



Bases pharmacologiques du traitement de la dépendance : du sevrage aigu au maintien de l'abstinence

Anne Roussin, INSERM UMR 1027 et CEIP CHU Toulouse

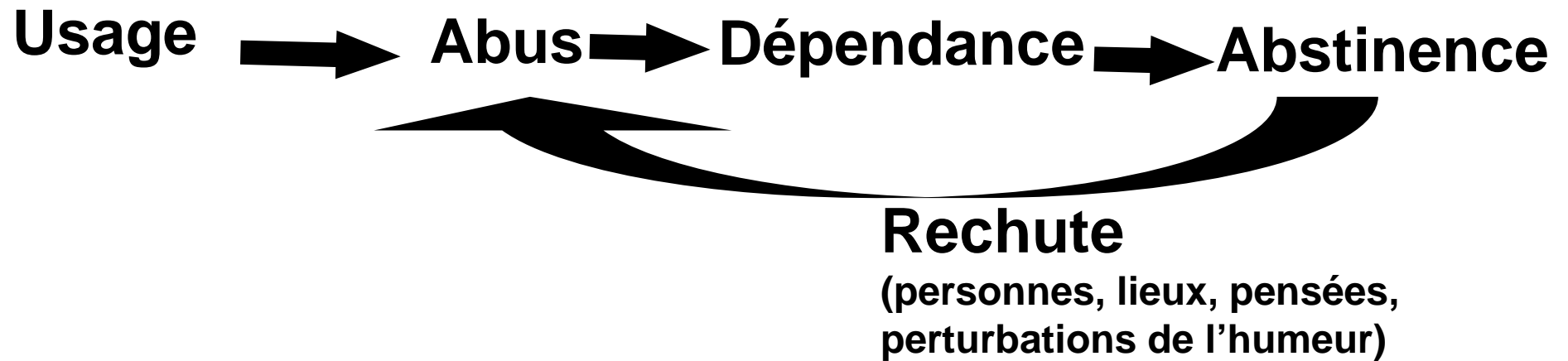


Addiction, dépendance (pharmacodépendance), toxicomanie

Perte de la liberté de s'abstenir de consommer due :

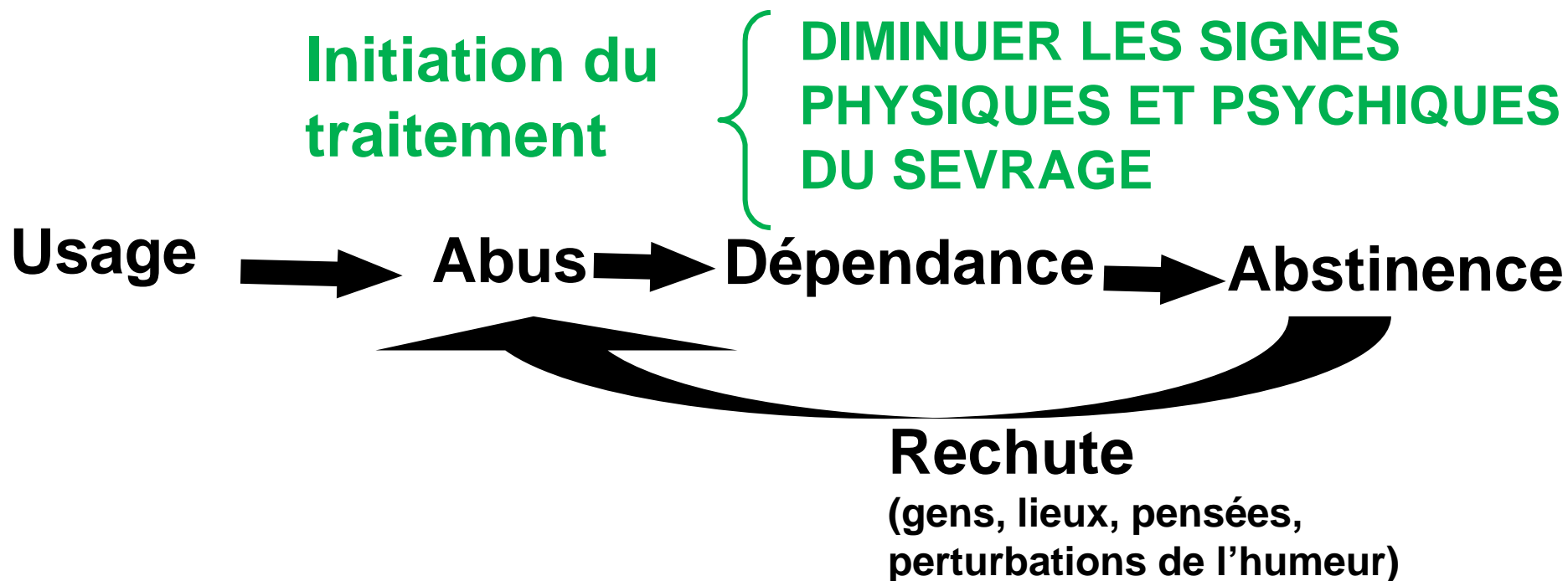
- ✓ aux signes « physiques » du sevrage,
- ✓ au craving : besoin impérieux de reprendre la substance

LE CYCLE DE L'ADDICTION



*Les changements neuronaux provoqués par les substances addictives persistent longtemps
(mémoire des effets renforçants et craving)*

ROMPRE LE CYCLE DE L'ADDICTION : FAVORISER et MAINTENIR L'ABSTINENCE

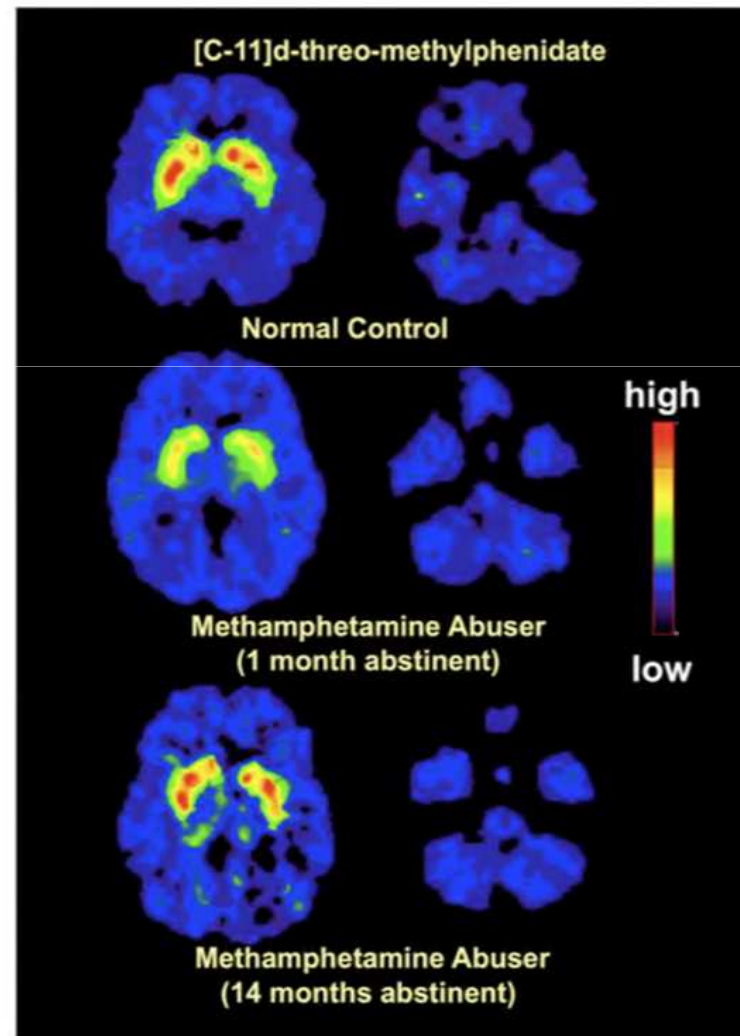


Les changements neuronaux provoqués par les substances addictives persistent longtemps (mémorisation des effets renforçants et craving)

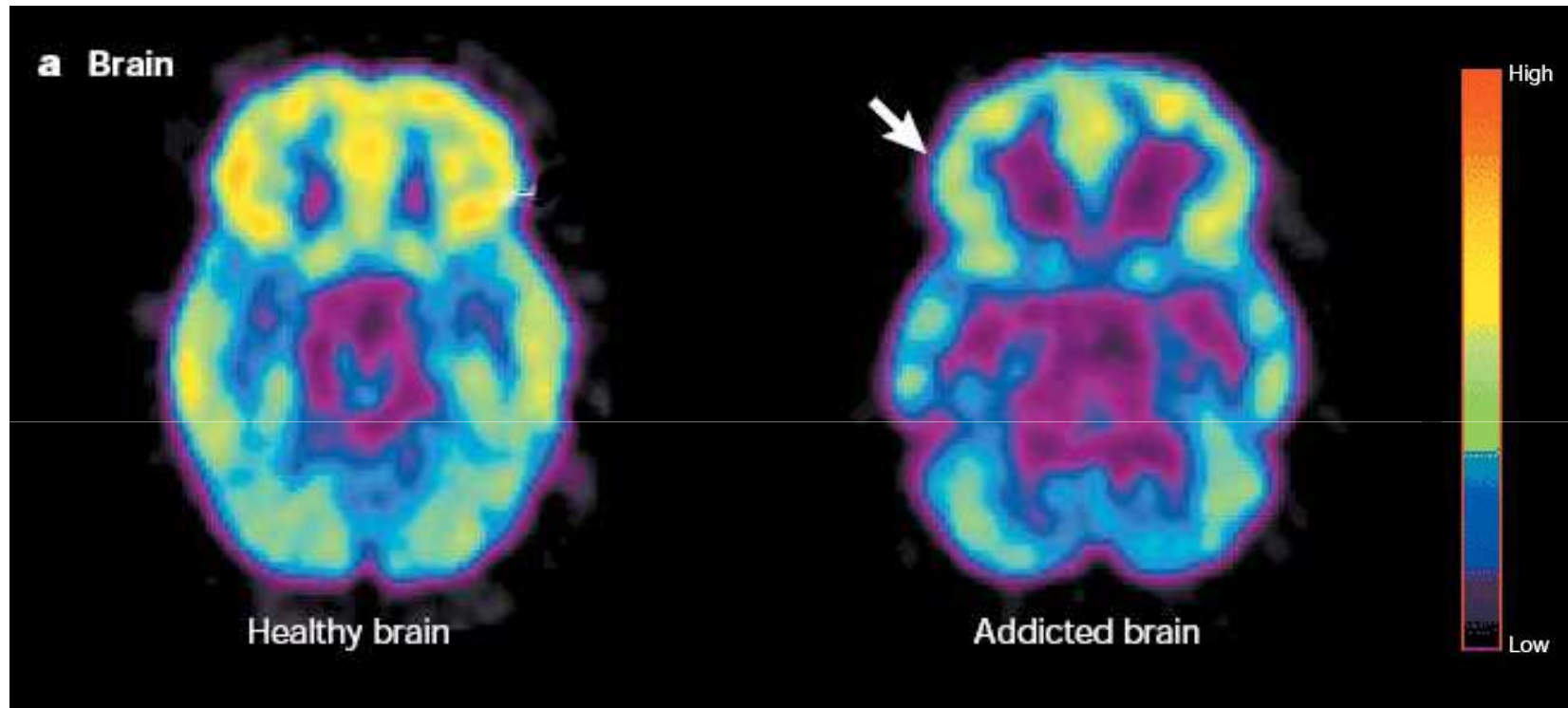
- RETABLIR LE FONCTIONNEMENT NORMAL DU CERVEAU,
- PREVENIR LA RECHUTE,
- DIMINUER LE CRAVING

Addiction à la méthamphétamine : restauration des transporteurs à la dopamine après une abstinence prolongée

Volkow et al., J Neuroscience, 2001
Volkow et al. , Neuroimage, 2015



Addiction et neuroadaptations : motivation pour s'arrêter et/ou ne pas rechûter : Pas assez de volonté ?



TEP / ^{18}F Fluorodeoxyglucose
Diminution du métabolisme dans les régions cérébrales impliquées
dans le contrôle des impulsions

Volkow & Li, 2005, Nature Rev, 5: 963

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUES DES ADDICTIONS

- ✓ **Lutte contre les signes « physiques » du syndrome de sevrage**
- ✓ **Substitution,**
- ✓ **Maintien de l'abstinence,**
- ✓ **Diminuer la mémoire des effets renforçants des substances addictives,**
- ✓ **Diminuer le craving,**
- ✓ **Diminuer la consommation**

AIDE AU SEVRAGE

Cible pharmacologique et AMM : système noradrénergique

	Alcool	Opiacés	Tabac	Psychostimulants
Systeme noradrénergique				
Clonidine	Sevrage (pas d'AMM)	Sevrage (pas d'AMM)	Sevrage (pas d'AMM)	
Bêtabloquants	Sevrage (pas d'AMM)		Sevrage (pas d'AMM)	Sevrage (pas d'AMM)

Pharmacologie de l'éthanol

□ Syndrome de sevrage

Diminution GABA	Convulsions, anxiété, attaque de panique
Augmentation Glutamate	Convulsions, mort neuronale
Augmentation Noradrénaline	Agitation, tremblements, sueurs, tachycardie, larmoiements, rhinorrhée
Diminution Dopamine	Dysphorie
Diminution opioïdes	Douleur, dysphorie
Diminution sérotonine	Douleur, dysphorie, dépression

HYPERACTIVITE SYMPATHIQUE

Prise en charge du syndrome de sevrage de l'alcool

BENZODIAZEPINES (diazépam, chlrodiazépoxyde, lorazépam)

Diminution GABA	Convulsions, anxiété, attaque de panique
Augmentation Glutamate	Convulsions, mort neuronale
Augmentation Noradrénaline	Agitation, tremblements, sueurs, tachycardie, larmoiements, rhinorrhée
Diminution Dopamine	Dysphorie
Diminution opioïdes	Douleur, dysphorie
Diminution sérotonine	Douleur, dysphorie, dépression

Cible pharmacologique et AMM : système dopaminergique

	Alcool	Opiacés	Tabac	Psychostimulants
Système dopaminergique			Inhibition de la recapture : Bupropion (Zyban LP®) AIDE AU SEVRAGE	

Cible pharmacologique et AMM : système cholinergique

	Alcool	Opiacés	Tabac	Psychostimulants
Système cholinergique			<p>Agoniste partiel des récepteurs nicotiques ($\alpha4\beta2$) : Varénicline (Champix®) AIDE AU SEVRAGE</p> <p>Agoniste plein des récepteurs nicotiques : Nicotine AIDE AU SEVRAGE</p>	

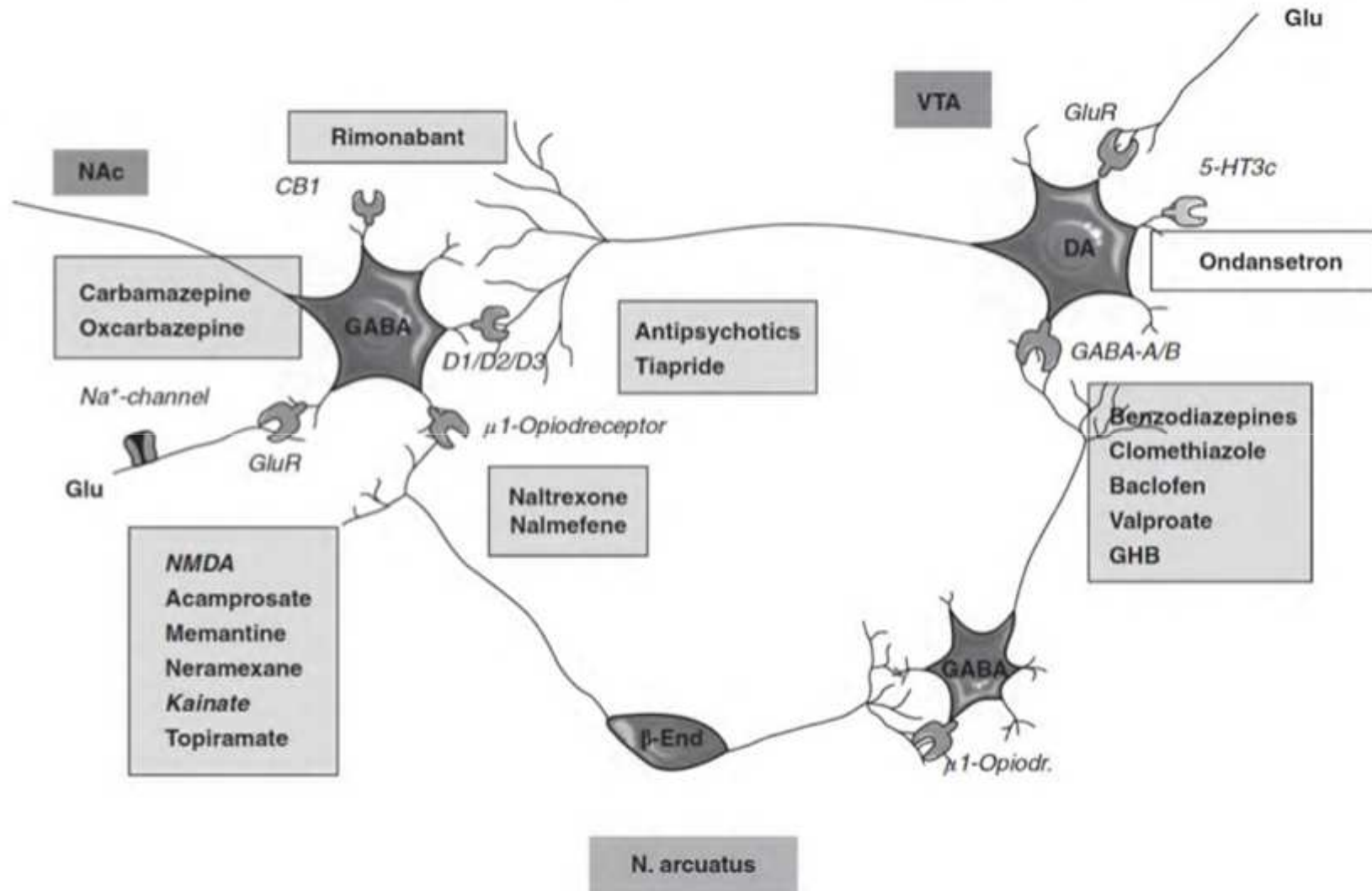
TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUES DES ADDICTIONS

Rôle central du système opioïde

***Opioid modulators for alcohol dependence;
Hillemacher et al., 2011***

- 1. Le système opioïde module la transmission dopaminergique et l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien,**
- 2. Récepteurs et peptides opioïdes dans plusieurs noyaux du circuit de la récompense,**
- 3. Rôle du système opioïde ds l'évaluation hédonique des récompenses naturelles,**
- 4. De nombreuses substances addictives semblent exercer leur effet renforçant par l'intermédiaire du système opioïde**

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUES DES ADDICTIONS

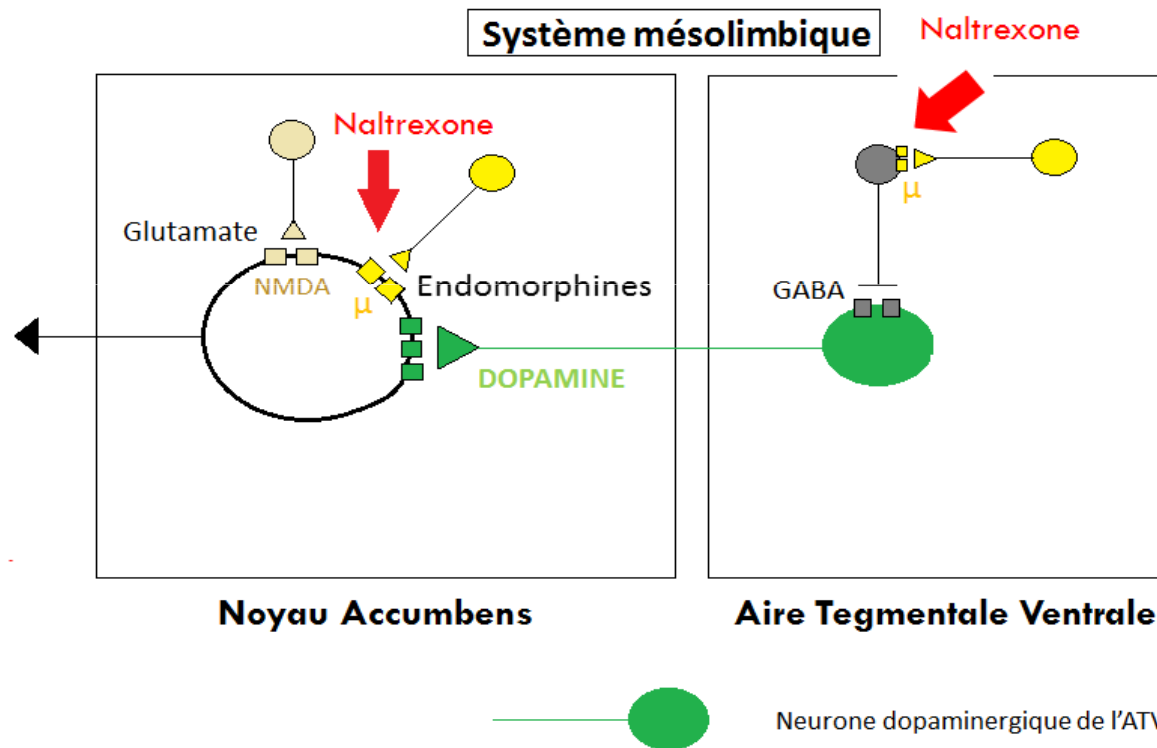


Cible pharmacologique et AMM : système opioïde

	Alcool	Opioides	Tabac	Psychostimulants
Système opioïde	Antagoniste : Naltrexone (Revia®) Nalméfène (Selincro®)	Agoniste partiel : Buprénorphine et Buprénorphine + naloxone (Suboxone®) SUBSTITUTION Agoniste mu et antagoniste NMDA : Méthadone SUBSTITUTION		

Naltrexone REVIA et génériques

- Antagoniste des récepteurs μ



- AMM: Traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants

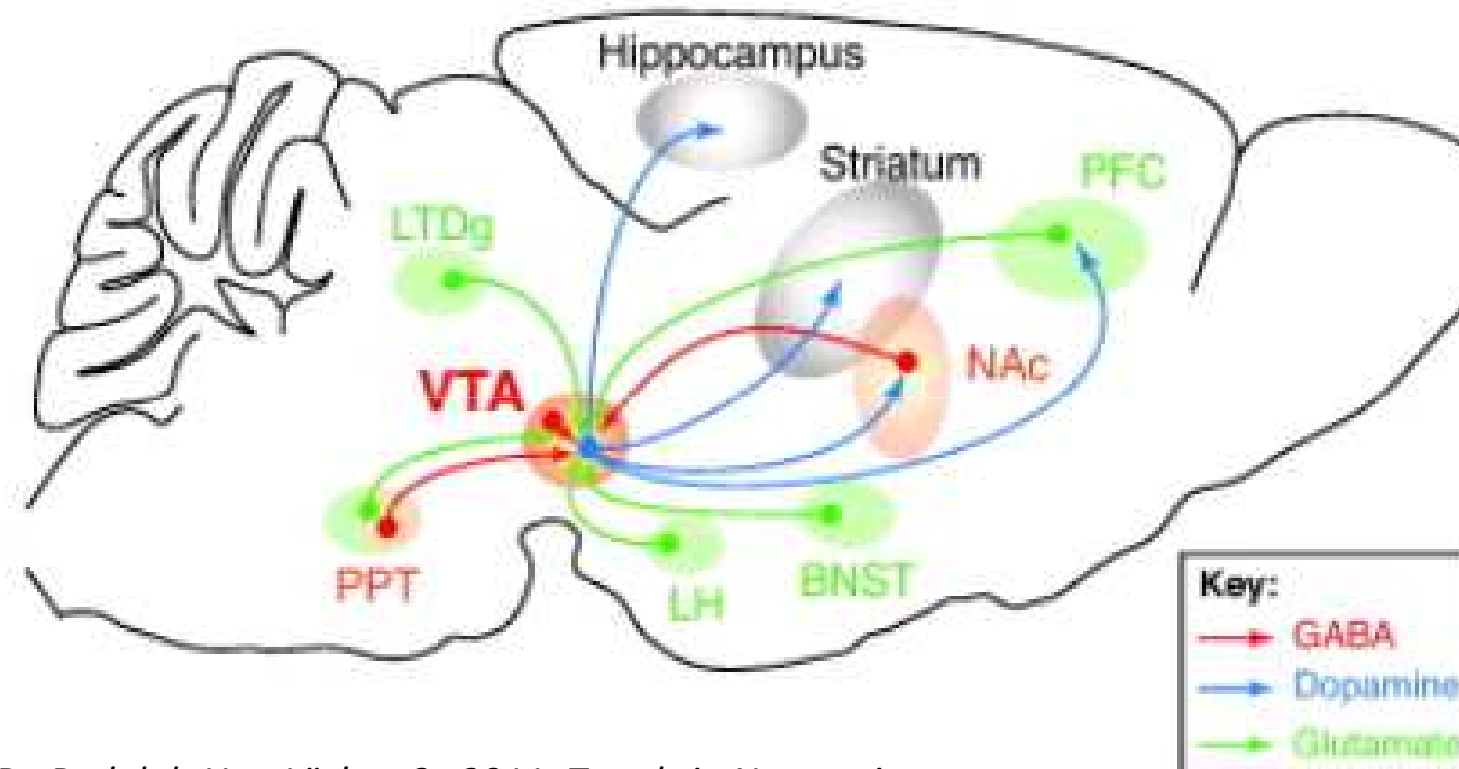
Méthadone et buprénorphine pour la SUBSTITUTION

- ✓ Même cible pharmacologique (récepteur μ),
- ✓ Longue durée d'action (effet anti-craving)
- ✓ Générer peu d'euphorie et avoir peu d'effet renforçant,
- ✓ S'administrer per os ou sl et avoir peu d'attrait pour l'administration iv,
- ✓ Avoir une AMM dans cette indication,
- ✓ Être compatible avec une qualité de vie satisfaisante

Cible pharmacologique et AMM : système glutamatergique

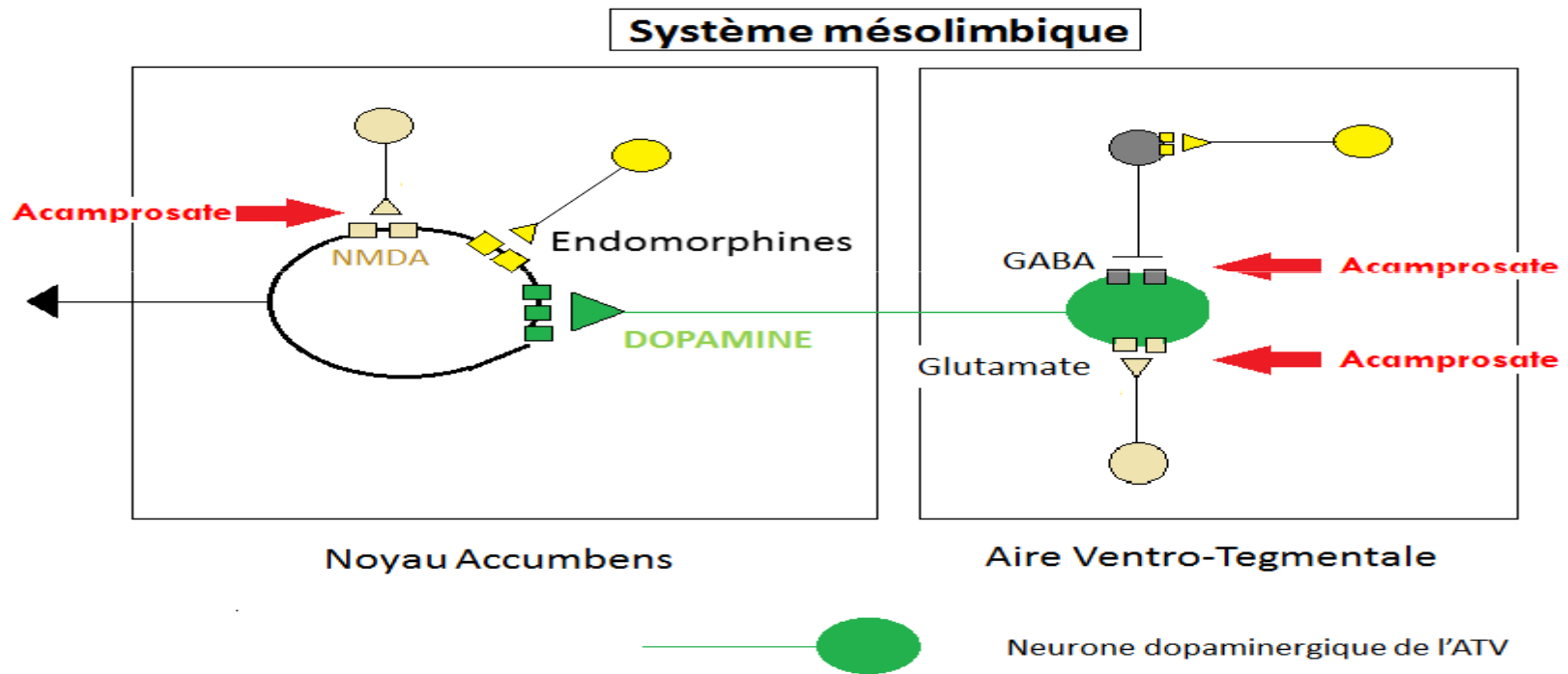
	Alcool	Opiacés	Tabac	Psychostimulants
Système Glutamatergique	Antagoniste NMDA (et aussi effet GABAergique) : Acamprosate (Aotal®)			

**GABA (effet inhibiteur) et glutamate (effet excitateur)
régulent l'activité du circuit mésolimbique
Dopaminergique : FOCUS SUR L'ATV**



Tan K.R., Rudolph U et Lüsher C., 2011, Trends in Neurosciences

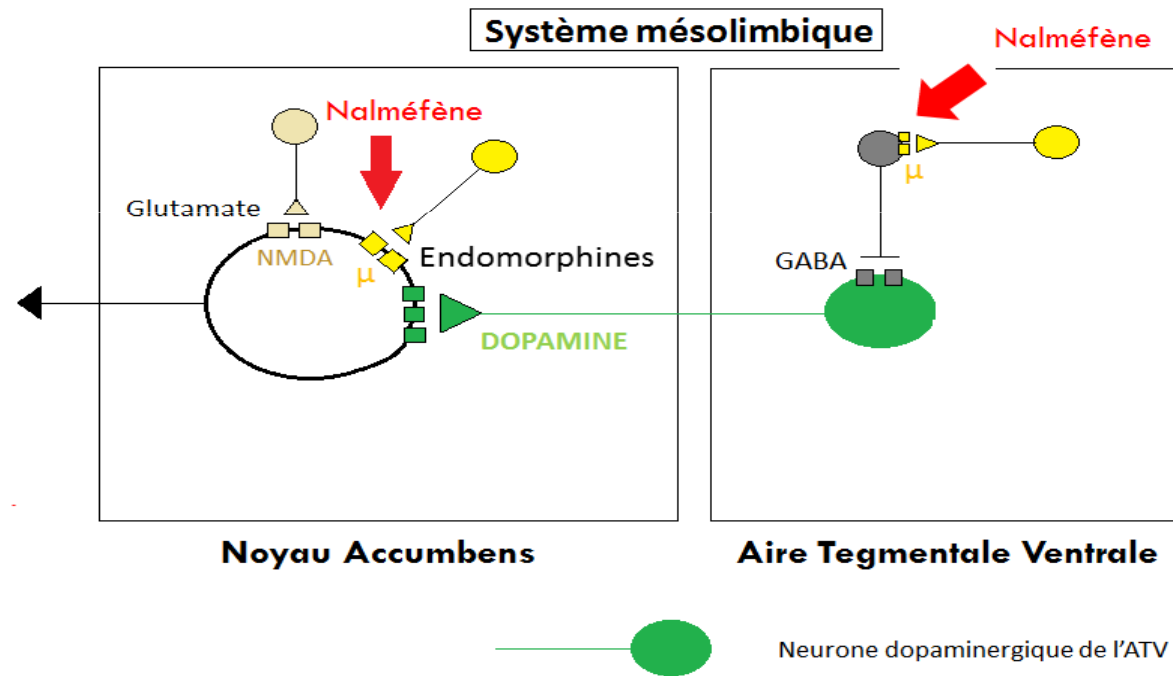
Acamprosate AOTAL



- AMM: Maintien de l'abstinence chez le patient alcoolodépendant

Nalméfène SELINCRO

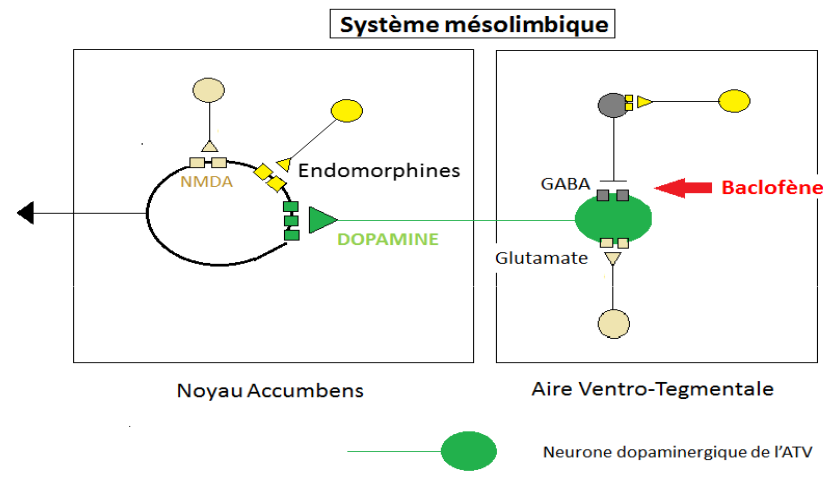
- Antagoniste des récepteurs μ et δ
- Agoniste partiel des récepteurs κ



- AMM: réduire la consommation d'alcool chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool avec une consommation d'alcool à risque élevé

Baclofène LIORESAL et génériques

- Agoniste des récepteurs GABA-B centraux et périphériques



→ **Effet anti-crav**

- RTU depuis le 17/03/14 si échec des autres traitements :
 - Aide au maintien de l'abstinence après sevrage
 - Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de consommation chez des patients à haut risque.

Données d'efficacité

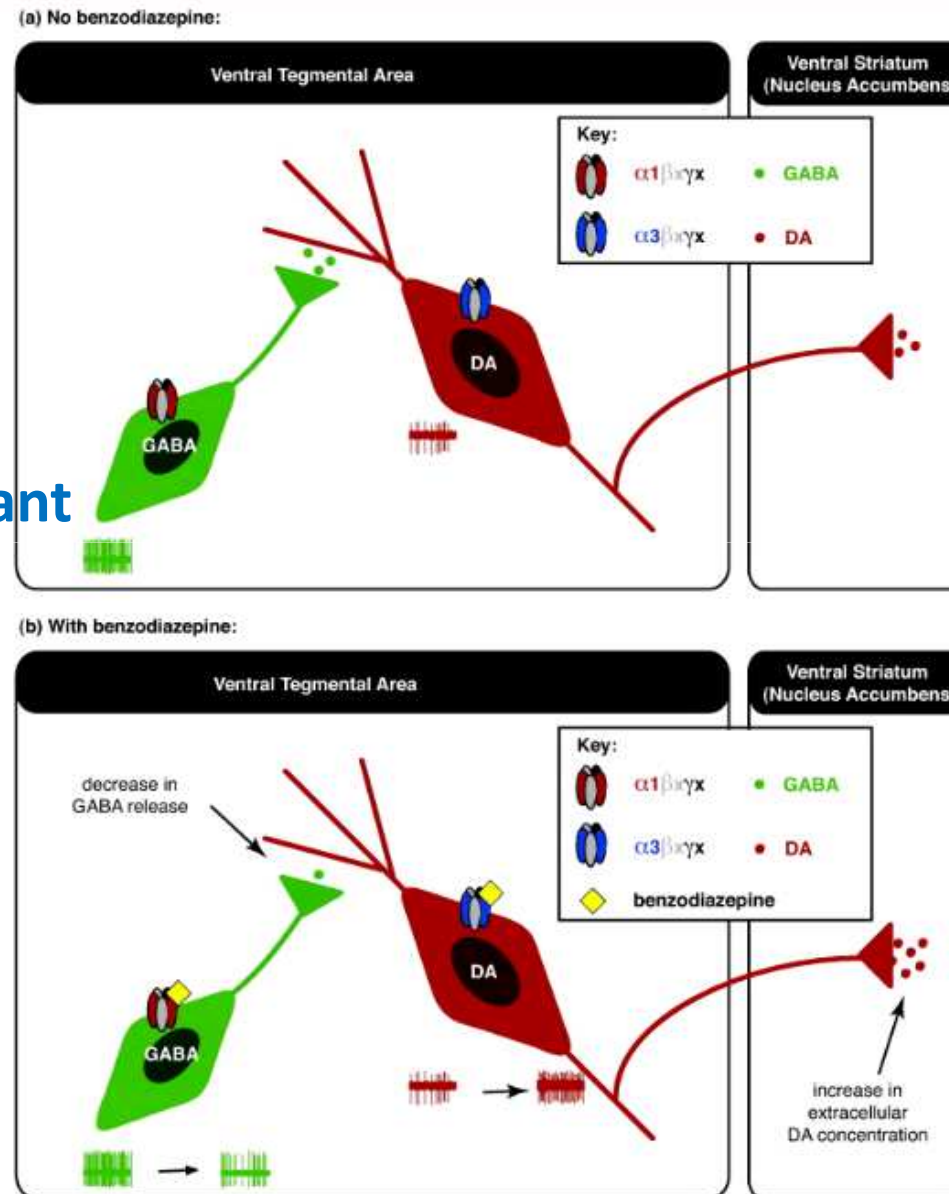
- ✓ Effet anxiolytique
- ✓ Diminution du renforcement positif de l'alcool

Mais :

Tolérance aux effets pharmacologiques et effets indésirables des fortes doses (notamment altération de la conscience, coma, dépression respiratoire, convulsions à l'EEG)

Les benzodiazépines altèrent la régulation inhibitrice des neurones dopaminergiques par le GABA dans l'ATV : première étape de l'addiction

Rôle prépondérant
des récepteurs
 α_1 GABA_A



Conclusion

- ✓ De nombreuses addictions mais des concepts communs,
- ✓ Cible majeure dans le traitement : système opioïde endogène,
- ✓ De très nombreux essais cliniques pour différentes cibles,
- ✓ Vers des traitements individualisés avec identification des répondeurs?

Conclusion

- ✓ Substances psychoactives et médicaments : attention aux interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

- ✓ Prise en charge globale : médicament + psychothérapeutique + sociale