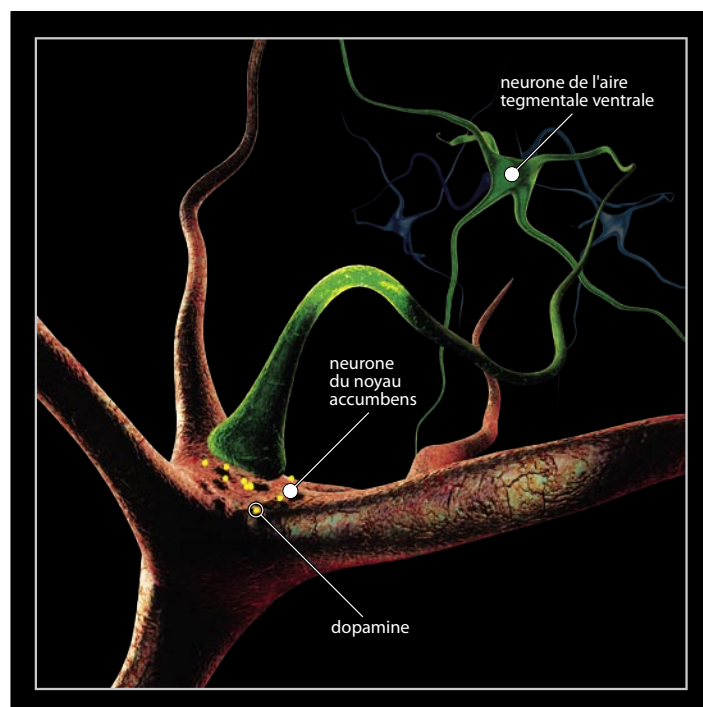
Toutes les substances addictives ont en commun d'agir sur une partie spécifique du système limbique, le système de récompense. En particulier, elles activent une région appelée "aire tegmentale ventrale", située en plein centre du cerveau. Cette structure reçoit de l'information de plusieurs autres régions du système limbique qui l'informent du niveau de satisfaction des besoins fon-

damentaux (respiration, alimentation, élimination, maintien de la température, repos et sommeil, activité musculaire et neurologique, intégrité corporelle, contact social, sexualité) et la transmet ensuite à une autre structure cérébrale située plus en avant du cerveau, le noyau accumbens. Grâce à ce circuit, les actions intéressantes pour l'individu sont repérées et renforcées dans le but de les voir, à l'avenir, reproduites dans le même contexte. Le neurotransmetteur utilisé par ces neurones est la dopamine.



Le circuit de la récompense est composé de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et du noyau accumbens (NA)

Le système de récompense repère la conséquence inattendue et positive d'un comportement dans un contexte et génère un signal d'apprentissage pour inciter l'individu à répéter à l'avenir ce comportement. Par exemple : un homme va manger dans un nouveau restaurant. Etant particulièrement séduit par la nourriture, par l'ambiance, ou encore par les charmes de la serveuse, son système de récompense est stimulé et va émettre un signal d'apprentissage lui permettant d'inscrire en mémoire que la conséquence du comportement est très positive, ce qui l'incitera à revenir dans un bref délai.



2.5. La dopamine

La dopamine est le neurotransmetteur impliqué dans le fonctionnement du système de récompense. Les expériences pionnières de Schultz (1998, 2000a,b) à l'Université de Cambridge, menées sur des singes, ont montré que l'activité des neurones du système de récompense qui produisent la dopamine est fortement augmentée lorsqu'un singe reçoit une récompense inattendue. Lorsque l'animal reçoit une récompense qu'il attendait, les neurones dopaminergiques s'activent normalement. Lorsque le singe attend une récompense qui n'est pas délivrée, l'activité de ses neurones dopaminergiques fortement réduite et la concentration de dopamine passe en dessous de la normale. La dopamine informe donc le système nerveux de la différence entre ce qui est attendu et ce qui est effectivement reçu. Le fait que l'obtention d'une récompense attendue ne

produise pas de pic de libération de dopamine permet probablement de prévenir le sur-apprentissage des comportements afin qu'ils puissent être désappris ou modifiés si leurs conséquences venaient à changer. Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, la dopamine n'est donc pas responsable des états hédoniques, mais serait plutôt un signal d'apprentissage associé à l'obtention d'une récompense dans un contexte précis. Autrement dit, la dopamine signalerait la "saillance" ou l'importance d'un événement ou d'un comportement.

Des études de neuroimagerie ont montré que les mêmes principes de renforcements sont pertinents chez l'Homme, bien que d'autres systèmes cognitifs viennent compléter, moduler ou s'opposer à ce système primitif (McClure et al., 2003, 2003b, 2004).

En résumé, la dopamine libérée par le cerveau lorsqu'un comportement particulier aboutit à une conséquence positive et inattendue dans un contexte précis correspond à un véritable signal d'apprentissage. De cette manière, le cerveau fait en sorte que la probabilité de voir se renouveler ce comportement soit augmentée.

3. La consommation de substances

Chaque substance produit des effets qui lui sont spécifiques et qui vont conduire, selon son appartenance à l'une des trois grandes familles de substances psychoactives, à l'excitation, au ralentissement ou à l'hallucination.

que dans la moelle épinière. Ce système est impliqué dans les processus de régulation de la température, du sommeil, de l'humeur, de l'appétit et de la douleur. La cocaïne, les amphétamines, le LSD et l'alcool interfèrent avec ce système en produisant des modifications des concentrations de sérotonine dans différentes zones du système nerveux.

Les principaux effets physiologiques et comportementaux des cinq substances

Substance	Effet	Excitation	Ralentissement	Hallucination
Alcool			X	
Nicotine		X		
Cannabis				X
Cocaïne		X		
Héroïne			X	

Le comportement, la vitesse d'apparition de la tolérance*, les symptômes de sevrage* et les effets à court et à long termes seront affectés de manières diverses selon les substances consommées.

En plus de leurs actions spécifiques sur le cerveau, toutes les substances addictives ont une action commune : elles produisent toutes une augmentation de la libération de dopamine dans le système de récompense. Cela signifie qu'il se produit, lors de leur consommation, un puissant signal d'apprentissage qui va favoriser une prochaine consommation. Alors qu'habituellement la concentration de dopamine n'augmente que lorsque le comportement aboutit à une conséquence positive et, surtout, inattendue, chaque prise de substance entraîne infailliblement une augmentation de la libération de dopamine. Le cerveau va donc chercher un nouvel équilibre pour pouvoir fonctionner normalement en présence de substances psychoactives. Cet effort de régulation est décrit au chapitre 4.1.

En plus des neurones à dopamine, de nombreux autres neurones subissent les effets des psychotropes. Par exemple, le système sérotoninergique dont les ramifications partent du noyau du raphé pour s'étendre jusque dans la quasi-totalité du cerveau ainsi

psychoactives les plus étudiées sont décrits ci-dessous : l'alcool, la nicotine, le cannabis, la cocaïne et l'héroïne. Ces substances miment l'action de molécules endogènes et, en se fixant sur certains récepteurs présents sur les neurones, peuvent les activer ou les désactiver en générant des réactions biochimiques dans les synapses.

3.1. L'alcool

L'éthanol, la substance psychoactive contenue dans l'alcool, est transmis par le sang directement du système digestif au cerveau où il interfère avec le système dopaminergique, sérotoninergique et endorphinergique (système anti-douleur). A l'heure actuelle, le récepteur sur lequel se fixe l'éthanol n'a pas encore été découvert, mais on sait que cette substance active, un peu partout dans le cerveau, les neurones inhibiteurs et inhibe les neurones excitateurs ! Les neurones inhibiteurs agissent comme des freins alors que les neurones excitateurs agissent comme des stimulateurs du processus de transmission des informations neuronales. Ces deux actions simultanées de l'éthanol produisent donc un effet de ralentissement général du fonctionnement du système nerveux central, provoquant calme, relaxation, somnolence,

diminution de la motricité, ralentissement de la fréquence respiratoire, nausées et même coma selon la dose consommée. Le fonctionnement de l'hippocampe est perturbé, ce qui explique les phénomènes d'amnésie bien connus de l'abus* d'alcool. Les capacités de jugement sont également affectées par ce ralentissement.

Au niveau du système de récompense, contrairement à l'effet de l'éthanol dans le reste du cerveau, ce sont les neurones inhibiteurs des neurones dopaminergiques qui sont rendus inactifs. L'absorption d'alcool est donc suivie d'une augmentation de la libération de dopamine dans le système de récompense. Ce signal d'apprentissage renforce le comportement et augmente la probabilité d'une future consommation.

L'usage prolongé d'alcool force le foie à dégrader plus rapidement l'éthanol, ce qui produit une diminution de la sensation d'ivresse. Le cerveau, quant à lui, s'adapte pour devenir moins sensible et retrouver un fonctionnement "normal" malgré la consommation d'alcool. Ces adaptations ont tendance à inciter le consommateur à augmenter les doses consommées pour continuer d'en ressentir les effets. S'il interrompt sa consommation, les adaptations cérébrales ayant diminué l'effet de l'alcool en réduisant la performance des neurones inhibiteurs et augmentant celle des neurones excitateurs, le cerveau devient sur-stimulé. La personne se retrouve en état d'agitation, d'insomnie et risque même des crises d'épilepsie. Le taux de mort neuronale augmente en présence régulière d'alcool et on assiste à une diminution du volume cérébral, en particulier du cortex préfrontal, causant des déficits cognitifs allant jusqu'au syndrome de Korsakoff qui se caractérise par des troubles de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de l'humeur. (Pour des revues de la littérature, voir Nevo et Hamon, 1995 ; Fadda et Rossetti, 1998 ; Oscar-Berman et Marinkovic, 2007).

3.2. La nicotine

Des milliers de substances chimiques ont été identifiées dans la composition de la cigarette. Les études scientifiques se sont rapidement focalisées sur la nicotine mais il semble que d'autres alcaloïdes entrent également en jeu dans les phénomènes d'addiction tabagique. Il faut relever également que la nicotine, en tant que substance isolée, a fait l'objet d'études pour son action neuro-

protectrice dans les maladies neurodégénératives, telles qu'Alzheimer ou Parkinson, au niveau moléculaire mais également pour ses vertus de stimulation des fonctions cognitives d'attention, de concentration et de mémoire (Picciotto et Zoli, 2008).

Dans la consommation tabagique, la nicotine passe par les muqueuses buccales, nasales et pulmonaires, et se répand dans tout le corps. Dans le cerveau, elle mime l'action de l'acétylcholine et se fixe sur l'un de ses deux récepteurs. L'acétylcholine est un neurotransmetteur principalement connu pour assurer la communication entre les neurones et les muscles qu'ils soient à fonction motrice, cardiaque, respiratoire ou encore digestive ; mais il joue également des rôles fondamentaux dans le cycle veille-sommeil. Une fois libérée dans la synapse, l'acétylcholine fixée sur ses récepteurs est rapidement dégradée par des enzymes. La nicotine assure les mêmes fonctions mais les enzymes ne parviennent pas à la dégrader. Elle stationne donc plus longtemps que l'acétylcholine dans la fente synaptique et agit par conséquent de façon plus marquée en restant fixée sur les récepteurs. La plus forte action de la nicotine par rapport à l'acétylcholine produit donc une augmentation des capacités de concentration, de la sensation de détente, de la qualité de l'humeur, d'éveil et de plaisir. Les temps de réaction, l'anxiété et l'appétit diminuent (voir Rose, 2007 ; Benowitz, 2008, pour des revues de littératures sur les phénomènes de tolérance à la nicotine).

Parmi ses autres fonctions, l'acétylcholine est connue pour stimuler les neurones dopaminergiques du système de récompense. Lors d'apport massif de nicotine, les neurones excitateurs qui stimulent les neurones produisant la dopamine sont activés et les neurones inhibiteurs qui freinent les neurones produisant la dopamine sont désactivés. De plus, comme les enzymes qui dégradent normalement l'acétylcholine, ne dégradent pas la nicotine, une concentration élevée de dopamine perdure dans le système de récompense et produit un signal d'apprentissage puissant qui favorisera le renouvellement du comportement tabagique.

Lorsque la consommation de tabac se prolonge, les neurones augmentent le nombre de récepteurs nicotiques afin de mieux pouvoir réguler le flux irrégulier d'arrivée de nicotine. Cette modification se fait par une activité génétique nouvelle. Lorsque la personne arrête de fumer, elle ressent donc les effets du manque.

3.3. Le cannabis

La recherche sur les effets du cannabis a permis de découvrir que des cannabinoïdes naturels (endogènes) existaient dans le cerveau. Une étude montre qu'ils sont impliqués dans les sensations procurées par l'effort prolongé. On avait longtemps pensé que la sensation d'anesthésie des douleurs et d'ivresse à l'effort physique était due aux endorphines (opiacés endogènes). Il semble plutôt que ce soit les cannabinoïdes qui jouent ce rôle. Ces cannabinoïdes ont, sans doute, d'autres effets physiologiques et psychologiques (Sparling et al., 2003) dont les mécanismes restent encore à découvrir.

Les récepteurs aux cannabinoïdes interviennent dans la modulation de la libération de différents neurotransmetteurs. Ils ont une influence sur les processus d'apprentissage et de mémoire, ils jouent un rôle dans le contrôle moteur, dans la perception de la douleur, dans les perceptions sensorielles et ont également une influence sur le système immunitaire.

Le THC (la molécule psychoactive du cannabis) se fixerait aux mêmes récepteurs que les cannabinoïdes endogènes mais aurait des effets supérieurs.

Au niveau du système de récompense, le THC, en se fixant sur ses récepteurs, bloque les neurones qui inhibent les neurones dopaminergiques. L'effet sur la libération de la dopamine est donc comparable pour l'alcool et le THC bien que les récepteurs soient probablement différents. De ce blocage découle une augmentation de la concentration de dopamine, ce qui a pour effet de renforcer les comportements liés à la consommation de cannabis.

L'action prolongée du THC produit une adaptation des récepteurs aux cannabinoïdes. Leur nombre et leur sensibilité diminuent. Il faut donc que le consommateur augmente les doses pour obtenir le même effet. Ces modifications des récepteurs rendent le consommateur également moins sensible aux cannabinoïdes endogènes.

Les études épidémiologiques évaluent à 10 % la part de personnes "addictes" parmi les consommateurs réguliers. Le syndrome amotivationnel a souvent été décrit comme caractéristique de la consommation excessive de cannabis, cependant, tout comme le risque d'éclosion de troubles psychotiques et de comportements paranoïdes, la relation directe avec la consommation de cannabis est aujourd'hui controversée (Laqueille,

2005 ; Ben Amar et Potvin, 2007 ; DeLisi, 2008 ; Cooper et Haney, 2008 ; Fattore et al., 2008).

3.4. La cocaïne

La cocaïne produit un effet stimulant, euphorisant, d'exaltation, d'intelligence vivifiée, d'invincibilité et d'agitation motrice. De l'agressivité peut parfois même se manifester. Les effets de la cocaïne sont à la fois rapides et de courte durée. Lorsqu'elle est fumée, la cocaïne produit en quelques secondes une sensation d'euphorie qui ne dure qu'entre 5 et 10 minutes. Injectée, elle produit en quelques minutes une montée d'euphorie qui peut durer entre 20 et 60 minutes. Reniflée, elle produit en quelques minutes un effet qui peut durer entre 60 et 90 minutes. Ces effets de courte durée sont suivis d'une phase de dépression, d'anxiété, de tensions musculaires très désagréables, appelée communément "descente". Ce phénomène incite le consommateur à reprendre rapidement une nouvelle dose ou à user d'une autre substance telle que le cannabis ou l'héroïne pour atténuer les effets de la descente.

Au niveau physiologique, la cocaïne empêche la recapture* de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline. Ces neurotransmetteurs "stationnent" donc plus longtemps dans la fente synaptique, ce qui a pour effet de décupler leur activité. Lorsque la cocaïne entre en interaction avec des neurones impliqués dans le contrôle des mouvements, elle produit une augmentation de l'activité motrice. Lorsqu'elle interagit avec les neurones sérotoninergiques, elle produit des troubles du sommeil et une diminution de l'appétit.

Au niveau du système de récompense, comme la dopamine ne peut pas être récupérée après avoir été libérée dans la fente synaptique, son effet est anormalement prolongé. Le comportement lié à la consommation de cocaïne est ainsi renforcé.

L'usage prolongé de cocaïne entraîne un accroissement d'environ 20 % du nombre de récepteurs sur les neurones inhibiteurs (Unterwald et al., 1994 ; Chevalley, 2002). Le cerveau s'adapte donc en intervenant "en amont" de la synapse en développant les possibilités de stopper les neurones producteurs de dopamine (pour des revues de la littérature, voir Nestler, 2005 ; Thomas et al., 2008).

3.5. L'héroïne

L'héroïne se fixe sur les récepteurs aux opiacés des neurones qui reçoivent habituellement les endorphines (des substances produites naturellement par le cerveau). Selon les systèmes neuronaux auxquels ils appartiennent, ces récepteurs sont impliqués dans la diminution de la douleur, dans le contrôle de la respiration, du transit intestinal, de la contraction pupillaire, dans la modulation hormonale, dans l'initiation du sommeil, dans les sensations de plaisir et d'euphorie et dans la diminution du stress.

Les endorphines, une fois libérées dans la synapse, inhibent généralement les neurones, créant ainsi un état analgésique. A un niveau moindre, les endorphines peuvent également exciter certains neurones. Lorsqu'un individu s'active physiquement, travaille dur ou vit un stress, les endorphines

sont libérées et l'organisme se détend, parfois jusqu'à l'euphorie et diminue ses douleurs. L'héroïne est plus puissante que les endorphines naturelles et produit par conséquent un effet supérieur.

L'héroïne produit une diminution de l'activité des neurones inhibiteurs (les neurones qui freinent les neurones produisant la dopamine) du système de récompense. Ainsi, la levée des freins qui s'opposent à la suractivation des neurones dopaminergique produit une augmentation de la concentration de dopamine, ce qui constitue un puissant signal d'apprentissage et par conséquent provoque une augmentation de la probabilité d'une future consommation.

L'usage prolongé d'héroïne provoque des adaptations du cerveau qui diminuent la sensibilité des récepteurs. Pour des revues de la littérature sur les mécanismes cérébraux liés à la consommation d'héroïne, voir Büttner et al., 2000 ; Christie, 2008).

Substance	Action générale	Action sur le système de récompense	Usage prolongé	Potentiel addictif
Alcool	Action sur les systèmes dopamine, sérotonine, endorphine Neurones inhibiteurs activés Neurones activateurs inhibés Ralentissement du SNC	Neurones à dopamine désinhibés Concentration de dopamine augmentée	Sensation d'ivresse diminuée Adaptation du cerveau Sur-stimulation lors du sevrage Volume cérébral diminué Déficits cognitifs	Modéré/élevé
Nicotine	Action sur un type de récepteur cholinergique Lente dégradation synaptique Détente, humeur, éveil, plaisir augmentés Temps de réaction, anxiété, appétit diminués	Neurones à dopamine simulés directement Neurones activateurs des neurones à dopamine stimulés Neurones à dopamine désinhibés Libération de dopamine prolongée Concentration de dopamine augmentée	Régulation de la nicotine par l'augmentation du nombre de récepteurs	Elevé
Cannabis	Libération modulée de plusieurs neurotransmetteurs Apprentissage et mémoire péjorés Contrôle moteur diminué Perception de la douleur perturbée Perceptions sensorielles modifiées Système immunitaire perturbé	Neurones à dopamine désinhibés Concentration de dopamine augmentée	Nombre et sensibilité des récepteurs diminués	Modéré / faible
Cocaïne	Effet stimulant suivi d'une phase de descente Inhibition de la recapture de neurotransmetteurs Activité des neurotransmetteurs décuplée	Recapture de la dopamine inhibée Concentration dopamine augmentée	Accroissement du nombre de récepteurs sur neurones inhibiteurs Plus grandes possibilités de stopper les neurones à dopamine	Elevé
Héroïne	Fixation sur les récepteurs aux opiacés endogènes Inhibition créant un état analgésique.	Neurones à dopamine désinhibés Concentration de dopamine augmentée	Adaptation des récepteurs aux opiacés	Elevé

4. La dépendance

Les psychotropes mimant l'action de molécules produites naturellement par le cerveau, leur présence dans l'organisme en perturbe l'équilibre interne. Lorsque la consommation de substances psychotropes devient répétitive, le cerveau s'adapte pour tenter de recréer son équilibre. Il est capable de mobiliser de multiples mécanismes pour parvenir à cet objectif : la diminution du nombre de récepteurs à la surface des neurones, la modification de la sensibilité de ces récepteurs, la diminution des quantités de neurotransmetteurs libérés, et même l'activation de gènes jusque-là inactifs. Toutes ces modifications qui peuvent se mettre en place à long terme sous-tendent les mécanismes de tolérance qui s'installent lors de la consommation régulière de psychotrope. L'individu doit alors augmenter les doses pour ressentir le même effet. Ainsi, si la prise occasionnelle de psychotropes produit une sensation plaisante, d'intensité décuplée par rapport au fonctionnement naturel, lorsque la consommation devient répétitive et chronique, le cerveau s'adapte pour diminuer les effets de la substance et l'individu ressent un sentiment de tristesse, d'anxiété et d'irritabilité mêlées (dysphorie). Cet état négatif le conduit à consommer à nouveau, non plus pour ressentir les effets positifs du produit, mais plutôt pour réduire les effets négatifs qu'il ressent lorsqu'il arrête de consommer. Il vit donc une frustration qui le pousse à de nouvelles consommations et à l'augmentation des doses, voire à ajouter ou à changer de substance. L'individu ne consomme alors non pas pour "améliorer" son état normal, mais pour le retrouver. Le problème est que cet état devient entre-temps inatteignable. Seule la consommation de la substance psychoactive permet d'effacer, en partie et de manière temporaire, le mal-être psychologique qui résulte de cet écart.

4.1. Adaptation du système de récompense

La consommation répétée provoque une modification progressive du fonctionnement des neurones du système de récompense. Au niveau cellulaire, devant la surstimulation des neurones dopaminergiques, le cerveau peut s'adapter, par exemple, en

déplaçant les récepteurs à dopamine à l'intérieur des neurones, un mécanisme qui a pour conséquence de les rendre indisponibles à la dopamine et qui engendre par conséquent une diminution des signaux d'apprentissage. Cette diminution s'applique malheureusement aussi aux situations sans consommation de la vie quotidienne de l'individu. Son cerveau perd donc la capacité à signaler un apprentissage d'un comportement intéressant pour sa survie, et par conséquent, sa motivation à le reproduire. Des chercheurs ont nommé ce mécanisme de régulation du système nerveux "processus d'opposition aux drogues" (Koob et Le Moal, 2008 ; Solomon et Corbit, 1974).

Les substances psychoactives perturbent le fonctionnement normal des circuits neuronaux, tel que le système de récompense, mais également de nombreux autres circuits cérébraux. Des expositions répétées conduiraient alors à la mise en place de compensations durables s'opposant aux perturbations qu'elles causent. Il s'agirait d'une sorte de "garde-fou" servant à conserver une certaine intégrité du fonctionnement du cerveau. Cette recherche dynamique d'un nouvel équilibre, couplée avec les consommations suivantes, diminuerait progressivement le métabolisme dopaminergique. Chaque nouvelle consommation destinée à retrouver le niveau de base entraînerait alors, au contraire, la poursuite de la diminution. Cette dynamique pourrait inciter le consommateur à répéter les expériences de consommation et à augmenter les doses.

4.2. Mécanismes moléculaires

Les neuroscientifiques cherchent à comprendre comment l'usage chronique de psychotropes usurpe et modifie le fonctionnement du cerveau. Les études sur les modèles animaux ont ainsi pu mettre en évidence deux types de mécanismes au niveau moléculaire.

Le premier s'exerce à court terme : il s'agit de la suractivation, dans le système de récompense, d'une protéine appelée CREB. Elle agit en stimulant l'expression de certains gènes, dont un en particulier provoque une inhibition des neurones à dopamine (via

une molécule appelée dynorphine). Elle désactive par conséquent partiellement le système de récompense.

Le second mécanisme semble être impliqué dans un effet à plus long terme. Il s'agit de la surexpression, de la protéine delta FosB. Cette protéine est très stable, elle reste active dans les neurones très longtemps (des semaines, voire des mois) après une prise chronique de psychotropes. Son action engendre l'activation de gènes qui vont entraîner des modifications structurales des neurones (Nestler et al., 2005 ; Kalivas et O'Brien, 2008).

A l'échelle cellulaire, les substances psychoactives provoquent une cascade d'événements allant jusqu'à des modifications morphologiques surprenantes !

4.3. Sevrage

La réponse si violente de l'organisme à un sevrage est causée par un déséquilibre très marqué dans le fonctionnement des neurones fortement adaptés à la présence de psychotropes. En effet, lorsque la personne cesse de consommer, le cer-

veau ne s'adapte pas immédiatement à ce nouveau changement. Il continue durablement de produire des "casseurs d'effet" des substances. Les symptômes de manque* ne sont en fait que l'expression de ce nouveau déséquilibre. Au niveau clinique, ces symptômes permettent de définir la dépendance, phénomène qui touche ainsi 100% des personnes exposées de façon répétée à un psychotrope. Le retour vers un équilibre se fait en quelques semaines voire quelques mois, en fonction du produit et des facteurs personnels. La diminution progressive des doses est souvent préconisée pour réduire le syndrome du sevrage. Toujours est-il qu'à la fin de cette "aventure", le cerveau demeure marqué par les différents bouleversements qu'il a vécu et, de ce fait, l'individu reste très "vulnérable" face aux psychotropes, c'est pourquoi le risque de rechute reste élevé. De nombreuses questions persistent néanmoins. Après combien de temps d'abstinence le nombre de récepteurs redevient-il conforme ? Ce retour à la normale est-il possible ou la modification est-elle irréversible ? Des études scientifiques doivent encore être effectuées pour répondre à ces questions.

5. L'addiction

La confusion existe souvent entre dépendance et addiction.

La dépendance, telle que décrite au chapitre 4, est le mécanisme par lequel la consommation régulière a engendré un déséquilibre du fonctionnement neurobiologique de l'individu. Ce déséquilibre génère un malaise physique et psychique qui pousse l'individu à continuer la consommation, non plus pour éprouver les sensations plaisantes du psychotrope, mais pour éviter de ressentir les sensations désagréables engendrées par l'arrêt de la consommation.

L'addiction ne touche, contrairement à la dépendance, qu'une fraction des consommateurs chronique de substances psychotropes. Elle se caractérise par un besoin irrésistible de consommer la substance en dépit des conséquences négatives sur la santé mais aussi la vie sociale de l'individu. Les travaux de ces dernières années en neurosciences démontrent que l'addiction est une maladie liée à la mise en place de processus d'apprentissage pathologiques. Ainsi, l'addiction se développe avec le glissement de comportements sous le contrôle de décisions conscientes vers des comportements automatisés et compulsifs. En cela, elle ne découle donc pas exclusivement de la consommation de substances. Elle peut en effet apparaître pour des comportements tels que la prise alimentaire, le jeu, le surf sur internet, etc. Selon ces explications, il peut donc exister des consommateurs dépendants mais non addicts ainsi que des personnes addicts à des comportements mais non-dépendants à une substance.

Une découverte fondamentale des neurosciences pour l'addictologie a été de démontrer que, bien que chacune des familles de substances addictives possède ses propres mécanismes d'action pharmacologique, leur point commun est qu'elles entraînent toutes une augmentation de la dopamine libérée dans le système de récompense (pour une revue de la littérature, voir Lüscher et Ungless, 2006). Suivant ce principe, il est possible d'établir une différence entre une substance susceptible de créer une dépendance et une substance addictive. Par exemple, la fluoxétine utilisée comme antidépresseur (dont le mécanisme d'action est sérotoni-

nergique), ou bien encore certains bronchodilatateurs (dont le mécanisme d'action est adrénénergique) font fréquemment l'objet de dépendance, mais ils ne sont pas addictifs. Par ailleurs, la similitude d'action "in fine" de toutes les substances addictives pourrait expliquer pourquoi de nombreux patients addicts présentent en fait une multi-addiction, par exemple nicotine et cannabis, ou nicotine et alcool.

L'effet addictif repose sur le fait que, non seulement l'intensité de l'augmentation du taux de dopamine est beaucoup plus élevée, mais qu'à la différence des récompenses naturelles, les substances addictives ont pour effet d'augmenter infailliblement, à chaque exposition, le taux de dopamine libérée générant à chaque fois un signal puissant d'apprentissage. La valeur de la consommation de substance addictive est ainsi surévaluée par rapport à une récompense naturelle, ce qui influence la balance décisionnelle de l'individu en faveur de la consommation de substance et le pousse à effectuer des choix biaisés.

5.1. Indices et mémoire

L'état addictif se traduit non seulement par l'importance accordée à la substance, mais également par l'ancrage en mémoire des "indices" qui lui sont associés. Le parc dans lequel s'effectuait l'achat de la substance, le visage d'une personne rappelant la 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. Chez les individus "addicts", le comportement n'est plus motivé par le but (obtenir l'effet), mais dépend d'une automatisation et est influencé par les indices qui ont été associés par le passé à la consommation de psychotropes. Dans ces conditions, la personne enchaîne des associations automatiques de type stimulus-réponse dans lesquelles elle n'a plus accès aux conséquences de son comportement (Waelti et al., 2001).

Le renforcement de cet apprentissage "stimulus-réponse" expliquerait le taux élevé de rechute de patients qui rencontrent des

indices associés à la prise de substances. L'addiction serait donc une conséquence de l'usurpation, par les psychotropes, des mécanismes neuronaux d'apprentissage et de mémoire (Hyman et al., 2005).

Du point de vue moléculaire et cellulaire, l'exposition aux psychotropes entraîne d'importantes modifications dès les premières prises. Certaines sont rapidement réversibles, mais d'autres persistent bien après l'élimination de la substance. Avec la répétition des prises, ces modifications à moyen et long terme se cumulent et peuvent persister des années, voire devenir irréversibles. Dans ce contexte de persistance, deux cibles sont particulièrement pertinentes: la synapse, qui est à la base des réseaux neuronaux et l'expression des gènes qui joue un rôle important dans le stockage mnésique.

5.2. Addiction sans substance

Il est également intéressant de constater que le concept d'addiction évolue. De plus en plus d'articles scientifiques soulignent les "addictions sans substance" pouvant être développées, par exemple, par le jeu, le travail, la sexualité ou encore internet, conduisent aux mêmes modifications cérébrales que les addictions liées aux psychotropes (Grant et al., 2006 ; Potenza, 2006). Cliniquement, le jeu pathologique, par exemple, induit une euphorie, un craving* (désir compulsif de reproduire le comportement d'addiction), une tolérance et des signes de sevrage à l'arrêt. Potenza et ses collaborateurs (2001) ont par exemple montré que, quand des joueurs pathologiques regardent

d'autres personnes en train de jouer ou simplement de parler du jeu, des changements de l'activité cérébrale se produisent dans les mêmes régions que celles des personnes accros à la cocaïne exposées à des indices liés à la cocaïne (Goldstein et al., 2007).

D'une façon générale, l'avancée des connaissances sur l'addiction permet d'envisager plus globalement la maladie et plaide en faveur d'un décloisonnement des stratégies thérapeutiques apportées aux patients.

5.3. Le cortex préfrontal

Au niveau psychologique, la "perte de contrôle", qui est au cœur même de la définition du syndrome addictif, prend depuis quelques années une importance croissante dans les recherches en neurosciences de l'addiction. Le cortex préfrontal, au centre des mécanismes cérébraux impliqués dans la prise de décision, est affecté chez les personnes souffrant d'addiction. Des études de neuroimagerie ont montré une baisse du métabolisme de base du cortex préfrontal chez des personnes ayant développé une addiction à différentes substances psychoactives (Volkow et Fowler, 2000). Par contre, si l'on présente à ces mêmes personnes des "indices" liés à leur substance d'addiction, le métabolisme de leur cortex préfrontal augmente de manière bien plus significative que si des "indices" liés à une récompense plus ordinaire leurs sont présentés (Childress et al., 1999). Le cortex préfrontal de ces personnes semble devenu incapable de déclencher la recherche de récompenses naturelles et incapable d'empêcher les comportements de recherche de substances psychoactives.

6. Les facteurs individuels influençant la sensibilité addictive

Bien que le phénomène de dépendance survienne de manière systématique après une exposition répétée aux substances psychoactives, le processus ne se poursuit jusqu'à l'addiction que chez certains individus vulnérables. Ni la fréquence des prises ni les quantités de substances consommées ne permettent de rendre compte totalement du fait que certains soient plus vulnérables à l'addiction que d'autres. Alors d'où vient cette inégalité ?

6.1. Les facteurs génétiques

Des études de transmission familiale, auprès de jumeaux et de personnes adoptées, donnent des informations sur l'importance des facteurs génétiques dans l'addiction (Johnson et al., 1996). Le passage aux modèles animaux fut très instructif. Des lignées de rongeurs ont été sélectionnées pour leur appétence, ou leur désintérêt, pour des psychotropes comme l'alcool, les amphétamines, la cocaïne, la nicotine, ou la morphine et ont confirmé qu'il existe "quelque chose de génétique" dans la disposition à la dépendance et à l'addiction (Gardner et al., 2000). Les généticiens ont donc commencé à chercher des séquences de gènes éventuellement associées à une vulnérabilité chez l'animal. La liste des gènes, dont une variante (un allèle) semble statistiquement associée à un comportement addictif, s'est allongée au fil des études (Goldman et al., 2005 ; Ball, 2008) et l'inactivation expérimentale de certains de ces gènes a produit des animaux apparemment insensibles aux psychotropes. Cependant, cette liste s'est tellement allongée qu'elle ne signifie plus grand-chose. Une nouvelle voie de recherche a vu le jour avec les méthodes de génomique qui permettent de mesurer de manière simultanée le niveau d'expression de milliers de gènes. Cela permet de rechercher un profil d'expression de gènes "ordinaires" spécifique à l'addiction, et non plus des allèles particuliers. Les chercheurs ont ainsi mis en évidence des centaines de gènes dont l'expression est modifiée chez des rongeurs vulnérables (Rhodes et Crabbe, 2005). Le problème avec ce genre de techniques est

qu'on ne peut pas savoir si les différences observées dans les profils d'expression des gènes sont la cause ou la conséquence du développement de l'addiction.

S'il existe des facteurs génétiques de sensibilité aux substances addictives, déterminant en quelque sorte un "terrain favorable", ils restent pour l'instant hors de portée des méthodes actuelles. Par ailleurs il reste fondamental de rappeler qu'un gène s'exprime dans un environnement donné ; inné et acquis sont donc intrinsèquement liés. Pour autant, les études génétiques restent fondamentales et doivent être poursuivies pour des raisons médicales. En effet, les caractéristiques génétiques pourraient influencer la création de molécules thérapeutiques selon la cible d'action identifiée.

6.2. Stress et addiction

Dans les situations de stress, de grandes quantités d'hormones de stress (les glucocorticoïdes) sont sécrétées dans le cerveau. Or, ces hormones augmentent la sensibilité du cerveau aux psychotropes et favorisent l'émergence de comportements addictifs chez les animaux stressés de manière répétée (Piazza et Le Moal, 1998 ; Marinelli et Piazza, 2002). Parallèlement, des expériences montrent que chez les rats rendus "addicts" à une substance, l'administration de molécules qui réduisent l'action des hormones de stress a pour effet de diminuer la consommation des rongeurs (Richardson et al., 2008 ; Shalev et al., 2006 ; Specio et al., 2008 ; Zislin et al., 2007).

Il faut savoir que chaque personne a un seuil individuel de tolérance aux situations stressantes. Par conséquent les sécrétions de glucocorticoïdes sont plus ou moins élevées selon les individus. Cette susceptibilité au stress influence la susceptibilité à l'addiction (Piazza et Le Moal, 1996). L'inverse a également été récemment vérifié. En effet, des personnes accros à la cocaïne présentent une sensibilité exacerbée aux événements stressants (Fox et al., 2008). Le stress devient donc un facteur de risque d'une grande importance dans le phénomène de rechute. De plus, chez les personnes souffrant d'addiction, le stress peut devenir auto-généré et se traduire par la suractivation de certains neurones de l'amygdale cérébrale qui produisent l'hormone de stress. La relation entre stress et addiction possède une autre

particularité : elle persiste bien après la fin de l'événement stressant. Un stress précoce, durant l'enfance et même in utero, c'est-à-dire pendant des périodes où le cerveau est encore en plein développement, semble modifier de manière définitive la sensibilité de ce dernier aux psychotropes en provoquant des anomalies du développement des cellules nerveuses de l'hippocampe ainsi que des systèmes de neurotransmission (Deminière et al., 1992 ; Henry et al., 1995 ; Andersen et Teicher, 2008). Ainsi, il est important de comprendre le rôle du stress comme facteur de risque dans le développement d'une addiction dont il faut tenir compte pour la prévention et les traitements.

6.3. Les risques liés à l'adolescence

La prise répétée de décisions non planifiées en dépit de conséquences ultérieures est une caractéristique de l'addiction, mais cette "désinhibition comportementale" existe dans une moindre mesure chez le sujet sain. C'est l'impulsivité. La recherche de sensations et la prise de risques, deux composantes de l'impulsivité (Sarramon et al., 1999) sont particulièrement caractéristiques de l'adolescence (Kelley et al., 2004). La tendance actuelle montre que la première expérimentation de psychotropes se fait de plus en plus précocement, ce qui est excessivement dangereux car le cerveau adolescent (~12 à 25 ans) est beaucoup plus sensible aux effets toxiques et addictifs des substances psychoactives que le cerveau adulte (Crews et al., 2007). Il faut savoir que le développement cérébral continue bien au-delà de l'enfance et de l'adolescence. Le cerveau adolescent est encore immature et se caractérise par un remodelage important (croissance du cerveau et établissement de connexions). Des travaux récents d'imagerie cérébrale ont en particulier révélé qu'une des dernières aires cérébrales à être mature est le cortex préfrontal, une aire qui, nous l'avons vu, est impliquée dans le jugement, la prise de décision et le contrôle des émotions (Gur, 2005). Il est possible que l'immaturité du cerveau explique en partie la prise de risques, la recherche de sensations, et les conséquences qui en résultent (Chambers et al., 2003). L'exposi-

tion aux substances psychoactives durant l'adolescence augmenterait la vulnérabilité aux effets psychotropes et aurait des effets délétères sur le développement cérébral (Crews et al., 2007). De plus, les problèmes liés aux substances à l'âge adulte semblent d'autant plus importants que la consommation a commencé tôt (Stansfield et Kirstein, 2007). En d'autres termes, une exposition précoce à une substance psychoactive peut augmenter la susceptibilité à l'addiction à l'âge adulte.

6.4. L'histoire personnelle

Le génome* n'explique pas tout. L'histoire personnelle est également une dimension fondamentale à prendre en compte dans la vulnérabilité à l'addiction. Il ne s'agit pas simplement de l'effet de l'environnement mais bien de caractéristiques personnelles modelées par l'environnement. Si un environnement stressant peut faciliter l'apparition ultérieure d'une addiction, des environnements "plaisants" pourraient-ils être protecteurs ? Des souris élevées dans un environnement "enrichi" (vivant en groupe dans de grandes cages avec des objets à explorer régulièrement renouvelés) sont "protégées" des effets addictifs de la cocaïne (Bezard et al., 2003). Bien que les mécanismes de cette défense restent toujours inconnus, y aurait-il là une piste à prendre en considération pour l'Homme ? Une chose est certaine, l'étude de l'addiction ne doit pas faire l'économie des aspects psychologiques et cognitifs, ni négliger l'histoire personnelle et sociale de chaque individu.

La question des inégalités et des vulnérabilités individuelles face à l'addiction n'est pas simple. Il semble en effet qu'elles soient déterminées par l'interaction d'un grand nombre de facteurs biologiques, individuels, environnementaux, sociaux et culturels qui convergent pour augmenter ou diminuer la probabilité qu'un individu développe une addiction. Ainsi, pour être efficaces, les prises en charge des personnes souffrant d'addiction se doivent d'agir à chacun de ces niveaux.

7. Les formes de traitement

Les psychotropes usurpent les systèmes cérébraux qui sont normalement activés lorsqu'un comportement a abouti à une découverte intéressante à renouveler pour la survie de l'individu et de l'espèce. Le cerveau est ainsi "trompé" par ces véritables chevaux de Troie et l'individu est alors amené à agir comme si ces substances et les éléments du contexte qui leur sont associés étaient devenus biologiquement nécessaires à sa survie. Les molécules, les gènes, les systèmes neuronaux sont durablement "marqués" par les changements que le cerveau a subis avec la consommation de psychotropes et les conséquences cérébrales qu'elle a engendrées. Ainsi, des mois voire des années après l'arrêt de la consommation, l'attrait des substances psychoactives peut être fortement réactivé par l'environnement, les personnes ou les objets associés à la consommation. Le désir impérieux ainsi provoqué peut déborder l'individu et entraîner une rechute. Cela dit, la propension à rechuter ne reflète pas seulement l'emprise de l'objet d'addiction sur la mémoire, elle reflète également l'incapacité de la personne à résister : elle démontre, en fait, la perte de ses capacités de contrôle et d'inhibition du comportement. Ce n'est absolument pas un manque de volonté, mais plutôt la mise en évidence de son incapacité à traduire une volonté dans un comportement effectif.

La voie dopaminergique du système de récompense est étroitement impliquée dans les processus motivationnels et décisionnels. La motivation est le processus par lequel les ressources attentionnelles et comportementales sont mobilisées selon les conséquences anticipées d'une action. Par exemple, si une personne a faim, la vue d'un aliment ou son odeur peut lui faire accorder une plus grande attention aux stimuli et lui faire adopter un comportement visant à obtenir l'aliment.

En permettant d'identifier plus précisément les mécanismes du phénomène addictif, les neurosciences commencent à apporter un éclairage fondamental pour la conceptualisation et l'élaboration de traitements visant les symptômes de sevrage, la substitution, le traitement des comorbidités, le développement de l'addiction ou encore la prévention de la rechute.

7.1. Les thérapies psychologiques

Les thérapies psychologiques de l'addiction sont conçues pour s'appliquer aux mêmes processus cérébraux motivationnels que ceux qui sont touchés par les substances psychoactives. Elles tentent de remplacer la motivation à utiliser ces substances par la motivation à pratiquer d'autres comportements. Associées à la prévention des rechutes, elles contribuent à aider la personne à élaborer de nouvelles associations stimulus-réponse qui n'impliquent ni l'usage de la substance ni l'appétence. Ces principes sont utilisés pour essayer de "désapprendre" le comportement associé à la substance et d'apprendre d'autres réponses adaptatives.

7.2. Les traitements pharmacologiques

Il existe de nombreux traitements pharmacologiques. Par exemple, une des interventions possibles est représentée par des substances ou des méthodes qui altèrent l'action du psychotrope sur l'organisme et qui en suppriment les aspects plaisants. La naloxone et la naltrexone, par exemple, diminuent l'effet des opiacés et de l'alcool en bloquant les récepteurs aux opiacés (Haile et al., 2008). Le disulfirame (Antabuse) est destiné à produire une réaction très désagréable lors de la consommation d'alcool en interférant avec son métabolisme (Carper et al., 1987). L'efficacité chimique de ce traitement est actuellement remise en doute en faveur d'une efficacité psychologique basée sur la crainte d'effets désagréables. Un autre type de traitement pharmacologique, connu sous le nom de "traitement de substitution", consiste en l'utilisation des composés chimiques qui imitent certains des effets des psychotropes sans en avoir les effets néfastes, ceci dans le but de réduire les comportements de consommation ainsi que les risques de mortalité liés à la qualité des produits de la rue, à leur dosage et la criminalité qui est associée à leur recherche. Cette alternative est la plus répandue pour le traitement des opiacés avec la méthadone et la buprénorphine (Kreek et al., 2002). Il faut cependant noter, qu'à l'heure actuelle, ce type de traitement n'est pas disponible pour toutes les substances psychoactives, comme la cocaïne, par exemple, principalement à cause des

risques d'ordre médicaux liés aux effets somatiques de sa consommation. Aujourd'hui, l'espoir réside dans l'élaboration de composés chimiques agissant en amont de l'effet des substances, qui réduisent, par exemple, l'appétence ou la recherche compulsive.

Il va de soi qu'un accompagnement psychosocial est un complément indispensable pour le respect de la complexité de l'individu dans son environnement et une condition nécessaire au succès du traitement. La question de l'efficacité d'un traitement est cependant délicate. En effet, en termes de résultats, est-ce que seule l'abstinence totale signe l'efficacité d'une thérapie, ou des réductions de la quantité, de la fréquence, des risques associés à la consommation d'une substance ou encore des risques de rechute peuvent-elles être considérées comme des succès ?

Soulignons encore que l'addiction est une

affection chronique et récurrente, le risque de rechutes, même après de longues périodes de sevrage, reste un des défis majeurs du traitement de l'addiction. Pour compliquer encore un peu plus le tableau, il faut ajouter que l'addiction est souvent présente en même temps que d'autres affections physiques ou psychiques (Brady et al., 2007). La prise en compte de la comorbidité entre la consommation de substances et les autres troubles est donc fondamentale dans le cadre des bonnes pratiques de traitement et d'intervention.

Dans l'état d'avancement de la recherche en neurosciences sur les traitements de l'addiction, il semble que l'association des thérapies pharmacologiques et psychologiques soit le moyen le plus efficace d'aider les patients (Roches, 2000).

8. Conclusion

Les neuroscientifiques s'accordent aujourd'hui sur le fait que les substances addictives usurpent les mécanismes de prise de décision et de mémorisation tant au plan cellulaire que cognitif en "leurrant" les circuits neuronaux impliqués dans le renforcement et la motivation ; elles provoquent ainsi un emballement des mécanismes d'apprentissage qui deviennent aberrants. Plus précisément, les substances addictives modulent les processus de plasticité cérébrale de sorte que les comportements de consommation seraient "appris", puis extrêmement renforcés, favorisant l'usage compulsif de substances et aboutissant à l'impossibilité de contrôler sa consommation malgré la connaissance des conséquences négatives qu'elle peut avoir sur le plan physique, psychologique, affectif, familial, social ou professionnel.

Toutes les substances addictives peuvent être néfastes pour la santé suivant le mode, la quantité et la fréquence de consommation. La première consommation de psychotropes ne mène pas nécessairement à la dépendance, et encore moins à l'addiction. Cependant, plus la quantité consommée et la fréquence de consommation sont grandes, plus le risque de dépendance est élevé ; certaines vulnérabilités individuelles permettront alors à une addiction de se développer. Il faut également préciser que les préjudices pour la société ne sont pas dus qu'aux personnes souffrant d'addiction. Des dommages considérables sont en effet causés par des intoxications aiguës ou des surdoses, comme le mettent en exergue les récents botellón et la mode du binge drinking (biture express) dans le domaine de l'alcoologie.

Les études d'imagerie cérébrale soulignent le rôle fondamental du cortex préfrontal dans les conséquences cognitives et comportementales du phénomène addictif. Les régions cérébrales préfrontales étant impliquées dans des mécanismes essentiels de contrôle et d'inhibition, l'exposition prolongée aux psychotropes provoque des dysfonctions cognitives qui mènent à une incapacité à inhiber les comportements de recherche et de consommation de substances. La présence d'anomalies structurelles et fonctionnelles graves du cortex préfrontal et la détérioration relative des contrôles inhibiteurs et de prises de décision amènent le consommateur à choisir sans frein les récompenses immédiates et non à différer ses conduites. Les capacités de choix de comportements, et par conséquent de libre arbitre, des personnes souffrant d'addiction sont altérées.

Finalement, rappelons que, quelle que soit l'importance de la consommation de substances, toutes les personnes ont les mêmes droits en ce qui concerne la santé et les perspectives de réintégration communautaire. Les résultats des neurosciences montrent surtout que l'addiction n'est pas un signe de faiblesse de caractère mais bien une perturbation complexe qui met en jeu des mécanismes biologiques touchant aux mécanismes d'apprentissage du cerveau et à sa capacité à maîtriser la consommation. Toutefois, les déterminants ne sont pas seulement biologiques et génétiques mais également psychologiques, sociaux, environnementaux et culturels. A ce sujet, il faut relever toute l'importance de la politique de prévention qui augmente les connaissances du grand public, qui attire l'attention sur des comportements à risque et qui aide à développer des compétences pour décider de sa propre attitude vis-à-vis des substances addictives.

GLOSSAIRE

Abus

Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables sur la santé physique ou psychique.

Addiction

L'addiction est le processus par lequel un comportement initial visant la production de plaisir ou l'atténuation d'une sensation de malaise devient incontrôlé et poursuivi en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives (Goodman, 1990).

Craving

Désir irrésistible et violent de réaliser le comportement addictif.

Dépendance

Situation d'une personne qui ne peut plus se passer d'un produit psychoactif. La dépendance est définie sur le plan clinique par les symptômes de manque, manifestes à l'arrêt de la consommation, qui peuvent être d'ordre psychologique (sentiment de malaise, d'angoisse, état dépressif) ou physique (douleurs, contractures, nausées et diarrhées).

Génome

Ensemble du matériel génétique d'un individu encodé dans son ADN, appelé également patrimoine héréditaire.

Manque

Egalement appelé syndrome de sevrage, ce terme désigne les sensations et douleurs psychologiques ou physiques qu'éprouve une personne dépendante d'un produit psychoactif lorsqu'elle arrête de le consommer.

Neurotransmetteur

Messenger chimique qui assure la transmission de l'influx nerveux entre deux neurones.

Psychotrope / substance psychoactive

Substance modifiant le psychisme, en particulier l'humeur, la pensée et la perception. Ces substances peuvent provoquer des effets stimulants, hallucinogènes ou de ralentissement.

Recapture

La transmission d'information dans le cerveau se fait au niveau de la synapse par une libération de neurotransmetteurs du neurone émetteur vers le neurone cible. Certains neurotransmetteurs restent dans la fente synaptique; ils sont alors, selon les cas, soit récupérés par le neurone émetteur (recapture), soit dégradés. Ces phénomènes permettent de limiter la durée d'action des neurotransmetteurs. Lorsque la recapture est bloquée, le neurotransmetteur reste dans la fente synaptique et le message se transmet donc plus longtemps et plus intensément au neurone récepteur.

Sevrage

Arrêt de la consommation d'un produit psychoactif. Le sevrage peut être brutal (arrêt total et immédiat) ou progressif : le consommateur réduit petit à petit sa consommation, parfois avec l'aide d'un traitement de substitution.

Tolérance

Une même dose d'un produit entraîne moins d'effets qu'auparavant. S'il veut ressentir à nouveau les effets des premières fois, le consommateur est alors tenté d'accroître les quantités ou la fréquence des prises, ce qui augmente également les dangers du produit consommé.

BIBLIOGRAPHIE

- Andersen S.L., Teicher M.H. (2008) Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci.* 31(4) : 183-91.
- Ball D. (2008) Addiction science and its genetics. *Addiction* 103(3): 360-7.
- Ben Amar M., Potvin S. (2007) Cannabis and psychosis: what is the link? *J. Psychoactive Drugs* 39(2): 131-42.
- Benowitz N.L. (2008) Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am. J. Med.* 121(4 suppl. 1): S3-10.
- Bezard E., Dovero S., Belin D., Duconger S., Jackson-Lewis V., Przedborski S., Piazza P.V., Gross C.E., Jaber M. (2003) Enriched environment confers resistance to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and cocaine : involvement of dopamine transporter and trophic factors. *J. Neurosci.* 23(35) : 10999-11007.
- Brady K.T., Verduin M.L., Tolliver B.K. (2007) Treatment of patients comorbid for addiction and other psychiatric disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 9(5): 374-80.
- Büttner A., Mall G., Penning R., Weiss S. (2000) The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Sci. Int.* 113(1-3): 435-42.
- Carper W.R., Dorey R.C., Beber J.H. (1987) Inhibitory effect of disulfiram (Antabuse) on alcohol dehydrogenase activity. *Clin. Chem.* 33(10) : 1906-8.
- Chambers R.A., Taylor J.R., Potenza M.N. (2003) Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence : a critical period of addiction vulnerability. *Am. J. Psychiatry* 160(6): 1041-52.
- Chevalley A.F. (2002) Neurobiologie des effets de la cocaïne. *Dépendances* 18 : 14-17.
- Childress A.R., Mozley P.D., McElqin W., Fitzgerald J., Reivich M., O'Brien C.P. (1999) Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am. J. Psychiatry* 156(1): 11-8.
- Christie M.J. (2008) Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br. J. Pharmacol.* 154(2): 384-96.
- Cooper Z.D., Haney M. (2008) Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. *Addict. Biol.* 13(2): 188-95.
- Crews F. He J., Hodge C. (2007) Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86(2): 189-99.
- DeLisi L.E. (2008) The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia ? *Curr. Opin. Psychiatry* 21(2): 140-50.
- Deminière J.M., Piazza P.V., Guegan G., Abrous N., Maccari S., Le Moal M., Simon H. (1992) Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res.* 586(1): 135-9.
- Fadda F., Rossetti Z.L. (1998) Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.* 56(4): 385-431.
- Fattore L., Fadda P., Spano M.S. Pistis M., Fratta W. (2008) Neurobiological mechanisms of cannabinoid addiction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 286(1-2 Suppl. 1): S97-S107.
- Fox H.C., Hong K.I., Siedlarz K., Sinha R. (2008) Enhanced sensitivity to stress and drug/alcohol craving in abstinent cocaine-dependent individuals compared to social drinkers. *Neuropsychopharmacology* 33(4): 796-805.
- Gardner E.L. (2000) What we have learned about addiction from animal models of drug self-administration. *Am. J. Addict.* 9(4): 285-313.
- Goldman D., Oroszi G., Ducci F. (2005) The genetics of addictions: Uncovering the genes. *Nat. Rev. Genet.* 6(7): 521-32.
- Goldstein R.Z., Tomasi D., Rajaram S., Cottone L.A., Zhang L., Maloney T., Telang F., Alia-Klein N., Volkow N.D. (2007) Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience* 144(4) : 1153-1159.
- Goodman A. (1990) Addiction: definition and implications. *Br. J. Addict.* 85(11): 1403-8.
- Grant J.E., Brewer J.A., Potenza M.N. (2006) The neurobiology of substance and behavioural addictions. *CNS Spectr.* 11(12): 924-30.
- Gur R.C. (2005) Brain maturation and its relevance to understanding criminal culpability of juveniles. *Curr. Psychiatry Rep.* 7(4): 292-6.
- Haile C.N., Kosten T.A., Kosten T.R. (2008) Pharmacogenetic treatments for drug addiction : alcohol and opiates. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 34(4) : 355-81.
- Henry C., Guegant G., Cador M., Arnault E., Le Moal M., Demotes-Mainard J. (1995) Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res.* 685(1-2): 179-86.
- Hyman S.E. (2005) Addiction : a disease of learning and memory. *Am. J. Psychiatry* 162(8) : 1414-22.
- Johnson E.O., van den Bree M.B., Uhl G.R., Pickens R.W. (1996) Indicators of genetic and environmental influences in drug abusing individuals. *Drug Alcohol Depend.* 41(1): 17-23.
- Kalivas P.W., O'Brien C. (2008) Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 33(1) : 166-80.
- Kelley A.E., Schochet T., Landry C.F. (2004) Risk taking and novelty seeking in adolescence: introduction to part I. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1021: 27-32.
- Koob G.F., Le Moal M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24(2): 97-129.

- Koob G.F., Le Moal M. (2008) Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.* 363 (1507) : 3113-23.
- Kreek M.J., LaForge K.S., Butelman E. (2002) Pharmacotherapy of addictions. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1(9) : 710-26.
- Laqueille X., (2005) Related, induced and associated psychiatric disorders to cannabis. *Rev. Prat.* 55(1): 30-4.
- Lüscher C, Ungless MA (2006) The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS Med* 3:e437.
- Marinelli, M., Piazza P.V. (2002) Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs. *Eur. J. Neurosci.* 16(3) : 387-94.
- McClure, S. M., Berns, G. S. & Montague, P. R. (2003) Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38(2):339-46.
- McClure, S. M., Daw, N. & Montague, R. (2003) A computational substrate for incentive salience. *Trends in Neuroscience* 26:423-28.
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G. & Cohen, J. D. (2004) Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 306(5695):503-507.
- Nestler E.J. (2005) Is there a common molecular pathway for addiction ? *Nat. Neurosci.* 8 (11) : 1445-9.
- Nestler E.J. (2005) The neurobiology of cocaine addiction. *Sci. Pract. Perspect.* 3(1): 4-10.
- Nevo I., Hamon M. (1995) Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem. Int.* 26(4): 337-42.
- Oscar-Berman M., Marinkovic K. (2007) Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychology Review* 17(3): 239-57.
- Piazza P.V., Le Moal M. (1996) Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse : role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 36: 359-78.
- Piazza P.V., Le Moal M. (1998) The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol. Sci.* 19(2) : 67-74.
- Picciotto M.R., Zoli M. (2008) Neuroprotection via nAChRs : the role of nAChRs in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease. *Front. Biosci.* 13: 492-504.
- Potenza M.N., Steinberg M.A., Skudlarski P., Fulbright R.K., Lacadie C.M., Wilber M.K., Rounsaville B.J., Gore J.C., Wexler B.E. (2003) Gambling urges in pathological gambling, a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 60 : 828-836.
- Potenza M.N. (2006) Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction* 101 Suppl. 1: 142-51.
- Rhodes J.S., Crabbe J.C. (2005) Gene expression induced by drugs of abuse. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5(1): 26-33.
- Richardson H.N., Zhao Y., Fekete E.M., Funk C.K., Wirsching P., Janda K.D., Zorrilla E.P., Koob G.F. (2008) MPZP : a novel small molecule corticotropin-releasing factor type 1 receptor (CRF1) antagonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 88(4) : 497-510.
- Roques B.P. (2000) La dangerosité des drogues : mécanismes neurobiologiques des addictions et approches thérapeutiques. *Médecine / Sciences* 16 : 1346-54.
- Rose J.E. (2007) Multiple brain pathways and receptors underlying tobacco addiction. *Biochem. Pharmacol.* 74(8): 1263-70.
- Sarramon C., Verdoux H., Schmitt L., Bourgeois M. (1999) Addiction and personality traits: sensation seeking, anhedonia, impulsivity. *Encephale* 25(6): 569-75.
- Schultz W (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80:1-27.
- Schultz W, Dickinson A (2000) Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 23:473-500.
- Schultz, W. (2000) Getting Formal with Dopamine and Reward. *Neuron* 36: 241-263.
- Shalev U., Finnie P.S., Quinn T., Tobin S., Wahi P. (2006) A role for corticotropin-releasing factor, but not corticosterone, in acute food-deprivation-induced reinstatement of heroin seeking in rats. *Psychopharmacology* 187(3): 376-84.
- Sparling P.B., Giuffrida A., Piomelli D., Rosskopf L., Dietrich A. (2003) Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport* 14(17): 2209-11.
- Solomon R.L., Corbit J.D. (1974) An opponent-process theory of motivation : 1. Temporal dynamics of affect. *Psychol. Rev.* 81: 119-145.
- Specio S.E., Wee S., O'Dell L.E., Boutrel B., Zorrilla E.P., Koob G.F. (2008) CRF(1) receptor antagonists attenuate escalated cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 196(3): 473-82.
- Stansfield K.H., Kirstein C.L. (2007) Chronic cocaine or ethanol exposure during adolescence alters novelty-related behaviours in adulthood. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 86(4): 637-42.
- Thomas M.J., Kalivas P.W., Shaham Y. (2008) Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction. *Br. J. Pharmacol.* 154(2): 327-42.
- Unterwald E.M., Rubinfeld J.M., Kreek M.J. (1994) Repeated cocaine administration upregulates kappa and mu, but not delta, opioid receptors. *Neuroreport* 5(13): 1613-6.
- Volkow N.D., Fowler, J.S. (2000) Addiction, a disease of compulsion and drive : involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* 10: 318-325.
- Waelti P, Dickinson A, SchultzW(2001) Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 412:43-48.
- Zislis G., Desai T.V., Prado M., Shah H.P., Bruijnzeel A.W. (2007) Effects of the CRF receptor antagonist D-Phe CRF(12-41) and the alpha2-adrenergic receptor agonist clonidine on stress-induced reinstatement of nicotine-seeking behaviour in rats. *Neuropharmacology* 53(8): 958-66.



Écrit et réalisé par

axess

www.axess-lab.ch

Avec le soutien scientifique de la

•S•S•A•M•

Swiss Society of Addiction Medicine

www.ssam.ch

Sur mandat de

**l'Office fédéral
de la santé publique**