COMPRENDRE LES ADDICTIONS : L'ÉTAT DE L'ART

Michel REYNAUD

Lors de la première édition de cet ouvrage, en 2004, l'enjeu était de faire comprendre, accepter et intégrer l'intérêt d'un abord global des addictions, après des années d'une approche clivée entre tabagisme, alcoolisme et toxicomanie.

Nous espérions convaincre que cette approche permet de mieux prévenir l'installation des addictions et de mieux soigner nos patients.

Les éléments qui légitimaient cet abord des addictions nous paraissaient être de trois ordres :

- une redéfinition des concepts qui permet non seulement de mieux affiner la clinique, mais aussi de s'intéresser aux états précoces de l'addiction, à savoir les usages à risque et l'usage nocif ; l'analyse fine de ces états cliniques, et leur éventuelle évolution vers la dépendance permettant de mieux préciser ce qui revient à la pression environnementale et ce qui est sous-tendu par des facteurs de vulnérabilité individuels ;
- une connaissance de plus en plus approfondie des mécanismes neurobiologiques des addictions comme les atteintes des différents étages de la voie dopaminergique mésocorticolimbique qui sont reliées à différentes caractéristiques cliniques de l'addiction (le besoin, les perturbations de la gestion des émotions et le fonctionnement cognitif apparemment paradoxal du sujet dépendant). Les données de la neurobiologie confortées par l'imagerie cérébrale permettent de comprendre comment les drogues, en s'immisçant comme de véritables leurres pharmacologiques dans les mécanismes de régulation des voies du plaisir et de la souffrance, de l'approche et de l'évitement, viennent dérégler, en introduisant un besoin primordial, nos mécanismes subtils d'équilibre entre l'autonomie la prise de risques et la recherche de sensation et la dépendance ;
- une analyse de plus en plus fine des facteurs de risque et de vulnérabilité, tant sur les plans biologique et génétique qu'environnemental et social, qui vient conforter les données déjà acquises par la clinique et l'épidémiologie.

Aujourd'hui, en 2016, le terme « addiction » est assimilé par la société, et l'addictologie est devenue une spécialité médicale et universitaire.

De très grands progrès ont été faits dans la connaissance des mécanismes neurobiologiques permettant une bien meilleure compréhension du fonctionnement psychologique. Les facteurs de vulnérabilité individuels et sociaux sont de mieux en mieux connus. Et cet ensemble permet de proposer des stratégies de prise en charge, et une organisation du dispositif de soins de plus en plus performante. De nombreux médicaments sont en train d'apparaître.

Toutefois, la perception sociale et politique n'est pas à la hauteur de la gravité des problèmes. Et, si tous les acteurs sont en phase pour une réduction pragmatique des dommages, les politiques publiques sont insuffisantes et parfois contradictoires inspirées souvent par des représentations idéologiques. Ce travail d'appropriation des connaissances scientifiques par la société, s'appuyant sur les associations de patients, nous parait être l'enjeu des prochaines années. Il sera nécessaire pour que les politiques puissent être plus efficaces, et permettent d'exprimer toutes les possibilités qui sont présentées dans ce traité.

Rappel des dommages sanitaires et sociaux liés aux addictions

Les consommations et leurs évolutions

(voir Chapitre 21)

• La consommation de tabac augmente depuis 2005.

La proportion de consommateurs de tabac a augmenté 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.

• Moins d'alcool quotidien mais plus d'alcoolisation ponctuelle importante.

Si la consommation quotidienne est en baisse, les comportements d'alcoolisation ponctuelle importante (5 à 6 verres en une seule occasion) se sont développés depuis 2005 chez les adolescents de 17 ans et les jeunes adultes. L'augmentation a été particulièrement forte chez les jeunes femmes de 18 à 25 ans :

- buveurs à risques chroniques : 9 % soit environ 4 millions de personnes (en hausse) ;
 - buveurs à risques de dépendance : environ 500 000 personnes.
 - Stabilisation des usages de cannabis a des niveaux élevés.

La proportion de consommateurs de cannabis dans l'année parmi la population âgée de 18 à 64 ans est restée stable au cours des années 2000. La France n'en demeure pas moins, en 2011, l'un des pays ayant la plus forte proportion de consommateurs de cannabis en population adulte au sein des pays de l'Union européenne, comme en population adolescente parmi les 36 pays ayant participé à la même enquête sur les consommations des jeunes lycéens en 2011.

- Forte progression de la consommation de cocaïne.
- Développement d'un marché sur internet où de nouvelles drogues de synthèse sont régulièrement rendues disponibles.

Dommages liés aux consommations

(voir Chapitre 21)

Dommages sanitaires

• Dommages liés au tabac

Environ 70 000 décès par an, soit plus de 1 décès sur 9, peuvent être attribués au tabagisme, essentiellement du fait de cancers des bronches et des poumons, des cancers des voies aérodigestives supérieures, des maladies cardiovasculaires et des maladies respiratoires. Cette mortalité touche encore principalement des hommes, mais la mortalité des femmes progresse, avec un décalage temporel également constaté pour les consommations.

• Dommages liés à l'alcool

Les consommations aiguës d'alcool, souvent massives, particulièrement importantes chez les jeunes, le *binge drinking*, constituent l'élément récent, encore mal évalué du point de vue sanitaire. Ce sera vraisemblablement un nouveau problème majeur à venir de santé publique dont nous n'avons pas encore pris toute la dimension.

Pour résumer, il faut faire comprendre que l'alcool, produit qui procure le plus de plaisir et de bien-être est simultanément le produit le plus dangereux.

L'alcool est à la fois :

- la cause directe de maladies (dépendance...) et de délinquance (routière, ivresses publiques, manifestations...);
- mais aussi le facteur déclenchant de nombreuses autres maladies (cirrhoses, cancers, troubles neuropsychopathologiques, suicides...), et d'une très importante délinquance (violences, violences familiales, sexuelles, etc.).

La mortalité attribuable à l'alcool était de 49 000 morts en 2009 chez les adultes en France, ce qui correspond à 13 % de la mortalité annuelle

La mortalité pouvait se décliner de cette façon en 2009 en France chez les plus de 15 ans : 15 000 morts par cancers, 12 000 par maladie cardiovasculaire, 8 000 par pathologie digestive, 8 000 par cause externes (accidents, suicides, chutes, homicides), et 3 000 par pathologie mentale et comportementale.

• Dommages liés au cannabis

Entre 175 et 190 décès annuels seraient imputables à une conduite sous l'emprise du cannabis (7 à 8 fois moins que pour l'alcool, par exemple). Une consommation 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, particulièrement dommageables à l'adolescence. Dans certains cas, l'usage régulier de cette substance peut favoriser l'apparition de troubles psychiatriques, notamment la survenue de schizophrénies chez les personnes présentant une vulnérabilité psychotique. L'implication du cannabis dans les cancers pulmonaires et des voies aérodigestives supérieures et certaines pathologies vasculaires est également avérée

Dommages à autrui et à la société

La consommation de ces produits psychoactifs est une des principales causes de souffrances sociales, de violence et de délinquance en France. Au-delà des dommages à l'usager lui-même (c'est-à-dire les dommages de santé immédiats, les dommages de santé chroniques et la dépendance), ces produits sont également la cause de la majorité des dommages causés à autrui, des violences, de la délinquance et de la criminalité, mais ces dommages à la société, en particulier ceux liés à la consommation d'alcool, sont peu documentés.

• Dommages sociaux liés à l'alcool

Les infractions et la délinquance directement liées à l'alcool représentent :

- 25 % de toutes les condamnations prononcées en France ;
- 7 5000 ivresses publiques et manifestes (IPM);
- 372 000 contrôles à alcoolémies positives en 2009 ;
- 290 300 infractions de sécurité routière liées à l'alcool ont été constatées en 2011.

Les violences aux personnes et les délits indirectement liés à l'alcool représentent :

- 40 % des violences familiales et/ou conjugales soit environ 400 000 personnes chaque année; chez les femmes la moitié des violences familiales ou conjugales sont en lien avec l'alcool;
 - 25 % des faits de maltraitance à enfants ;
- 30 % des viols et agressions sexuelles soit environ 50 000 personnes chaque année ;
- 30 % des faits de violence générale soit environ 200 000 personnes chaque année.

• Dommages sociaux liés aux drogues

Ce marché représenterait entre 746 et 832 millions d'euros (pour un marché national estimé à deux milliards d'euros), soit entre 186 et 208 tonnes vendues

Le trafic de cannabis, qui représente les trois quart du revenu du trafic de drogues, s'est « gangstérisé », en lien avec la grande délinquance, de plus en plus violent et de plus en plus lourdement armé. Il organise la vie d'un certain nombre de « cités » et altère gravement et durablement le modèle républicain.

Si le cannabis est source de dommages sanitaires de gravité moyenne, il est en revanche à l'origine de dommages sociaux absolument majeurs.

Nous devons être conscients que nous avons à faire face à de véritables « épidémies » industrielles (qu'il s'agisse d'industries légales ou illégales). Les épidémies industrielles ont largement dépassé dans les pays riches, en termes de mortalité et de dommages, les épidémies infectieuses.

La régulation de leur consommation et la réduction des dommages que ces consommations entraînent doivent donc constituer une des priorités nationales et internationales en termes de santé et de sécurité publiques.

Dangerosité et gravité des dommages des différents produits (voir Chapitre 20)

La discordance est majeure entre la dangerosité des produits telle qu'évaluée par les experts scientifiques, et les représentations de dangerosité de ceux-ci par la population générale.

Les experts nationaux et internationaux s'accordent sur les éléments suivants :

- l'alcool est le produit le plus dangereux entrainant des dommages sanitaires et sociaux majeurs;
- puis viennent l'héroïne et la cocaïne ;
- puis le tabac, causant surtout des dommages sur la santé ;
- enfin, le cannabis, causant prioritairement des dommages sociétaux.

Les évaluations par la population française des dommages liés aux trois principales drogues illégales (cannabis, cocaïne, héroïne) sont plus élevées que celles des experts, alors que l'alcool est classé au même niveau que le cannabis pour les dommages individuels et même après la cocaïne et le cannabis dans l'évaluation des dommages sociaux, ce qui traduit une particulière méconnaissance par la population des dommages sociaux liés à l'alcool.

Pour être efficace, la politique de lutte contre les dommages des addictions ne doit plus se faire à partir des représentations de la réalité, mais être construite à partir de la réalité.

Coûts de l'alcool, du tabac et des drogues illicites (voir Chapitres 23 et 24)

Le « coût social » de l'alcool et celui du tabac sont presque identiques, 120 milliards d'euros, suivis par les drogues illicites (8,8 milliards d'euros). Le coût social engendré par le tabac peut être rapproché des 13,4 millions de fumeurs, tandis que le coût social de l'alcool est concentré sur 3,8 millions « d'usagers à risque d'alcool ».

Le « coût externe » de l'alcool est 11 % plus élevé que celui du tabac bien que le nombre de décès par le tabac soit plus important que ceux engendrés par l'alcool. La raison tient au fait que l'âge du décès moyen est plus précoce pour l'alcool que pour le tabac (63 vs 71 ans) et le fait que de nombreux décès accidentels engendrés par l'alcool interviennent précocement.

Le coût des drogues pour les finances publiques est élevé. Chaque année, l'État doit payer respectivement pour l'alcool, le tabac et les drogues illicites, 4,9 milliards, 14 milliards et 2,4 milliards d'euros. Ainsi, 33 % du déficit budgétaire français serait constitué par le poids négatif des drogues sur les finances publiques.

Les recettes de taxation (3,5 milliards d'euros pour l'alcool et 10,3 millions d'euros pour le tabac) sont inférieures au «coût des soins » (respectivement 8,5 et 25,9 milliards d'euros). La taxation sur les alcools ne représente que 37 % du coût des soins des maladies engendrées par l'alcool tandis que les taxes sur le tabac sont également insuffisantes à couvrir le coût des soins engendrés par ce dernier et représentent 40 % des recettes de taxation.

Analyse des liens entre les consommations, les dommages et les addictions

L'addiction

Il faut tout d'abord insister sur l'intérêt de la notion d'addiction qui remplace celles d'alcoolisme, de drogue et de toxicomanie.

L'addiction se caractérise par :

- l'impossibilité répétée de contrôler un comportement visant à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne;
- la poursuite de ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives.

Le passage, au début des années 2000, de la notion de toxicomanie et d'alcoolisme à celle d'addiction a profondément changé la façon de penser, le traitement et l'organisation des soins de ces troubles : on est passé d'une conception qui mettait en avant le produit, à une conception qui met en avant le comportement de consommation et le contexte dans lequel il se déroule.

Tout consommateur n'est évidemment pas *addict* [82]

• La consommation de ces produits commence d'abord par du plaisir.

La consommation de chacun des produits (ou comportements) susceptibles d'entraîner une addiction donne d'abord du plaisir : leurs consommations entraînent plaisirs et sensations, intégrant l'intensité du plaisir obtenu par la consommation du produit et l'importance des sensations, intenses ou inhabituelles.

Mais la consommation du produit permet aussi le soulagement de tensions et de souffrances personnelles, notamment émotionnelles ou relationnelles.

Enfin, la consommation du produit renforce le sentiment d'appartenance à un groupe, et contribue à se reconnaître dans l'identité d'un groupe : on consomme comme son groupe social et le produit est souvent le symbole de ce groupe.

Il est donc nécessaire de tenir compte de ces dimensions de plaisir pour comprendre, écouter, soigner, accompagner et même réglementer.

• Mais il peut y avoir, pour certains, une évolution progressive vers la dépendance.

Pour le public mal informé, tout consommateur de drogues illicites est un « toxicomane », sous-entendant ainsi qu'il est dépendant. Or de nombreux usagers de drogues licites ou illicites ne sont pas dépendants : si la plupart des consommateurs d'héroïne (comme d'ailleurs les fumeurs de tabac) sont dépendants, ce n'est pas le cas des usagers de cannabis (le pourcentage d'usagers dépendants du cannabis est à peu près le même que celui des consommateurs dépendants de l'alcool (moins de 5 % des consommateurs actuels d'alcool).

Aussi, un grand nombre de consommateurs ne se considèrent pas comme malades (à juste titre pour nombre d'entre eux) : la consommation du produit (licite ou illicite) fait partie de leur vie, voire est un élément identitaire difficile à abandonner.

Il est important de modifier ces représentations en « tout ou rien ». La notion d'addiction, son installation progressive et sa gravité très variable permettent de les nuancer et de mieux en saisir la complexité.

Tous les dommages des consommations ne sont pas liés à l'addiction 1821

Il y a longtemps eu une confusion entre la dépendance et ses dommages. Médicalement et socialement, il y avait, par exemple, une assimilation des dommages liés à l'alcool à l'alcoolisme. Or, les dommages liés à la consommation d'un produit peuvent se produire avant la dépendance à ce produit, notamment les dommages aigus.

Toutefois, les dommages sont majoritairement liés aux pratiques à risque, et ce d'autant plus que les prises de risque sont répétées. Et parallèlement, l'addiction – la dépendance – s'installe du fait de la répétition des usages à risque.

Pour des raisons pédagogiques – pour faire prendre conscience de la continuité dans la gravité des conduites et des dommages – nous nous permettons donc d'intégrer les pratiques à risque et leurs dommages dans le champ de l'addiction; la prévention de ces conduites à risque diminuera à la fois les addictions et les dommages qui y sont liés.

Ainsi, par exemple, la mortalité routière liée à l'alcool n'est le fait de sujets dépendants que dans le tiers des cas, mais la mortalité restante est liée aux consommations à risque et à l'abus.

Évolution des concepts et des définitions

On sait qu'en médecine comme en science ou même dans la vie quotidienne, le fait de définir et de nommer quelque chose lui permet d'exister. Aussi, sur le plan médical, la définition, la description et la nomination d'une pathologie permettent de la reconnaître, puis d'établir les moyens de la traiter.

C'est ce travail de dénomination qui permet de découper la clinique, puis de mieux la comprendre, d'où l'importance du travail effectué ces dernières années pour définir l'addiction, ainsi que les différents niveaux de gravité selon le DSM-5, (à l'époque du DSM-IV, il s'agissait

de l'usage nocif et de la dépendance), les liens que ces entités entretiennent entre elles.

Le concept d'addiction a permis non seulement de mieux affiner la clinique des dépendances aux produits, mais également de s'intéresser aux états précoces de l'addiction (les usages à risque et l'usage nocif pour les substances). Il a permis aussi de mieux comprendre les addictions comportementales et donc d'éclairer des mécanismes fondamentaux de gestion du plaisir et des émotions et du contrôle des comportements

Pourquoi parler d'addictions?

Le concept de pratiques addictives

Les pratiques addictives [83] — pour être plus précis, il faudrait dire « les pratiques de consommation susceptibles d'induire une addiction » — incluent la totalité des conduites addictives, la totalité des comportements de consommation : cela signifie que la notion d'usage doit être incluse dans la réflexion ; c'est ce qui permet de se dégager du point de vue essentiellement médical qui centrait l'approche antérieure. L'utilisation d'un concept fédérateur était absolument indispensable pour dépasser la fragmentation qui était la règle jusqu'à la fin des années 1990 — alcoolisme, tabagisme, toxicomanie — et la réduction à l'approche exclusive par les produits qui a eu des conséquences organisationnelles dommageables :

- construction des dispositifs spécialisés séparant alcoolisme et toxicomanie;
- exclusion des dispositifs spécialisés alcool/toxicomanie du régime général;
 - centrage exclusif sur le comportement de dépendance.

Précisons les raisons qui mènent au concept de pratiques addictives. Celles-ci sont épistémologiques (s'appuyant sur la sociologie des consommations et sur l'histoire des réponses sanitaires aux maladies qui en sont la conséquence) et cliniques, prenant en compte les apports de l'épidémiologie, de la neurobiologie et de la psychopathologie.

Les acteurs du monde scientifique ou médical n'utilisent plus les termes de « toxicomanie » et « drogue » (ou alors ils précisent « drogues licites » ou « drogues illicites »). Ces termes correspondent en effet à des représentations sociales regroupant sous un même vocable l'usage de tous les produits illicites. Si ces notions avaient un sens dans les années 1970 durant lesquelles « drogues », « toxicomanie » et « héroïne » se confondaient, elles sont actuellement contre-productives, ne permettant pas de prendre en compte les très importantes différences entre les produits illicites, tant en termes de dangerosité que de potentiel addictif, et en amenant à occulter ou à sous-évaluer la dangerosité des produits licites (en particulier celle de l'alcool qui est de loin le produit qui entraîne le plus de dommages et de souffrances individuelles et sociales et celle du tabac qui entraîne le plus de mortalité et de morbidité).

Le rassemblement sous le terme de « pratiques addictives » a permis un abord commun, plus objectif et comparatif, des troubles liés à l'abus et à la dépendance aux différentes substances psychoactives. L'intégration dans les pratiques addictives de celles liées au tabac, à l'alcool ou aux médicaments psychotropes permet de comparer, le plus objectivement possible, leurs effets, les pathologies induites, leurs conséquences et leurs coûts, à ceux des différentes toxicomanies « illicites ». Cela permet aussi de sortir du carcan rigide de la loi de 1970 qui globalise les différents produits illicites et assimile les différents types de consommateurs à des délinquants, ou à des malades.

Le concept de pratiques addictives permet également de sortir du piège des vocables commodes, mais stigmatisant : « alcoolisme », « toxicomanie ». Tout utilisateur d'alcool ou de stupéfiant, même chronique, ne présente pas un comportement addictif si l'on ne retrouve pas cette avi-

dité, cette répétition et cette impossibilité à lutter contre la dépendance. Ce qui signe l'addiction, ce n'est pas le produit en lui-même mais l'utilisation qu'en fait le sujet. La sage distinction entre usage simple, usage à risques et addiction plus ou moins grave, (incluant les notions plus anciennes d'abus et dépendance) doit être maintenue. Le repérage de ces catégories nécessitant des actions très différentes est rendu impossible par l'emploi des termes globalisants d'alcoolisme ou de toxicomanie.

De l'usage à l'addiction

L'usage ne saurait être considéré comme pathologique, puisqu'il n'entraîne pas de dommage. Néanmoins, il faut savoir que certaines formes d'usages comportent des risques.

USAGES À RISQUE • Dans certaines circonstances ou situations, une consommation apparemment socialement réglée est susceptible d'entraîner des dommages. Il est important de préciser les caractéristiques de ces usages à risque qui font le lit de l'abus et de la dépendance.

On peut regrouper ces usages à risque en deux catégories :

- le risque situationnel (conduite d'automobiles, de motos, de scooters, de machines, et également la grossesse);
- le risque quantitatif ou consommation au-delà de certaines quantités (telles que définies par exemple par l'OMS pour l'alcool), c'est-à-dire la consommation régulièrement excessive de substances psychoactives.

RAPPORTS ENTRE LES RISQUES DE L'USAGE ET L'ADDIC-TION • L'addiction se caractérise par la concrétisation des dommages liés à la prise de risques et la poursuite du comportement malgré l'existence des dommages. Sur le plan pratique, cela nous amènera à préciser, outre les nécessaires attitudes de prise en charge de l'addiction, les attitudes d'information à avoir vis-à-vis des consommateurs en ce qui concerne leur prise de risques. En effet, c'est sans aucun doute aux professionnels de santé qu'il appartiendra de plus en plus de faire le lien entre risque statistique pour la santé publique et risque individuel.

APPROCHE ADDICTOLOGIQUE • Plus complexe et plus subtile, elle relativise la part et les effets du produit pour s'intéresser à l'installation et la pérennisation du comportement pathologique chez les individus. Elle prend en considération les facteurs de vulnérabilité et permet ainsi de mieux penser, et donc de traiter le début des troubles et les polyconsommations. Elle fait également la place aux addictions comportementales et à la plus emblématique d'entre elle : le jeu pathologique.

Cette notion d'addiction est désormais intégrée par les différentes nosographies internationales, en particulier dans le DSM-5 (référence pour la classification des maladies mentales) [4]. Après avoir été catégorielle (usage, usage nocif et dépendance dans la classification précédente DSM-IV) elle est désormais dimensionnelle : l'addiction est plus ou moins sévère et l'évolution est progressive entre les usages sociaux et l'entrée dans l'addiction proprement dite.

Le changement de concept et de dénomination est nécessaire afin que notre société puisse mettre en place une politique moins idéologique et plus scientifique fondée sur des preuves (*evidence-based medicine*) plus pragmatique et surtout plus efficace.

Définitions de l'addiction

Un peu d'histoire

Le terme d'addiction trouve ses origines dans le droit romain ancien et reste utilisé dans ce même contexte juridique jusqu'au Moyen Âge en Europe occidentale. L'addiction correspondait à un arrêt du juge donnant « au plaignant le droit de disposer à son profit de la personne même d'un débiteur défaillant » : il s'agissait donc d'une véritable contrainte par corps. C'est dans les pays anglo-saxons que le terme d'addiction apparaît

initialement en psychiatrie, désignant les toxicomanes. De son usage initial, son utilisation va progressivement s'étendre à d'autres catégories cliniques qui, pour certaines, présentent des similitudes, notamment au niveau comportemental [76, 77]. Dans son sens le plus couramment employé, il recouvre les comportements d'utilisation pathologique de substances telles que les drogues, les médicaments et l'alcool.

Goodman [33] avait déjà proposé en 1990 une définition opératoire dans une forme calquée sur celle utilisée pour le diagnostic des troubles mentaux dans le DSM-IV.

Définitions du DSM-IV : « substance use disorders »

DÉFINITION DE L'ABUS/USAGE NOCIF • L'abus, défini par le DSM-IV [4] (ou l'usage nocif de la CIM-10 [75]), de substances psychoactives posent un réel problème conceptuel et de positionnement : il est difficile de parler de maladies, alors que cet état est réversible, en grande partie sous l'effet de la volonté du consommateur, et qu'il ne se différencie que progressivement de la consommation d'usage. Toutefois, l'existence des complications somatiques ou psychiatriques et des dommages sociaux, familiaux ou juridiques induits justifie de parler de « troubles liés à la consommation de... » (en anglais : substances use disorders) et de proposer une véritable réponse sanitaire d'aide à la gestion de ces comportements nocifs.

L'intérêt majeur de cette définition a justement été de faire reconnaître qu'il y avait un problème, un « trouble », et de faire admettre que cette modalité de comportement de consommation (qui entraînait des dommages physiques, psychiques et sociaux, alors même que le sujet n'était pas encore dépendant) devait être considérée et traitée comme une entité pathologique. Il s'agit-là d'un changement conceptuel majeur qui permet de faire basculer ces conduites de consommation nocives du champ de la prévention à celui de la pathologie et d'instaurer une légitimité médicale à traiter : l'acte médical s'appuie alors sur une nécessité de soins, et non plus sur de vagues considérations préventives, toujours plus ou moins suspectes d'a priori moraux. La reconnaissance par le corps médical de l'existence d'une consommation nocive a rendu plus difficile le déni, individuel et collectif, dans la mesure où il existe des données objectives et un consensus scientifique. L'enjeu était donc de taille.

Dépendance

Rappelons que Fouquet avait énoncé, à propos de l'alcoolisme, une image condensée qui représente très clairement la dépendance et peut

s'appliquer aux autres consommations de substances psychoactives : « l'impossibilité de s'abstenir de consommer ». Il est habituel de distinguer :

- la dépendance psychique définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit (le sevrage « psychique »). Cette dépendance psychique a pour traduction principale le *craving* ou recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable que l'on pourrait traduire familièrement par « je crève d'envie » ;
- la dépendance physique définie par un besoin irrépressible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée). Cette dépendance physique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic.

Le concept d'addiction s'est également précisé cliniquement : le DSM-IV séparait deux catégories : l'abus (en 4 items) et la dépendance (en 7 items). L'intérêt de la notion d'abus fut de reconnaître un état pathologique antérieur à la dépendance et la nécessité et la légitimité d'actions précoces.

Définitions du DSM-5

Le DSM-5 a apporté une approche dimensionnelle (le sujet présente une addiction plus ou moins grave, selon le nombre de symptômes présentés dans une liste de 11 items regroupant l'abus et la dépendance).

Cette évolution du concept d'addiction a des conséquences sur les prises en charge addictologiques.

Cette nouvelle approche, dimensionnelle, permet de justifier l'utilité d'interventions et de programmes de soins gradués, allant de la simple intervention brève à la prise en charge globale médico-psychosociale. Elle justifie également les stratégies thérapeutiques allant de la simple réduction de consommation à l'abstinence. Mais il y a une constante qui persiste dans la compréhension des addictions : la nécessité d'une approche bio-psychosociale.

Comparaison entre les définitions du DSM-IV et du DSM-5

L'évolution de la conception des addictions se trouve bien résumée dans les figures 1-1 et 1-2.

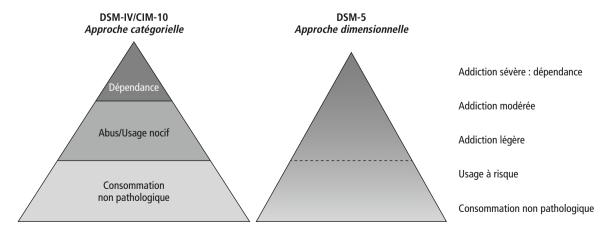


Figure 1-1 Passage d'une classification en catégories d'usage (abus DSM-IV/usage nocif CIM-10 et dépendance/DSM-IV et CIM-10) à une classification par gravité progressive correspondant à une addiction allant de modérée à sévère.

Critères diagnostiques		DSM-IV		DSM-5	
		Abus (présence d'au moins 1 critère)	Dépendance (présence d'au moins 3 critère)	Troubles de l'usage (présence : – 2/3 critères : trouble léger ; – 4/5 crtières : trouble modéré ; – 6 critères ou plus : trouble sévère)	
1	Consommation prolongée plus importante que prévu			Х	Х
2	Désir persistant et efforts infructeux pour réduire ou arrêter la consommation			Х	Х
3	Temps considérable consacré à chercher la substance, à la consommer, à en boire ou à se remettre de ses effets			Х	х
4	Craving ou fort désir de consommation	NOUVEAU			Х
5	Problèmes sociaux/interpersonnels liés à la consommation		Х		Х
6	Consommation malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par ses effets		Х		х
7	Nombreuses activités, familiales, sociales, professionnelles ou de loisirs, abandonnées ou réduites à cause de la consommation			Х	х
8	Consommation dans des situations à risques (conduite de voiture ou manipulation de machines)		Х		х
9	Consommation poursuivie malgré la connaissance des problèmes physiques ou physiologiques persistants et récurrents			Х	х
10	Tolérance, définie par l'un des symtômes suivants : a. besoin d'une quantité notablement plus forte pour atteindre l'intoxication (ivresse) ou l'effet désiré b. un effet notablement diminué pour une quantité inchangée			Х	Х
11	Syndrome de sevrage			Х	Х
_	Problèmes légaux liés à la consommation		Х		-

Léger: 2/3 Modéré: 4/5 Sévère: 6 et plus

Figure 1-2 Présentation des différents critères diagnostiques de l'abus et de la dépendance regroupés en une seule catégorie « le trouble de l'usage » ou « l'addiction », avec des degrés progressifs de sévérité.

On note la disparition du critère concernant les problèmes légaux liés à la consommation car il était trop dépendant du contexte légal variable selon les pays et les produits ; et l'apparition du « craving » : besoin compulsif de consommer, qui traduit, de façon impérieuse, l'installation de la dépendance et entraîne souvent la perte de contrôle. Ces éléments seront détaillés dans le chapitre 6.

Comparaison entre les définitions de la classification internationales des maladies (CIM) et celles du DSM

La CIM, établie par l'OMS, propose des définitions de troubles de l'usage de substances assez proches de celles du DSM.

La CIM-10, définissaient l'usage nocif (« *harmful use* » assez proche de « *abuse* » du DSM-IV) et la dépendance (très proche de « *dependence* » du DSM-IV).

Il est vraisemblable que la CIM-11, encore en cours de discussion, sera proche du DSM-5 mais qu'elle conservera plus clairement la notion de dépendance tout en intégrant l'intérêt d'une évaluation « dimensionnelle » de celle-ci.

En pratique

En résumé, et pour être le plus clair possible, l'addiction se caractérise par :

- l'impossibilité répétée de contrôler un comportement ;

 la poursuite d'un comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives.

Ce comportement vise à produire du plaisir ou à écarter une sensation de malaise interne.

De façon pragmatique, pour faciliter les actions de santé publique, nous incluons dans la définition « sociale » de l'addiction : les usages à risque et l'addiction, plus ou moins sévère, et intégrant la dépendance. Cela n'empêche pas, sur un plan plus physiopathologique et clinique, d'essayer de décrypter ce qui fait le cœur du comportement addictif et qui conduit à la dépendance.

Addiction(s) sans droque

(voir Partie « Autres addictions »)

Nous serons également amenés à évoquer les addictions sans drogue, telles que l'anorexie-boulimie, l'addiction sexuelle, l'addiction au sport, l'addiction au travail, le jeu pathologique ou les achats compulsifs. Les similitudes comportementales avec les addictions aux substances psychoactives que l'on peut observer dans ces addictions sans drogue s'expliquent vraisemblablement par des mécanismes neurobiologiques et psychologiques similaires ou proches, mettant en jeu les fonctions du plaisir, de l'évitement de la souffrance, de la dépendance et de la gestion des sensations et des émotions. L'analyse de ces similitudes s'avère extrêmement féconde sur le plan de la recherche psychopathologique ou neurobiologique.

Mieux comprendre les facteurs de risque, de vulnérabilité et de gravité

Nous avons beaucoup progressé ces dernières années sur la connaissance des facteurs de risque, ce qui permet d'avoir désormais des stratégies de prévention, de réduction des risques et de soins beaucoup mieux adaptées aux vulnérabilités individuelles et au contexte environnemental.

L'addiction est la résultante de l'interaction entre plusieurs facteurs [83]

Il s'agit:

- des facteurs de risque liés aux produits (P) ;
- des facteurs individuels de vulnérabilité (I) ;
- des facteurs de risque environnementaux (E) ;

que l'on peut résumer avec la formule : addiction = P.I.E. [80] (Figure 1-3).

L'installation d'une addiction dépend, outre les facteurs propres liés au produit, des facteurs de risque individuels et environnementaux. La bonne connaissance de ces facteurs de risque est absolument capitale. Elle permet des actions de prévention ciblées sur ces individus ou ces contextes de vulnérabilité, grâce à la mise en place d'un soutien psychosocial adapté et précoce.

Le repérage de ces éléments individuels ou environnementaux constitue également un élément diagnostique et pronostique de toute première importance. L'existence de ces facteurs, lorsqu'elle est conjointe à la consommation de produits psychotropes, laisse fortement présager l'installation d'un usage nocif, puis d'une dépendance. En effet, ces facteurs sont à la fois des facteurs de risque d'usage nocif, mais également des indicateurs de gravité lorsque la consommation nocive est installée: les travaux cliniques et épidémiologiques les retrouvent, aussi bien comme facteurs de risque des addictions, que comme indicateurs de gravité de ces conduites.

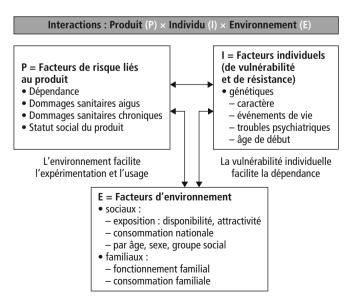


Figure 1-3 Les interactions des facteurs à l'origine de l'addiction.

Facteurs de risque liés au produit

En ce qui concerne les risques liés au produit nous proposons le schéma simple et didactique proposé par Alain Morel, qui classe dans un cube les différentes substances, selon leur potentiel toxique, leur potentiel de modification psychique et leur potentiel addictif [69] (Figure 1-4).

- « Le profil pharmacologique de dangerosité, commun à toutes les substances psychoactives, permet d'en caractériser les effets potentiellement défavorables à la santé selon trois axes :
- le potentiel toxique, c'est-à-dire la capacité à provoquer des atteintes physiologiques ;
- le potentiel de modification psychique, c'est-à-dire la faculté de perturber les perceptions, les cognitions, l'humeur, la motivation, etc. ;
- le potentiel addictif, c'est-à-dire la capacité à créer une dépendance qui dépend de l'impact de la substance sur le système intracérébral de récompense.

Cette représentation dans un cube en trois axes permet d'y placer chaque substance en fonction de ses niveaux de dangerosité propre. Par exemple, le tabac et l'héroïne sont à des niveaux très élevés sur l'axe du potentiel addictif, mais l'héroïne est très haut sur l'échelle de l'action psycho-modificatrice et très bas sur le potentiel de toxicité somatique alors que le tabac est en position inverse, car peu psycho-modificateur, mais fortement somatotoxique.

De ces trois axes de dangerosité pharmacologique découlent trois types de complications :

- les complications somatiques ;
- les complications psychopathologiques ;
- la dépendance. »

Facteurs individuels de vulnérabilité

(voir Chapitre 7)

GÉNÉTIQUE (voir Chapitre 8) • L'héritabilité génétique concernant chacune des dépendances aux substances témoigne d'un poids modéré des facteurs génétiques. Les gènes expliqueraient de 40 à 80 % de la variance interindividuelle des addictions aux différentes subs-

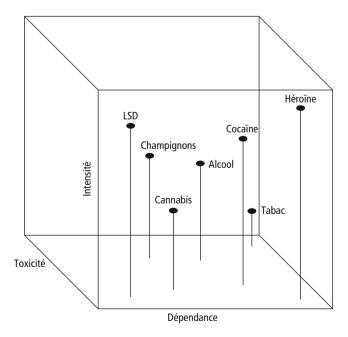


Figure 1-4 Le cube de la dangerosité pharmacologique des drogues.

tances. La part génétique est plus importante dans les formes d'addiction plus intenses, à dépendance plus marquée ou plus persistante.

Ces résultats sont à l'origine d'une modélisation du processus de l'addiction comme relevant d'une étiologie commune, mais d'expressions phénotypiques multiples. Les facteurs génétiques hérités interviendraient alors aux côtés de l'environnement précoce dans un terrain de vulnérabilité aux addictions en général. L'exposition à l'objet, sa rencontre, les conséquences de son usage (interaction entre cet effet et le terrain) seraient alors en cause dans un syndrome prémorbide. Ce dernier pourrait mener, à la faveur de la répétition de cet usage, à un syndrome morbide. La dépendance peut alors recouvrir une expression variable. Cette variabilité concerne la nature de l'objet addictogène (drogues, alcool, tabac, jeu), les caractéristiques cliniques de dépendance (physiologique, psychologique), les conduites associées (impulsivité, conduites délictueuses) et les conséquences somatiques et psychosociales.

Il reste toutefois impossible de désigner un gène qui confèrerait une susceptibilité aux addictions en général. Les facteurs génétiques interviennent en modifiant des niveaux de vulnérabilité et de protection, dans le cadre d'un spectre phénotypique large. La place importante du patrimoine hérité biologiquement s'exprime en interaction avec l'environnement dans des conduites hétérogènes (G x E) et explique une part de l'héritage familial du risque.

ÂGE DE DÉBUT • La précocité traduit à la fois la vulnérabilité génétique et familiale, une fréquente incitation environnementale et entraîne des conséquences délétères décrites sur un cerveau en développement, en particulier dans son système dopaminergique, traduction de la maturation des capacités de gestion du plaisir et de la souffrance, de l'impulsivité et des stratégies de contrôle supérieur [15, 31].

Plus une consommation de substances psychoactives démarre tôt dans la vie, plus le risque d'apparition d'abus et/ou d'installation d'une dépendance est élevé. Cette règle est applicable à toutes les substances (tabac, alcool, médicaments psychotropes, substances illicites), surtout, bien entendu, si l'usage se répète. En effet, d'une part, plus le nombre de consommations est élevé, plus le temps d'exposition aux effets du produit est grand au cours de la vie, et plus le risque de survenue de complications augmente. D'autre part, les comportements qui s'inscrivent durant la préadolescence ou l'adolescence se constituent plus facilement en modes de vie et en habitudes difficiles à modifier par la suite, d'autant qu'un organisme jeune est sur certains plans beaucoup plus sensible à certains effets (et plus résistant à d'autres, ce qui n'est pas forcément une protection).

L'effet psychotrope est d'une façon générale plus nocif chez des sujets en développement, dans la mesure où il intervient sur un système neurobiologique plus fragile et provoque des distorsions dans le rapport du sujet avec son environnement et son entourage. Il serait donc recommandé de réduire autant que possible l'usage des substances à fort effet psychodysleptique avant l'âge adulte (la majorité) et d'être particulièrement attentifs lorsque l'usage intervient avant 16 ans.

CARACTÈRE • Il semble qu'en relation avec les facteurs de personnalité, le tempérament puisse intervenir comme un ensemble d'attitudes, de conduites et de comportements stables dans le temps, dont certains se sont révélés particulièrement prédictifs de la survenue d'un trouble lié à l'utilisation d'alcool et de drogues à l'adolescence [9, 63, 65, 91]. La clinique et l'épidémiologie [79] ont permis de mettre en évidence des caractéristiques de personnalité qui prédisposent aux addictions comportementales ou aux produits. On peut les regrouper en deux grands groupes :

les traits qui traduisent une particulière sensibilité aux effets « plaisirs », renforçants des produits ou des comportements : la recherche de sensations, le faible évitement du danger, la recherche de nouveauté;

- un niveau élevé de recherche de sensations ;
- un niveau élevé de recherche de nouveautés ;
- un faible évitement du danger ;
- un niveau élevé d'activités comportementales associées à de faibles capacités attentionnelles;
- les traits qui traduisent une particulière sensibilité aux effets « apaisants » des produits ou des comportements permettant d'éviter ou de limiter la souffrance : la faible estime de soi, les réactions émotionnelles excessives, les difficultés dans la gestion des relations.
 - un niveau élevé de réactivité émotionnelle ;
 - un retour lent à l'équilibre après un stress ;
 - la faible estime de soi ;
 - l'autodépréciation;
 - la timidité ;
 - les réactions émotionnelles excessives ;
- la difficulté à faire face aux événements et à établir des relations stables et satisfaisantes;
 - les difficultés à résoudre les problèmes interpersonnels.

Cette sensibilité particulière est liée à des caractéristiques génétiques spécifiques, à un environnement précoce déstabilisant et angoissant et/ou à l'interaction entre des gènes de vulnérabilité et un environnement facilitant l'expression de ces gènes. On voit se dessiner les deux modes d'entrée préférentiels dans les addictions : celui de la recherche de sensations et celui de l'évitement de la souffrance et de la mise à distance d'émotions trop pénibles ou angoissantes.

TROUBLES DE LA PERSONNALITÉ • On en rapprochera les éléments psychopathologiques sous-jacents liés à un trouble de la personnalité (antisociale, limite, abandonnique) faciliteront l'accès aux conduites déviantes et à l'abus nocif de substances psychoactives.

À ce titre, Johnston [46] a montré que 40 % d'une population d'adolescents consommateurs abusifs d'alcool ou de drogues avaient comme motivation principale de leur consommation une diminution de l'inquiétude et de la tension psychique. Cela se rapproche du mode de consommation autothérapeutique.

MODALITÉS D'ATTACHEMENT INSÉCURE • On retrouve chez les sujets *addicts* des troubles de l'attachement : les deux tiers d'entre eux ont un attachement insécure (anxieux-évitant, anxieux-ambivalent ou désorganisé). Ces perturbations de l'attachement, traduisant la difficulté à vivre leurs relations de façon apaisée, sont deux fois plus fréquentes que chez les sujets non *addicts* (qui ont majoritairement un attachement sécure : seul un tiers a un attachement insécure). Il y a évidemment des liens très forts entre les troubles du caractère (ou de la personnalité) et les troubles de l'attachement, en rapport avec des relations précoces perturbées et angoissantes, voire traumatisantes [44].

COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES • L'association de troubles psychopathologiques aux conduites addictives, notamment chez les enfants et les adolescents qui présentent un abus à l'alcool et aux drogues, est soulignée par de nombreuses études. Néanmoins, les liens qui les unissent restent complexes (facteurs favorisants, conséquences, simples co-occurrences) [12, 48, 97]. Cette association sera largement détaillée à plusieurs reprises dans la suite de ce traité. Nous nous limiterons donc ici à en tracer les grandes lignes.

L'apparition de ces troubles est d'autant plus importante qu'elle peut renforcer le passage d'une consommation festive à un mode de consommation autothérapeutique ou toxicomaniaque.

La survenue précoce de ces troubles psychiques peut, selon les études, multiplier par deux le risque de développer une addiction. Dans les deux tiers des cas environ, ces troubles précèdent l'apparition de l'abus de substances [7].

Nous préciserons d'abord, en continuité avec les caractéristiques psychologiques décrites plus haut, les troubles de la personnalité et les troubles des conduites : il s'agit, en effet, de l'application d'un diagnostic psychiatrique (selon la terminologie du DSM-IV ou de la CIM-10) à des caractéristiques psychocomportementales.

CONSOMMATION AUTOTHÉRAPEUTIQUE • La consommation autothérapeutique condense les facteurs de vulnérabilité psychologique (personnalité et tempérament) et psychiatrique (anxiété et difficulté de gestion des émotions post-traumatiques) et l'entrée dans l'addiction par la voie de l'évitement de la souffrance.

L'effet anxiolytique ou antidépresseur recherché est en lien avec des facteurs individuels psychopathologiques. La consommation vise à apaiser un état d'angoisse sous-jacent, à réfréner des phobies sociales, à calmer un vécu dépressif, à réduire la sensation de malaise: pour se sentir « cool », pour se « déstresser », ce que l'on retrouve, est-il besoin de le rappeler, dans d'autres couches de population que les jeunes marginaux. La consommation devient régulière et souvent solitaire.

Cette modalité de consommation amène à insister sur l'indicateur de risques que représente l'usage solitaire en dehors des situations ou l'usage est ritualisé, et plus ou moins sous le contrôle d'autrui. Cet usage solitaire inquiétant peut là encore se retrouver avec l'alcool, le cannabis, les tranquillisants, etc.

RECHERCHE D'IVRESSE, CONDUITES D'EXCÈS • La recherche d'ivresse, les conduites d'excès condensent la vulnérabilité génétique, les traits de caractère sociopathiques et l'entrée dans l'addiction par la voie de la recherche de sensation (traduisant la dysrégulation du circuit de plaisir et de récompense).

L'excès se définit à la fois sur le plan quantitatif et qualitatif, il recouvre donc à la fois l'usage à risques, l'usage nocif et la dépendance : la consommation fréquente et/ou en quantités élevées, et l'usage en dehors des conditions « normales » (régulées) de consommation. L'effet recherché est celui d'une anesthésie, d'une « défonce », d'un anéantissement. Les ivresses sont massives et fréquentes [18, 69].

Cette modalité de consommation repose, encore et toujours, la question du statut de l'ivresse. Cela nous amène à différencier la recherche d'euphorie, festive et conviviale de la conduite d'excès, de la recherche d'ivresse massive, d'abrutissement, d'anéantissement que nous sommes amenés à considérer médicalement comme une modalité de consommation à risques ou inquiétante. Cette analyse concerne évidemment aussi bien l'ivresse alcoolique, que l'ivresse cannabique ou la « défonce » à la cocaïne ou aux médicaments psychotropes, par exemple.

POLYCONSOMMATION • La polyconsommation traduit, en général, la vulnérabilité génétique et la recherche de sensation. Les polyconsommations et les associations de produits sont un facteur d'aggravation du risque d'intoxication pour toutes les substances psychoactives, mais pour certaines plus que d'autres. Cela s'observe à double titre : d'une part, sur le plan pharmacobiologique, il existe des interactions particulièrement dangereuses ; d'autre part, sur le plan psychosocial, il existe des synergies qui renforcent le risque d'ancrer certaines conduites sociales et de surdéterminer un centrage de l'existence sur l'usage de substances.

Retentissement des événements de vie sur le fonctionnement psychique

Les événements de vie font le lien entre des facteurs liés à l'environnement et une vulnérabilité du fonctionnement psychique. Il est intéressant de relier les notions cliniques et épidémiologiques qui affirment le rôle des événements traumatisants dans la vulnérabilité addictive (ce qui est également clairement montré chez l'animal) et les notions neurobiologiques qui insistent sur la dysrégulation de l'axe corticotrope dans les pathologies addictives. Enfin, il convient de rappeler que les événements traumatisants familiaux, psychiques, sexuels, physiques, notamment répétés, participent à l'organisation des personnalités limites [30, 60] et que les perturbations des relations précoces induisent les différents types d'attachement insécures.

Facteurs liés à l'environnement

Les facteurs socioculturels interviennent dans les régulations des consommations et l'exposition au produit (facteur E). Ces facteurs influent sur les attentes des individus envers les produits, les modes de consommation, l'expression des conduites addictives, leur pérennisation et les réactions sociales vis-à-vis de ces conduites. On sait, par ailleurs, que plus les facteurs d'exposition sont élevés (ce qui est, par exemple, le cas de l'alcool en France), moins il est nécessaire d'avoir une forte vulnérabilité (ce qui explique, par exemple, les « alcoolismes d'entraînement »). À l'inverse, lorsque l'exposition est faible (pour l'héroïne, par exemple), on retrouvera d'importants facteurs de vulnérabilité. Toutefois, certaines microcultures présentent une exposition plus importante à l'héroïne. De même, lorsque les risques liés aux produits sont importants, les paramètres sociaux et personnels passent au second plan.

La dimension culturelle des usages de substances psychoactives est donc capitale à prendre en compte à la fois pour en saisir le sens et pour en comprendre une bonne part des mécanismes.

Il existe plusieurs types de facteurs environnementaux.

FACTEURS CULTURELS ET SOCIAUX • Entendons l'exposition à un produit dans une société ou une microsociété donnée. Ce facteur d'exposition peut s'évaluer à partir des quantités consommées d'un produit donné dans une société donnée, par exemple en France. Ces données peuvent être affinées par âge, sexe, groupe social, etc. [18, 91].

FACTEURS FAMILIAUX • Ils concernent la consommation du produit (habitudes de consommation ou non-consommation, acceptation ou rejet, interdits religieux, etc.) et le fonctionnement familial (conflits, événements vitaux, etc.) [9].

RÔLE DES PAIRS • Dans ces éléments liés à l'environnement, nous inclurons également le rôle des pairs (des copains) [43]. Il est incontestable que le groupe des pairs, soit par l'usage au sein du groupe, soit par la grande tolérance du groupe aux substances, joue un rôle majeur dans l'initiation à la consommation d'alcool et de drogue à l'adolescence, complétée, par la suite, par un rôle renforçateur dans le choix du groupe de pairs dans lequel circulent des substances.

Certains auteurs soulignent l'absence de supervision parentale comme directement responsable de la consommation de substances à travers son impact sur la composition du groupe de pairs, groupe dont l'influence s'exercerait selon un double processus, d'une part, de modelage et, d'autre part, de coercition, où le refus de consommer provoque la désapprobation et le rejet.

Si la pression des pairs est un facteur d'abus de substances, il est aussi un possible facteur d'abstinence. Il y aurait une relation directe entre une pression croisée des pairs et un usage de drogue, ce qui ferait que plus l'acceptation de drogue est basse, moins fréquent serait son usage; plus le risque perçu est important, plus l'usage de drogue est bas.

En revanche, les adolescents qui prennent des substances sous l'influence de la pression du groupe de pairs, en l'absence de dysfonctionnement psychopathologique, se révèlent plus capables de stopper l'usage de drogue.

On peut donc penser que l'image ou la représentation qu'ont les jeunes sur l'usage de drogue, plus que l'usage actuel des pairs, a une influence importante sur la consommation de produits, comme on peut le voir pour le tabac ou le cannabis. Cette réflexion permet d'éviter de faire du concept de « pression du groupe de pairs » le seul responsable ou l'événement étiologique dans l'usage nocif de substances psychoactives à l'adolescence, et de moduler l'impact sur les consommations des représentations des individus (et de leur entourage) qui ont beaucoup changé depuis vingt ans, notamment pour le cannabis [38, 88].

Poids de ces différents facteurs

Selon les auteurs, selon leur point de vue et leurs méthodologies expérimentales, l'accent est mis plutôt sur l'un ou l'autre de ces facteurs. Selon les auteurs un rôle majeur est ainsi accordé aux facteurs génétiques [17], aux facteurs environnementaux [6], aux facteurs développementaux [21] ou aux interactions gènes/environnement [14].

Interactions produit-individu : la métaphore de l'ornière

Cette métaphore, qui nous paraît très illustrative, a été développée par Zullino [102]. Elle compare l'effet des drogues sur un individu aux passages répétés d'un véhicule sur une route. Elle rapproche la vulnérabilité individuelle de la résistance du sol, la fréquence des consommations de la fréquence des passages et la puissance addictive du produit au poids du véhicule.

La fréquence des consommations et la puissance addictive du produit expliquent l'importance des « traces » synaptiques, de même que la fréquence des passages et le poids des véhicules expliquent la profondeur des traces sur le chemin.

Mais on comprend aussi aisément que plus le sol est meublé, plus les traces de passage finiront rapidement par entraîner des ornières qui deviendront le seul unique passage possible (comme la prise de produit devient le seul et unique but motivationnel, la seule façon d'éviter la souffrance). Toutefois, même sur un sol résistant (ou un individu peu vulnérable), la répétition des passages de véhicules lourds finit par creuser des traces : on en rapprochera l'alcoolisme d'entraînement (ou type II de Babor) correspondant à une surconsommation longue et régulière qui finira néanmoins par installer la dépendance.

Mécanismes neurobiologiques de l'addiction

Rappelons que la revue *Science*, la plus prestigieuse des revues scientifiques, titrait déjà en 1997 *Addiction is brain disease*: « l'addiction est une maladie du cerveau ». Position un peu extrême, voire provocatrice pour qui connaît la complexité des interactions entre le produit, le sujet et l'environnement. Nous y reviendrons. Mais elle a l'avantage considérable de mettre à distance les représentations morales qui viennent en permanence interférer lorsqu'on réfléchit sur ces questions. Cette notion, qui a été maintes fois reprise depuis dans de nombreux éditoriaux de revues médicales, offre l'énorme avantage d'insister sur le fait que lorsqu'on est *addict*, le cerveau ne fonctionne pas selon la norme.

Les caractéristiques du fonctionnement du sujet *addict* sont désormais bien décrites. La neuropsychologie, la neurobiologie et l'imagerie permettent de mettre en évidence le fait que le cerveau *addict* ne fonctionne pas selon la norme. Il ne s'agit pas là simplement d'une question de volonté, mais bien d'une altération des mécanismes cérébraux qui explique la difficulté que les personnes concernées ont à contrôler leurs

comportements de consommation, ainsi que les difficultés que nous avons à les traiter : leurs mécanismes de régulations intimes, neurobiologiques sont clairement réorganisés de façon pathologique, et les mécanismes altérés sont des mécanismes vitaux primordiaux : ceux de la gestion du plaisir et de la souffrance, et ceux de la gestion des émotions.

En effet, les altérations neurobiologiques qui sous-tendent les comportements addictifs empruntent le circuit du plaisir et de gestion des émotions. Elles se situent principalement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique et sur le circuit des apprentissages, des habitudes.

De l'usage à l'addiction

L'addiction a les caractéristiques d'une pathologie chronique, d'installation progressive, avec une évolution émaillée de rechutes, et dont la survenue est déterminée par des facteurs de vulnérabilité.

Dans le processus addictif, les modifications progressives du comportement de consommation s'inscrivent dans une temporalité : une initialisation à travers l'impact hédonique positif (récompense, liking), puis la poursuite des comportements via les automatismes (apprentissage, conditionnement, learning) et les conséquences émotionnelles négatives plus que par la recherche vaine de l'effet initial (saillance incitative, wanting) puis enfin la perte de contrôle de la consommation.

La consommation vise à compenser, d'emblée ou dans un second temps, un défaut d'adaptation à l'environnement, souvent dans la relation à l'autre, pouvant constituer une réponse à un trouble de l'attachement. En effet, en se répétant, le trouble comportemental s'automatise, devenant envahissant au détriment des autres activités, avec une perte de flexibilité cognitive qui limite les capacités à changer de répertoire comportemental, d'autant plus qu'il s'y associe une appréciation altérée de la gravité du trouble en raison des difficultés d'introspection, constituant ainsi une pathologie de l'apprentissage, de l'adaptation et de la motivation (*voir* Chapitre 4).

On peut donc considérer schématiquement, avec P. V. Piazza (*voir* Chapitre 3), que ce processus se déroule en trois étapes.

- La première étape est une phase non pathologique de prise de drogue où l'individu fait un usage récréatif et sporadique de la drogue. Cette phase correspond au moment où la prise de produit est, pour l'individu, une activité récréative parmi d'autres. La consommation n'occupe qu'une faible part de son répertoire comportemental. Ceci peut être considéré comme un comportement « normal » qui existe dans une large proportion de la population humaine, et ce qu'ils s'agissent des drogues légales ou illégales.
- La seconde étape, l'usage intensif, soutenu et en augmentation commence par une augmentation de la fréquence, de la quantité de drogue consommée, ainsi que de la motivation pour cette dernière. La prise de drogue s'intensifie et devient soutenue. De plus, des problèmes liés à l'usage apparaissent mais ne sont pas suffisamment importants pour toujours susciter des tentatives d'abstinence. Cette seconde étape est la première phase pathologique modérée, au cours de laquelle l'individu consomme trop de drogue, mais son comportement reste organisé et il est généralement bien intégré dans la société. On peut considérer que cette étape correspond à ce qu'était l'abus/usage nocif dans la CIM-10 et le DSM-IV devenu une addiction légère ou modérée dans le DSM-5.

Tous les patients ayant un usage intensif n'évolueront pas vers la dépendance comme viennent le confirmer diverses études de suivi. Pour les patients qui deviendront dépendants, il convient de s'interroger sur les conditions de l'installation de cette dépendance : il existe,

pour les sujets qui deviendront dépendants une installation progressive et de plus en plus impérieuse de la dépendance psychique, du *craving*. Il y a donc bien une zone de transition (ou de passage progressif) et donc d'imprécision entre usage nocif et dépendance.

Il paraît alors plus heuristique d'essayer de mettre en évidence, parmi les sujets ayant un usage nocif, ceux qui sont à fort risque d'une évolution vers un usage avec dépendance [66, 72].

Ce risque, pour les sujets présentant cet usage excessif et répété, d'avoir cette évolution défavorable n'est pas identique. Plusieurs facteurs de risque d'installation d'une dépendance ont pu être identifiés et déjà décrits précédemment.

De façon schématique, on pourrait ainsi considérer qu'il existe, à cette phase, deux grands sous-groupes de patients :

- un premier sous-groupe dans lequel on retrouve tout ou une partie des facteurs de risque d'évolution vers la dépendance; dans ce sous-groupe, la consommation intensive et répétée correspond à une phase préliminaire, souvent courte, de la dépendance qui en constitue l'évolution logique;
- un second sous-groupe dans lequel les facteurs de vulnérabilité à la dépendance sont peu nombreux ; mais, à l'inverse, les facteurs d'environnement, d'entraînement sont présents. Dans ce sous-groupe, le retour à une consommation contrôlée est beaucoup plus fréquent, notamment lorsque la pression à la consommation décroît (avancée en âge, installation en couple...) ou qu'une démarche de soin est entreprise (une plus grande efficience des interventions brèves dans ce sous-groupe est vraisemblable).
- La troisième et dernière étape de ce processus amène à début de l'état pathologique le plus grave. Dans ce cas, l'individu perd largement le contrôle de sa consommation de drogue et devient dépendant (ou présentant pleinement une addiction sévère pour le DSM-5). Lors de cette phase, la prise de produit devient l'activité principale de l'individu, envahissant la quasi-totalité de l'espace normalement occupé par d'autres composantes de son répertoire comportemental. La dégradation de sa vie sociale devient alors inévitable et les rechutes, même après une période d'abstinence prolongée, deviennent malheureusement la règle.

La consommation répétée entraîne des modifications cérébrales fonctionnelles et structurelles de plusieurs neurocircuits, dont ceux de la récompense mais surtout ceux impliqués dans la gestion des émotions, de l'humeur, de la motivation et des apprentissages pouvant affecter les habitudes comportementales et les capacités d'adaptation. Petit à petit, ces modifications changent les propriétés motivationnelles des produits : s'ils ont été pris initialement par plaisir, ils le sont ensuite essentiellement par besoin, avec d'importantes routines comportementales liées à des conditionnements, des automatisations et une perte de flexibilité cognitive.

Le nouveau répertoire comportemental est alors dominé par une perte progressive du contrôle, les consommations devenant fréquentes avec une incapacité à les limiter. Il s'y associe des pensées obsédantes vis à vis du produit, une recherche et une consommation compulsive avec un besoin impérieux (*craving*) de reproduire la sensation plaisante initiale mais surtout d'apaiser un mal-être, la nécessité d'augmenter les doses pour retrouver l'effet initial, et la poursuite de cette consommation quelles que soient les conséquences sous peine d'une souffrance psychique, voire physique. Ces modifications persistent même après un arrêt de longue durée, elles sont à l'origine des rechutes fréquentes et impliquent des processus relevant de perturbations de la mémoire.

L'addiction apparaît lorsque la sensation remplace l'émotion, la relation et la symbolisation.

L'addiction apparaît lorsque le besoin l'emporte sur le désir et la demande.

L'addiction apparaît lorsqu'un objet envahit très majoritairement le champ des plaisirs possibles et devient la stratégie prioritaire et impérieuse pour obtenir du plaisir ou apaiser une tension.

L'addiction apparaît lorsque la passion l'emporte sur la raison.

Fonctionnement neuropsychologique du cerveau d'un sujet *addict*

- « L'odeur du café le matin, la vue d'un homard bien rouge dans un plat, le contact des lèvres des amants avant un baiser, tous ces éléments sensoriels informent notre système nerveux central qu'une récompense est proche. En apprenant à faire des associations entre des événements sensoriels et des récompenses, notre système nerveux acquiert la capacité d'anticiper et de préparer les expériences de récompense. Ces apprentissages concernent des objets neutres qui acquièrent une signification affective parce qu'ils sont associés à des récompenses [...]. »
- « Malheureusement, chez l'Homme, l'apprentissage basé sur la récompense peut conduire à des comportements inadaptés, par exemple celui du joueur qui est comme aimanté par les bruits et les lumières du casino, ou celui du toxicomane qui ressent une attirance irrésistible pour la drogue à la simple vue d'une seringue. » [10].

Les différents mécanismes neurobiologiques menant à l'addiction

Pour expliquer cette installation progressive de l'addiction, quatre grands mécanismes complémentaires, qui se déroulent et se renforcent parallèlement, sont nécessaires :

- la sensibilisation motivationnelle : la saillance de la récompense (augmentation progressive de la motivation à consommer) ;
- l'apprentissage des habitudes (comportement automatique non lié à un effet recherché mais qui passe en mode stimulus-réponse) ;
- l'allostasie hédonique (état émotionnel négatif lié à un déficit d'activation du circuit de la récompense : augmentation du seuil);
- le déficit de contrôle inhibiteur (atteinte des fonctions exécutives) : perte du contrôle intellectuel « raisonnable », effectué par le cortex préfrontal.

Il faut rajouter à ces éléments :

- le dérèglement interoceptif (l'insula) : mise en route « automatique » du besoin de consommer : le craving ;
 - l'hyperéactivité de l'évitement et de l'angoisse (l'habenula).

Ces quatre grands mécanismes complémentaires s'appuient sur quatre circuits qui interagissent et sont interconnectés :

- le circuit de la récompense (reward) ;
- le circuit de la motivation : la saillance ;
- les voies de la mémoire et des habitudes conditionnelles ;
- le contrôle cortical, intellectuel et exécutif.

À ces mécanismes viennent se surajouter, au fur et à mesure que la dépendance s'installe :

- la perception des états internes analysant le besoin et qui va jusqu'au craving (insula);
 - le circuit de l'évitement et de l'angoisse (l'habenula et l'amygdala).

En situation normale, l'équilibre entre ces quatre circuits aboutit aux actions adaptées à notre situation émotionnelle ou de besoin. Le circuit de la récompense donne la valeur d'un besoin, celui de la motivation donne la valeur d'un besoin et répond aux états internes, celui de la mémoire met en jeu les associations apprises et celui du contrôle permet de résoudre les conflits. Chez le sujet normal, la décision d'entreprendre une action vers un but désiré tient compte de l'importance de la motivation pour cet objet, fonction de sa valeur de récompense, elle-même liée au souvenir du plaisir qu'il a entraîné

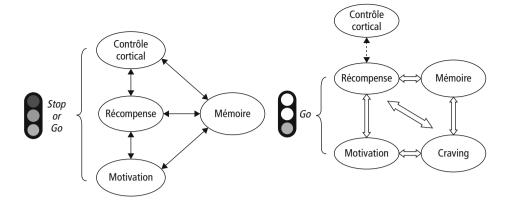


Figure 1-5 Fonctionnement d'un cerveau non addict et addict.

précédemment. Mais, en fin de compte, c'est le contrôle cortical, préfrontal qui évaluera, en fonction du contexte et du désir anticipé et mémorisé, s'il convient d'agir ou de différer l'action.

En cas d'addiction, on assiste à un renforcement de la valeur du produit, aussi bien par la survalorisation du besoin (la saillance) que dans la motivation à s'en procurer, et à l'envahissement des circuits de mémoire avec déconnexion au moins partielle du circuit de contrôle inhibiteur exercé au niveau du cortex préfrontal par les associations corticales. Cela permet de mieux comprendre les attitudes psycho-comportementales des sujets dépendants : le cerveau devient hypersensibilisé à la drogue et aux stimuli environnementaux qui lui sont associés, accorde beaucoup moins d'importance aux autres intérêts, objectifs et motivations devenus secondaires par rapport au besoin obsédant du produit.

Chez le sujet *addict*, il y a une survalorisation de l'objet du désir ; sa valeur « récompensante » et le souvenir de celle-ci entraînent une moti-

vation majeure : le simple désir est devenu besoin. Le contrôle cortical est devenu insuffisant, trop limité pour tenir compte du contexte et des conséquences. Les informations qu'envoie tout le cerveau, valeur majeure de la récompense (nucleus accumbens), saillance majeure et donc motivation majeure (cortex cingulaire et cortex orbito-frontal), mémoire exacerbée du plaisir (hippocampe) auquel se surajoute le *craving* (insula), sont devenues impérieuses, correspondant à un besoin perçu comme nécessaire, absolu et vital.

Tout le cerveau est désormais programmé pour reconnaître ce besoin comme primordial. Le contrôle « raisonnable » n'arrive plus à s'exercer, à contrebalancer ces informations de besoin majeur exigeant une action immédiate du cortex préfrontal pour le satisfaire (Figure 1-5).

Au lieu du « circuit long » de l'analyse rationnelle, le cerveau fonctionne désormais en « circuit court » rapide et peu flexible, de décision automatique (Figure 1-6).

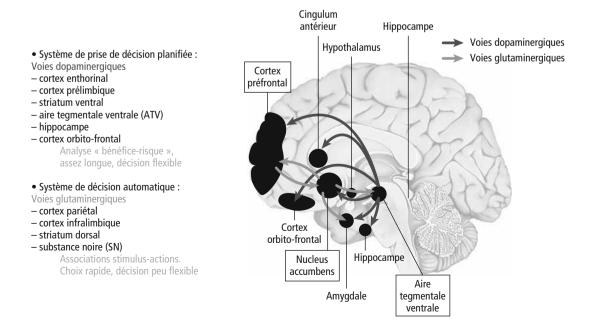


Figure 1-6 Les deux circuits de la prise de décisions (voir aussi planche couleurs).

Sensibilisation motivationnelle : les voies dopaminergiques mésocorticolimbiques

Les circuits de récompense sont « piratés », « détournés » par les drogues lors des étapes initiales de la transition vers l'addiction. Le rôle de l'activation dopaminergique est d'attirer l'attention sur les stimuli appétitifs, d'accroître leur intérêt, de les rendre fortement agréables et d'accroître leur recherche. La sensibilisation des systèmes de récompense rend l'individu de plus en plus sensible aux effets motivationnels de la « récompense », en l'occurrence le produit consommé.

DOPAMINE ET SYNAPSES DOPAMINERGIQUES • Di Chiara et Imperato ont mis en évidence en 1988 que toutes les substances susceptibles d'induire une dépendance augmentaient la dopamine dans le noyau accumbens [20]. Puis, dans les années suivantes, il a été montré que toutes les récompenses naturelles, susceptibles d'apporter du plaisir, augmentaient également la dopamine dans le noyau accumbens

Enfin, et c'est là l'élément récent le plus important, on sait désormais que cette stimulation dopaminergique concerne toutes les synapses dopaminergiques des voies du plaisir et de la récompense.

Le fonctionnement de la synapse dopaminergique qui a tout d'abord été décrit dans le noyau accumbens s'applique donc aux synapses dopaminergiques de l'hippocampe et de l'amygdale, du cortex cingulaire et orbito-frontal et du cortex préfrontal [55].

La dopamine est le neurotransmetteur clé du système de récompense. Les récompenses naturelles – aliments, boissons, activité sexuelle – et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique [19, 65].

En effet, ils en stimulent la libération par les neurones de l'aire tegmentale ventrale (ATV) dans le noyau accumbens [23].

La littérature souligne la notion de seuil dopaminergique variant en fonction de la récompense :

- il augmente dans l'anticipation, l'attente de la récompense, du plaisir;
 - il augmente encore lors de la récompense ;
- le taux de dopamine ne retourne à son état basal qu'à l'obtention de celle-ci;
- son absence, malgré le signal annoncé, fait que l'activité dopaminergique sera en dessous de ce seuil, ce qui entraînera au niveau clinique une sensation de mal-être, d'anxiété, d'irritabilité.

Dans le cas des récompenses naturelles (qui concernent les deux versants du plaisir : le désir et la satisfaction), l'activité neuronale dopaminergique ne dure que quelques instants, mais dans le cas de l'administration d'une drogue, la libération de dopamine est beaucoup plus longue.

La synapse dopaminergique : la sécrétion de dopamine code la valeur du plaisir Les neurones dopaminergiques permettent de mesurer à chaque niveau fonctionnel la valeur d'un objet ou d'une récompense. Ils fonctionnent comme un « baromètre » du plaisir et de la souffrance.

L'étude des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent dans le noyau accumbens a montré que ces neurones ont deux formes d'activité, tonique et phasique, c'est-à-dire que la dopamine a deux formes de libération, tonique (constante et permanente comme le tonus musculaire) et phasique (en pics aigus) [66].

On parle d'échelle d'évaluation interne de la valeur des objets, où l'unité de décharge phasique des neurones dopaminergiques constituerait une sorte d'étalon. La valeur des objets est codée, c'est ce que les Anglo-Saxons appellent le codage des récompenses. Par exemple, dans le cas de l'argent, un billet d'un dollar active légèrement la synapse, un

billet de cent dollars très fortement, avec tous les intermédiaires. Si l'on présente un objet très valorisé à un sujet et qu'on lui a laissé penser qu'il va pouvoir se l'approprier et qu'ensuite on enlève l'objet en disant au sujet qu'il ne le possédera pas, l'activité dopaminergique chute brutalement, et se met alors en place un état transitoire de souffrance psychique.

Le désir augmente le plaisir Il faut savoir que, quand apparaît dans l'environnement un objet potentiellement intéressant (un stimulus porteur d'une valeur), la décharge dopaminergique se met en route : l'attente du plaisir est déjà du plaisir.

Si l'objet n'a rien d'imprévu, si le plaisir est déjà programmé, si l'incertitude est nulle, la dopamine n'intervient pas, même si le plaisir est grand (mais c'est un plaisir physique : manger quand on a faim, avoir une activité sexuelle sans surprise, tout cela concerne la sérotonine, les peptides, lulibérine et ocytocine, les opiacés, etc.).

Plus l'incertitude est grande, plus les chances d'erreur sont importantes (chances d'erreur = probabilité de ne pas pouvoir obtenir l'objet), et plus l'activité des neurones est grande.

Différer le plaisir s'avère donc biologiquement excellent, puisque l'anticipation du plaisir augmente le débit de dopamine dans le noyau accumbens. Attendre multiplie l'intensité des émotions, des sentiments, comme des sensations! L'expérience du chien de Pavlov, répétée sur le rat et le singe, a montré que l'animal, conditionné à recevoir la nourriture dont il raffole, « crache » deux fois plus de dopamine pendant comme avant son repas, quand on le fait le languir un peu. Il n'y a pas besoin d'avoir mais de savoir qu'on va avoir pour que le débit de dopamine s'élève, procurant déjà une sensation de plaisir. En revanche, trop de manque ou d'attente fait souffrir en déclenchant l'hypodopaminergie quand la récompense attendue ne vient pas. Mais si la récompense est régulièrement trop longue à venir, elle finira par perdre sa valeur « récompensante » : trop d'envie tue l'envie!

En résumé, on peut définir trois états d'activité des neurones dopaminergiques :

- désir/plaisir : les neurones s'activent : « j'attends j'ai des choses bonnes » ;
- déception/manque : les neurones ont une chute d'activité : « les choses sont moins bonnes que – je n'ai pas – ce que j'attendais » ;
- routine : l'activité des neurones ne bouge pas : « les choses sont telles que je les attendais ».

La dopamine facilite la mise en mémoire Par ailleurs, dans la mesure où la réponse phasique dopaminergique agit comme un signal d'apprentissage, l'utilisation de ce matériel renforce la mémorisation de la satisfaction d'avoir bien répondu. Elle agit au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe.

Le plaisir est ainsi lié au fait que la dopamine a permis que l'on apprenne quels objets – situations ou relations – ont de la valeur et que ce sont ces objets qu'il conviendra à l'avenir de rechercher dans l'environnement pour les coupler au déroulement de l'activité psychique.

L'apprentissage de la valeur des choses détermine l'élaboration des désirs, l'organisation des gestes et la réalisation des actes, dopamine et plaisir intervenant de façon indissociable à chaque étape.

La dopamine organise l'action Au niveau cortical, la dopamine permet d'organiser dans le temps ce que l'on a envie de faire, de concevoir des plans et d'exécuter des stratégies. En un mot, elle permet l'organisation des stratégies du désir.

Les systèmes dopaminergiques assureraient ainsi à la fois la détection dans l'environnement, le couplage et l'apprentissage des stimuli susceptibles d'apporter un plaisir, permettant d'induire et d'entretenir des mécanismes qui sont de l'ordre de la répétition (tel stimulus apportant une satisfaction sera de nouveau recherché, et une nouvelle

satisfaction renforcera la force de l'apprentissage précédent, la dopamine intervenant à chaque étape). La dopamine intervient aussi dans les étapes suivantes : décision de mettre en route un acte, sélection des séquences ou schémas moteurs utiles à la réalisation de l'acte et exécution de l'acte (acte de pensée, geste, mouvement, attitude et autres formes de comportement) qui doit mener à l'obtention du plaisir recherché [92].

Modulateurs naturels du débit de dopamine De nombreuses situations comme la prise de nourriture, l'exercice physique, un bon film ou un bon livre, ou pour aller plus loin, des caresses échangées avec l'être aimé et, plus fortement encore, l'orgasme stimulent la sécrétion de dopamine en stimulant émetteurs/récepteurs, et rendent euphoriques ou détendus.

Ces différents plaisirs viendront moduler la sécrétion de dopamine par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques d'interneurones inhibiteurs ou stimulants. La mise en route de réseaux neuronaux associatifs spécifiques à chacun des plaisirs donnera à ce plaisir, au désir et à la motivation qu'il sous-tend une « teinture » particulière : ainsi le plaisir pris à manger un chocolat est-il différent de celui apporté par l'acte sexuel ou la relation maternante. Les voies dopaminergiques constituent donc une véritable voie finale commune du plaisir, de l'intérêt et de la motivation [92]. De subtils mécanismes viennent moduler ce débit de dopamine. Cette modulation s'effectue par toute une série de récepteurs situés à la surface des neurones dopaminergiques et dont chacun a une fonction spécifique. Les plaisirs naturels viennent stimuler des récepteurs différents selon leur nature. Ainsi, les plaisirs de l'alimentation stimulent les récepteurs cannabinergiques, les plaisirs sexuels stimulent les récepteurs opioïdergiques, les relations affectives et amoureuses sont médiées par des récepteurs opioïdergiques, par le système corticotrope [23, 24, 26] et par le système ocytocinergique.

Il est important de noter que le nom de ces récepteurs a été donné par rapport aux drogues qui, elles, étaient connues de longue date. Extrêmement puissantes, elles ont permis de mettre en évidence les récepteurs. C'est ainsi qu'ont été découverts, dans les années 1970, les récepteurs nicotiniques, dans les années 1980, les récepteurs opioïdergiques ainsi que les récepteurs GABA/NMDA et dans les années 1990, les récepteurs cannabinergiques. À chacune de ces découvertes, les scientifiques et les philosophes se demandaient pourquoi nous étions fabriqués pour devenir dépendants au tabac, aux opiacés, au cannabis. Puis régulièrement, dans les années qui suivaient, on découvrait les ligands endogènes correspondant à ces récepteurs. C'est ainsi qu'ont

été mis en évidence l'acétylcholine, les endorphines, les endocannabinoïdes qui viennent moduler de façon douce et physiologique le fonctionnement des récepteurs précédemment découverts.

La sécrétion dopaminergique est également puissamment modulée par les récepteurs corticotropes, ce qui permet d'emblée de comprendre comment les situations de stress et les situations affectives interviendront dans la modulation de notre bien-être puisque les unes et les autres sont de puissants stimulants de l'axe corticotrope et donc de la sécrétion des corticoïdes et du CRF: le CRF agit en inhibant la sécrétion de la dopamine [89] (Figure 1-7).

Enfin, plus récemment, on a mis en évidence que ces synapses dopaminergiques étaient également modulées par les récepteurs ocytocinergiques : l'ocytocine agissant en stimulant la sécrétion de dopamine.

Les modulateurs artificiels : les substances psychoactives ou « drogues » Le mode d'action des différents produits addictifs a des particularités propres à chaque substance, mais ils ont tous en commun d'augmenter le débit de dopamine dans notre système de récompense et de plaisir, le système dopaminergique mésocorticolimbique.

Les différentes drogues ou substances psychoactives agissent sur les récepteurs qui vont moduler le débit de dopamine. La nicotine agit sur les récepteurs nicotiniques, le cannabis sur les récepteurs cannabinergiques, les opiacés sur les récepteurs opioïdergiques, l'alcool sur le GABA/NMDA. La cocaïne, quant à elle, stimule directement le débit de dopamine et diminue le transporteur de la dopamine. Les drogues agissent ainsi comme des « leurres pharmacologiques » venant prendre la place de nos modulateurs naturels et endogènes, car elles ont une plus grande affinité pour les récepteurs que nos modulateurs naturels (Figure 1-8).

On peut ainsi considérer que plus une drogue est dopamino-stimulante, plus elle induit de dépendance. Cette notion que l'on extrapolait à partir des données de la biologie et de la clinique a pu être élégamment démontrée récemment. L'équipe de Volkow a pu mettre en évidence une corrélation entre le pouvoir addictogène d'une substance et sa capacité à déplacer le 11C-raclopride qui est un ligand des récepteurs dopaminergiques. En d'autres termes, plus une drogue a d'affinités pour les récepteurs dopaminergiques, plus elle induit de dépendance, comme l'illustre la figure 1-9.

Toutefois, l'augmentation de libération de dopamine et les contrerégulations dopaminergiques striatales concernent davantage les psychostimulants (cocaïne, amphétamines), que l'alcool, les opiacés ou le cannabis.

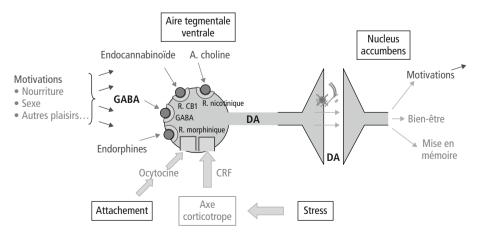


Figure 1-7 Modulateurs de la synapse dopaminergique : les modulateurs naturels. DA : dopamine ; R : récepteur.

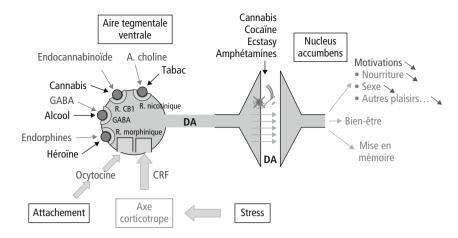


Figure 1-8 Modulateurs de la synapse dopaminergique : les modulateurs artificiels. DA : dopamine ; R : récepteur.

LES VOIES DOPAMINERGIQUES : LES CIRCUITS DU PLAISIR, DES ÉMOTIONS ET DES MOTIVATIONS

La dopamine code la valeur du plaisir aux trois niveaux d'évolution du cortex Le rôle général de la dopamine est d'organiser les comportements, et plus précisément les comportements qui ont un but, un sens, ce pourquoi on agit, ce pourquoi on a envie de faire quelque chose, c'est-à-dire les comportements susceptibles de nous apporter des satisfactions – du plaisir.

La dopamine contrôle tous les mécanismes permettant d'aboutir au plaisir. Ce sont les signaux dopaminergiques venant de l'aire tegmentale ventrale qui permettent le couplage entre les états internes, notamment les besoins, et le flux des informations venant de l'environnement.

Au niveau de l'archéocortex (aire tegmentale ventrale, noyau accumbens et striatum ventral), elle code la sensation en plus ou moins bonne ou mauvaise.

Au niveau du paléocortex (lobe limbique, cingulum antérieur), elle code la valeur de l'émotion ressentie en plus ou moins positive ou négative.

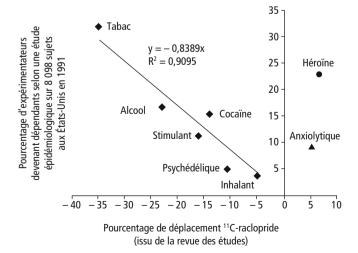


Figure 1-9 Corrélation entre le pouvoir addictogène d'une substance et sa capacité de liaison aux récepteurs dopaminergiques (adapté d'après [92]).

Au niveau du néocortex (cortex orbito-frontal et préfrontal), elle organise la programmation de l'action en fonction du vécu interne (importance du besoin, valeur de l'émotion) et des éléments du contexte.

Parallèlement, la dopamine a permis la mise en mémoire, au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe, de l'expérience de plaisir ou de déplaisir (Figure 1-10).

L'aire tegmentale ventrale, le striatum ventral et le noyau accumbens : valeur de la récompense Les régions ventrales du striatum constituent une interface entre le cerveau émotionnel, ou limbique, et le cerveau antérieur préfrontal. Les projections dopaminergiques y sont très importantes. Le noyau accumbens est considéré, à partir de multiples expérimentations animales, comme la structure cérébrale la plus impliquée dans les expériences de récompense ou de plaisir [93].

C'est aussi ce que révèlent les études d'imagerie cérébrale chez l'Homme. Dans ces études, on a utilisé différentes formes de stimuli : de la cocaïne pour le toxicomane, et pour tout le monde, de la beauté visuelle (des visages), de la musique, du sexe, de l'argent. Dès que le sujet éprouve ou anticipe une sensation de plaisir – plaisir anticipé de la drogue chez le toxicomane, esthético-affectif pour les visages, musical, excitation sexuelle et, évidemment, désir d'argent –, le noyau accumbens s'active.

Il faut enfin noter qu'au niveau du striatum moteur (noyau caudé, putamen, pallidum), l'innervation dopaminergique servira à coupler des informations sur l'analyse des états internes (désirs et besoins) et des décisions venant du cortex préfrontal, à une expression motrice (mouvements, comportements, attitudes) permettant l'organisation de l'acte moteur qui doit apporter la satisfaction.

Le circuit mésolimbique : la mise en mémoire des expériences de plaisir et de déplaisir L'hippocampe est le réservoir des mémoires déclaratives et contextuelles (mémoire des faits et des lieux qui ont marqué l'histoire du sujet), et l'amygdale le réservoir des mémoires émotionnelles (pivot de l'organisation des réponses au stress et mémoires des stress et des traumas).

Les circuits de la récompense et de la punition sont fonctionnellement et anatomiquement connectés aux circuits de la mémoire ; par exemple, l'amygdale permet d'évaluer immédiatement si une expérience est agréable ou désagréable et si elle doit être répétée ou évitée ; l'hippocampe participe à la mise en mémoire d'une expérience en incluant où, quand, comment et avec qui cette expérience est apparue ; il permet donc la mise en mémoire du contexte.

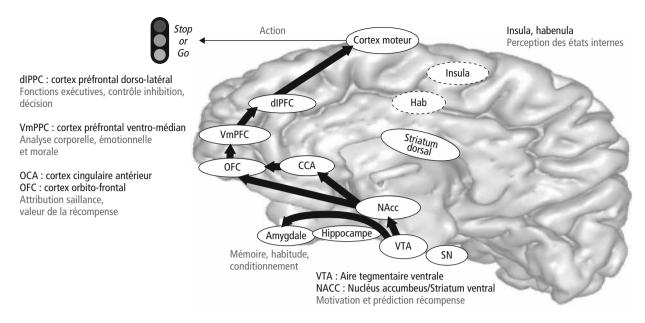


Figure 1-10 Les mécanismes de l'addiction : les voies dopaminergiques.

La dopamine favorise la mise en mémoire de ces expériences de plaisir et de déplaisir; là encore, elle est modulée par les récepteurs et médiateurs précédemment envisagés. Le GABA et le NMDA joueraient un rôle fondamental, qui est mis en évidence par leur action dans la plasticité synaptique, en particulier au niveau de l'hippocampe.

Les endorphines paraissent aussi nécessaires pour moduler la mémoire en permettant, par exemple, de limiter la mise en mémoire des faits douloureux ou aversifs.

Les aires limbiques sont connectées aux cortex frontal et préfrontal, permettant ainsi d'intégrer les émotions, la mémoire, les attentes, les motivations et le processus de récompense, en particulier les réponses affectives motivationnelles. Puis nous verrons que la répétitivité des expériences de recherche du plaisir permet de les automatiser, par le biais des voies glutamatergiques, en les intégrant dans les réflexes conditionnés au niveau du striatum dorsal.

Le cortex cingulaire et le cortex orbito-frontal : la « saillance » traduit la valeur motivationnelle

La dopamine attribue une valeur : la saillance

Quand surviennent des stimuli qui signalent une nécessité de mettre à jour de nouvelles représentations et de nouveaux plans, il y a un déclenchement de l'activité dopaminergique, qui établit un couplage entre ces stimuli et les états dispositionnels actuels, permettant aux signaux d'établir de nouvelles représentations d'objectifs dans le cortex limbique et préfrontal.

Le couplage repose sur la notion de valeur (en anglais *salience*: la saillance): la valeur que l'on attribue, ou plutôt que l'on a appris à attribuer, aux choses, aux situations et aux personnes. Quand un stimulus présent dans l'environnement est porteur d'une valeur supérieure à la valeur des événements en cours de traitement, ce stimulus (appelé signal de couplage) est couplé au travail en cours dans les cortex limbique et préfrontal, conduisant à une nouvelle mise à jour des plans en cours d'élaboration ou de traitement.

Des décharges phasiques surviennent précisément quand il y a une nécessité de produire le couplage d'un signal qui a une valeur le rendant prioritaire (la dopamine servirait à évaluer, à détecter et à utiliser ce qui prend un statut de motivation prioritaire dans une situation donnée). Quelque chose prend une dimension prioritaire parce que l'on a appris que son utilisation est susceptible d'apporter une satisfaction supé-

rieure à l'objet actuellement en cours de traitement. L'utilisation de ce matériel prioritaire est source de satisfaction.

La valeur des émotions

De la même manière que le noyau accumbens analyse la valeur positive ou négative d'une sensation, celle-ci pouvant varier de très mauvais à très bon, le cortex cingulaire et le cortex orbito-frontal analysent la valeur d'une émotion, celle-ci se situant sur une échelle allant de la souffrance à l'extase [86].

Il faut savoir que les émotions négatives liées au manque et au déplaisir peuvent être teintées de colère, de chagrin ou de peur, selon la personnalité, les modes de réaction et les situations. La tristesse, la peur et la colère correspondent à trois modalités affectives permettant de traiter cette émotion douloureuse qu'est la sensation de manque, de vide. Le choix préférentiel de telle ou telle tonalité affective répond certes aux caractéristiques de la situation de manque, mais aussi et surtout aux caractéristiques de personnalité et aux modes habituels et programmés de réponse à la sensation de manque. La gradation de ces émotions et leur tonalité sont représentées sur la figure 1-11 [96].

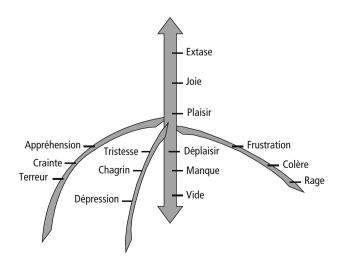


Figure 1-11 Le cortex orbito-frontal analyse la valeur d'une émotion.

Cortex cingulaire et orbito-frontal et émotions

Quand apparaît dans l'environnement un événement mobilisateur sur le plan émotionnel (qu'il s'agisse là encore d'une drogue, d'un visage, d'une musique, d'un objet sexuel, d'argent), le cerveau affectif et subjectif s'active (par un circuit sous-cortical direct thalamolimbique) et envoie des impulsions vers le striatum ventral. Mais le noyau accumbens n'est pas seul à s'activer; de part et d'autre du noyau accumbens, deux autres structures s'activent aussi simultanément, l'amygdale et le cortex préfrontal médian.

Le cortex préfrontal médian, avec ses deux parties (cingulaire et orbitaire), participe aux évaluations de la valeur des objets. Ces parties du cortex sont utiles pour la détection attentionnelle et intentionnelle des stimuli qui ont un sens pour le sujet. Le rôle général de la dopamine dans ces régions pourrait être celui d'un détecteur des objets ayant une valeur potentielle de plaisir, en même temps que celui du codage émotionnel de ces stimuli [13, 16].

Cortex orbito-frontal : évaluation des motivations

Il est probable que ces cortex, en particulier le cortex orbito-frontal, ont une fonction de cortex social ou moral. Le cortex orbito-frontal serait capable d'attribuer une valeur sociale ou morale aux stimuli et d'inhiber les structures limbiques comme l'amygdale, pourvoyeuses d'affects très subjectivés, en règle peu compatibles avec les contraintes sociales (on dit que le cortex est capable d'éteindre l'amygdale) [25].

Ce cortex orbito-frontal est donc un véritable nœud de connexion avec les zones sous-corticales telles que, par exemple, l'amygdale et le noyau accumbens. Ce cortex orbito-frontal permet d'utiliser les informations associatives pour se projeter dans le futur en analysant la valeur des conséquences attendues selon les décisions prises. Les neurones du cortex orbito-frontal déchargent plus ou moins selon que la conséquence attendue de l'action projetée est considérée comme plus ou moins « récompensante ». Ces données, obtenues chez l'animal, se retrouvent également chez l'humain comme l'a confirmée une étude d'imagerie par résonance magnétique ; cette étude visait à corréler l'importance de l'activation cérébrale, en particulier du cortex orbito-frontal, à l'importance de la récompense ou de la punition. Les auteurs ont utilisé la possibilité de gagner ou de perdre une somme d'argent plus ou moins importante. Ils ont retrouvé cette corrélation entre la

magnitude d'une récompense ou d'une punition abstraite (gagner ou perdre de l'argent), montrant ainsi l'implication du cortex orbito-frontal dans l'évaluation émotionnelle [74]. Cette capacité du cortex orbito-frontal à évaluer les expériences émotionnelles a été confirmée récemment [39] : une étude d'IRM fonctionnelle a corrélé la valence d'images émotionnelles : neutres, plus ou moins positives, plus ou moins négatives. Les images représentaient des personnes, des visages, des animaux, des objets ou des scènes avec des valences émotionnelles contrastées. On retrouvait là encore une relation linéaire entre la valeur, plus ou moins positive ou négative, de l'émotion et la stimulation ou l'inhibition du cortex orbito-frontal et du cortex préfrontal cingulaire antérieur.

Apprentissage des habitudes : les voies glutamatergiques

Le passage d'un usage contrôlé à un usage compulsif serait associé à un passage du striatum ventral (noyau accumbens) au striatum dorsal, région impliquée dans les habitudes comportementales. Si l'acquisition d'un conditionnement instrumental dépend du cortex préfrontal et du striatum ventral, les comportements répétitifs et automatiques dépendent de manière prédominante du striatum dorsal. La libération répétée de dopamine par les produits addictifs, mais aussi le stress chronique, favoriseraient ce passage au striatum dorsal et la mise en place de comportements habituels, automatiques.

Les modifications de plasticité synaptique, que nous décrirons par la suite, vont se produire séquentiellement dans différentes régions cérébrales selon un gradient ventro-dorsal [61]. Les changements de plasticité synaptique vont se produire rapidement dans l'ATV, migrer ensuite vers le noyau accumbens, puis vers le cortex préfrontal.

Ce processus de transfert d'information entre différentes structures du cerveau est un concept bien connu qui a été décrit pour l'apprentissage moteur [90, 101] et pour les processus de mémoire spatiale ou déclarative, à la fois chez les rongeurs et les humains [27, 40, 98].

Le point de vue classique concernant l'apprentissage moteur postule que de nouveaux comportements sont plutôt dépendants du cortex, alors que les automatismes sont principalement basés au niveau des structures sous-corticales, et notamment, le striatum dorsal (Figure 1-12).

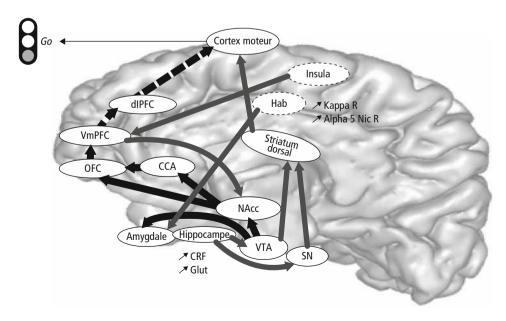


Figure 1-12 Les mécanismes de l'addiction : les voies glutamatergiques (en gris).

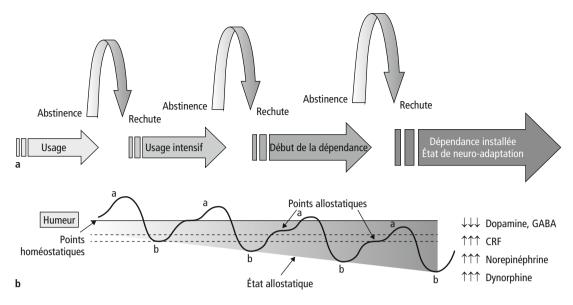


Figure 1-13 Les mécanismes opposants : de l'homéostasie à l'allostasie.

Allostasie hédonique

Après la consommation chronique d'alcool le circuit de la récompense s'adapte pour contrer l'effet stimulant de l'alcool et cela contribue aux processus opposants [57, 58] encore appelés « antirécompensants » (ou encore « allostasie hédonique »). On appelle allostasie l'apparition de cette nouvelle norme qui se manifeste physiologiquement par la tolérance, l'adaptation à des doses importantes et des signes de sevrage quand le produit manque. C'est ce qui définit la tolérance et qui participe à la dépendance; c'est elle également qui, en lien avec l'insula, entraînera les signes de sevrage, de manque [54].

La mise en place d'un état allostasique a été proposée par Le Moal et Koob comme étant le phénomène crucial dans l'établissement la toxicomanie [50, 54, 56]. Dans ce contexte, l'idée véhiculée par le mot « allostasie » est qu'à la suite d'une consommation prolongée, les systèmes de récompense s'adaptent à la surexposition quotidienne du cerveau aux drogues en déplaçant leur point de référence homéostatique (allostasie) de sorte à s'adapter à cette surstimulation continuelle. En raison de ce changement, l'état d'intoxication par la drogue devient progressivement l'état « normal » et l'état non intoxiqué, sans produit, est désormais perçu comme « pathologique », ou tout au moins vécu comme un état désagréable.

Ces « processus opposants » qui amènent progressivement à l'état « allostatique », néo-équilibre du fonctionnement cérébral qui nécessite la présence du produit ont été finement décrits par Koob, Le Moal et Piazza pour le système corticotrope.

L'activation sympatho-adrénergique est bien connue lors du sevrage d'alcool ou d'opiacé. Hormis l'axe HHS, il existe un système CRFergique extrahypothalamique, notamment au niveau de l'amygdale, dont l'activité de base augmente au fil des consommations et de l'installation de l'addiction. Son activation est encore plus forte lors d'un sevrage (alcool, opiacé, cocaïne, nicotine, tétrahydrocannabinol) et est associée à un comportement anxieux.

Mais cette adaptation concerne aussi le système dopaminergiques (avec la réduction du nombre de récepteur dans le nucleus accumbens et le cortex préfrontal) le système glutamatergique (avec l'apparition d'un néoéquilibre GABA/glutamate) et le système opioïdergiques (avec l'apparition d'un néo-équilibre entre les récepteurs μ et les récepteurs κ) (Figure 1-13).

Il s'agit notamment d'une augmentation du seuil, c'est-à-dire qu'il faut consommer plus d'alcool pour ressentir les effets récompensants et aussi d'une diminution du taux de récepteurs D2 de la dopamine. De manière intéressante, la diminution du taux de récepteurs D2 dans le striatum est corrélée à l'hypo-activation des régions corticales frontales chez les sujets alcoolo-dépendants. Cette hypodopaminergie du cortex préfontral se retrouve dans toutes les addictions (*voir* Chapitre 4).

Le déficit dopaminergique associé à ce déficit d'activation du circuit de la récompense pousse l'individu à consommer de l'alcool qui contribue à le soulager des sensations négatives désagréables du sevrage et de l'état émotionnel négatif (dysphorie) caractéristiques de l'addiction à l'alcool : c'est ce que l'on dénomme renforcement négatif.

En effet, les consommations répétées entraînent la mise en place d'un nouvel équilibre neurobiologique allostatique au sein de ces neurotransmissions, ce qui contribue au développement d'un état émotionnel négatif (dysphorie, irritabilité, anxiété) qui peut favoriser la poursuite des consommations et les rechutes (Figure 1-14).

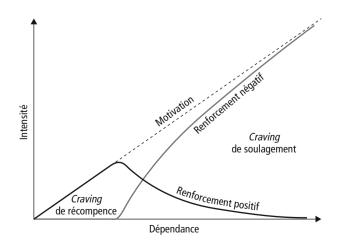


Figure 1-14 Les différents types de *craving*: passage progressif du *craving* de récompense au *craving* de soulagement.

Au cours de la progression du processus addictif, le renforcement positif laisse place au renforcement négatif en même temps que la motivation à consommer se sensibilise (sensibilisation motivationnelle).

Déficit du contrôle inhibiteur : hypofonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)

PERTE DE LA PLASTICITÉ SYNAPTIQUE (voir Chapitre 3) •

Le mécanisme de la plasticité synaptique, lorsqu'elle est étudiée sous la forme de potentialisation à long terme (PLT) et dépression à long terme (DLT), représente la capacité que possède le cerveau à renforcer ou bien affaiblir ses circuits neuronaux afin de permettre l'établissement et/ou le maintien de comportements adaptés en réponse à certaines contingences environnementales.

La transition de l'usage vers l'addiction serait sous-tendue par un défaut persistant notamment de la DLT. Si la PLT renforce les transmissions, la DLT, en revanche, est une plasticité qui diminue les transmissions sous l'effet de certaines stimulations. Elle jouerait un rôle majeur dans la capacité à développer de nouvelles traces mnésiques et, par conséquent, à avoir un comportement flexible. Les produits addictifs entraineraient un déficit important de cette DLT chez l'ensemble des usagers. Chez la plupart d'entre eux (sujets résilients ou résistants), des adaptations biologiques permettraient de contrecarrer les effets des produits et de récupérer une DLT normale. En revanche, chez ceux qui développent une addiction (sujets sensibles, vulnérables), la DLT resterait affectée de manière chronique, empêchant de nouveaux apprentissages. Le comportement vis-à-vis des produits deviendrait alors de plus en plus rigide, compulsif, résistant aux contraintes environnementales avec une perte du contrôle.

LA DÉPRESSION À LONG TERME (DLT) EST SPÉCIFIQUEMENT ASSOCIÉE AU DÉVELOPPEMENT D'UNE PERTE DE CONTRÔLE

(voir Chapitre 3) • L'expérience citée par Piazza le met en évidence : après une courte période d'autoadministration de drogue (environ 7 jours), des rats ne présentent aucune modification de la plasticité synaptique (analysée sous la forme de DLT), que ce soit au niveau du cortex, ou bien au niveau du noyau accumbens.

Après 18 jours, et avant l'apparition du comportement d'addiction, une perte de DLT dépendante des récepteurs glutamatergiques NMDA est observée dans le noyau accumbens de tous les animaux s'autoadministrant la cocaïne. Au contraire, aucune modification n'est observée au niveau du cortex préfrontal.

Plus tardivement, après 60 jours d'autoadministration de cocaïne, la DLT dépendante des récepteurs NMDA (sensibles au glutamate) redevient normale chez les animaux qui parviennent à maîtriser leur consommation de drogue. À l'opposé, ceux qui ont développé un comportement d'addiction voient leur DLT dans le noyau accumbens disparaître complètement. Ce défaut de plasticité synaptique dans le noyau accumbens s'accompagne d'un autre type de DLT défaillante, dépendante des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR2/3), et qui est observée uniquement au niveau du cortex préfrontal des rats présentant les symptômes d'addiction.

En conclusion, les rats « dépendants » présentent des défauts de DLT, dus au dysfonctionnement des récepteurs NMDA et mGluR2/3, respectivement mesurés au niveau du noyau accumbens et du cortex préfrontal, tandis que ces deux paramètres sont fonctionnels chez les rats « non dépendants ».

Par conséquent, la notion de vulnérabilité à l'addiction peut être conceptualisée comme un processus mettant en jeu un certain degré d'« anaplasticité », à savoir l'incapacité à récupérer une fonction, à

s'adapter, plutôt qu'une sensibilité exacerbée aux effets délétères de la consommation de drogue.

Chez l'Homme également les modifications de plasticité synaptique vont se produire séquentiellement dans différentes régions cérébrales selon un gradient ventro-dorsal [61]. Les changements de plasticité synaptique vont se produire rapidement dans l'ATV, migrer ensuite vers le noyau accumbens et la substance noire, puis vers le cortex préfrontal et le striatum dorsal.

FONCTIONS DU CORTEX PRÉFRONTAL DORSOLATÉRAL • Le cortex préfrontal dorsolatéral constitue le sommet dans la hiérarchie de l'activité cérébrale, autant dire de l'activité psychique. C'est le lieu où l'on situe les opérations cognitives les plus complexes (anticipation, organisation de plans, prises de décisions pour tous les événements importants de l'existence) et le lieu où convergent toutes les informations venant des cortex sensoriels, permettant une mise à jour permanente du fonctionnement cognitif par rapport à l'environnement, pour travailler « en ligne » avec les données environnementales et pour élaborer les pensées et les prises de décision, mais aussi les perceptions et besoins internes, dont l'importance et l'intensité doivent être intégrées dans la prise de décision.

L'élaboration des pensées et des prises de décision est associée à une forme particulière de mémoire, la mémoire de travail, que l'on situe dans ce cortex préfrontal dorsolatéral. La mémoire de travail consiste en trois étapes :

- une étape d'arrivée des informations ;
- une étape de traitement simultané de plusieurs informations (par des neurones que l'on dit porteurs de « champs de mémoire », c'est-àdire qui maintiennent actives des représentations mentales de stimuli environnementaux quand ceux-ci ont disparu, et qui les confrontent à d'autres représentations mentales, venues des stocks mnésiques);
- une dernière étape, décisionnelle et exécutive. Il semblerait que les trois étapes soient directement sous la dépendance dopaminergique, avec des sous-types de récepteurs dopaminergiques qui ont été déterminés pour les deuxième et troisième étapes (un mécanisme D1 dans la deuxième étape, et D2 dans la troisième étape).

Une stimulation importante produit une distractibilité et des troubles de la prise de décision, se traduisant cliniquement par une focalisation sur l'objet de la stimulation principale, ce qui explique les biais attentionnel de sujets addicts, qui ont une perception exacerbée de tous les stimuli en lien avec leur addiction, et ce même si ces stimuli sont subliminaux (c'est-à-dire non perçus consciemment).

HYPOFONCTIONNEMENT DOPAMINERGIQUE DU CORTEX PRÉ-FRONTAL DORSOLATÉRAL CHEZ LES PERSONNES *ADDICTS* [93] • Les études d'imagerie ont en effet montré chez les patients un hypofonctionnement sous la forme d'un hypométabolisme de base des régions préfrontales médiane (CPFVM) et dorsolatérale (CPFDL) (Figure 1-15).

Le cortex préfrontal reçoit de manière directe et indirecte de nombreuses informations (hypothalamus, noyau sous-thalamique, mésencéphale, système limbique, cervelet). Les informations sensorielles servent au cortex préfrontal dorsolatéral pour organiser et exécuter des actions dirigées vers un but (processus exécutifs, stratégies d'organisation, mémoire de travail), et au cortex préfrontal orbito frontal (ou ventromédian) pour les réactions émotionnelles (inhibition, comportement social, prise de décision, attribution de la saillance (valeur motivationnelle d'un stimulus), contrôle des actions reposant sur la récompense). Le cortex orbito-frontal joue en effet un rôle important dans la prise de décision : face à un choix, il pondère les différentes actions possibles et en informe les régions sous-corticales responsables de la sélection de l'action (dont le striatum dorsal déjà impliquées dans l'automatisation des habitudes).

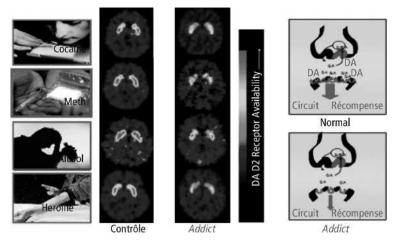


Figure 1-15 Le faible taux de récepteurs D2 dans les addictions (*voir aussi* planche couleurs).

Schématiquement, l'atteinte du cortex orbito-frontal (ou cortex préfrontal médian CPFVM) sous-tend l'impulsivité et celle du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) l'insuffisance de contrôle vis-à-vis des consommations.

Ces anomalies contribuent à une perte de flexibilité et de capacité à différer la récompense, à un défaut d'adaptation ainsi qu'à une difficulté à changer de répertoire comportemental et à faire les bons choix.

Un aspect important est l'introspection car plus de 80 % des patients souffrant d'addiction ne recherchent pas de traitement. En dehors d'une possible autostigmatisation, cette faible prévalence peut refléter un défaut de reconnaissance du trouble ou de la sévérité du trouble par altération des neurocircuits impliqués dans l'introspection, la conscience de soi. Ceci est à rapprocher de la découverte récente : l'activité du cortex préfrontal VM est proportionnelle à la valeur attribuée aux objets, mais aussi à la confiance en soi et à la croyance que le choix fait est également le bon, c'est un « biais d'optimisme ».

Face à cette dérégulation affectivo-émotionnelle du système limbique, le cortex préfrontal devenu hypoactif ne peut plus assurer son contrôle inhibiteur. Ce déséquilibre de la balance préfrontolimbique favorise l'impulsivité, une labilité émotionnelle, des réponses inappropriées, exagérées au stress, ainsi que des consommations compulsives. Ces dernières sont liées à l'automatisation des comportements au niveau du striatum dorsal.

Dérèglement de l'interoception : le craving

On décrit classiquement trois types de craving :

- le « craving de récompense » serait associé aux effets plaisants, stimulants d'un produit, à une personnalité qui recherche des sensations et à une mise en jeu des transmissions notamment dopaminergiques et opioïdergiques;
- le « *craving* d'apaisement », de soulagement, traduirait un dysfonctionnement des transmissions GABA-glutamate et plus globalement des systèmes du stress ;
- le « *craving* obsédant » pourrait résulter d'un défaut de contrôle sur des pensées obsédantes vis-à-vis du produit, par déficit des transmissions sérotoninergiques et/ou en lien avec une personnalité caractérisée par un manque de contraintes, une désinhibition.

Les études de neuro-imagerie ont mis en évidence que l'insula jouait un rôle important dans le *craving*.

L'insula est la partie du cortex qui traite les sensations internes, intéroceptives (provenant des organes internes), les mettant en lien avec les émotions, et permettant une perception consciente de ces états. Elle est particulièrement active lors de l'orgasme ou dans la passion amoureuse qui entraînent des sensations corporelles majeures.

Son rôle dans les addictions a d'abord été mis en évidence du fait de la disparition de la dépendance au tabac chez les fumeurs ayant eu une tumeur, un accident vasculaire ou une ablation de cette région.

De nombreux travaux ont confirmé le rôle de l'insula dans le *craving* [11, 34, 70] et sa réactivité pourrait servir de biomarqueur pour prédire les rechutes [45].

Hyperréactivité de l'évitement et de l'angoisse

Il a été mis en évidence récemment que les modifications des systèmes neuro-adaptatifs décrits précédemment s'accompagnent :

- d'une hyperréactivité de l'amygdale étendue, avec l'activation de la dynorphine dans l'ATV et dans l'amygdale et l'augmentation des récepteurs opioïdes (κ) se traduisant par l'état émotionnel négatif et le malaise intense du sevrage [55] ;
- d'une hyperréactivité de l'habenula, petite région qui contrôle la décroissance de la sécrétion dopaminergique. Cette hypothèse est consistante avec l'importance dans l'habenula des récepteurs $\alpha 5$ et $\alpha 2$ -nicotinogue très impliqués dans le sevrage à la nicotine. L'habenula pourrait être un carrefour qui traiterait des stimuli négatifs provenant de l'amygdale lors du sevrage [93].

Modulation et maturation des voies du plaisir et de la souffrance : le rôle de l'environnement

Modulation des circuits

Les circuits du « cerveau des émotions » se développent en fonction des stimulations reçues, au même titre que ceux du « cerveau des sensations » et que ceux du « cerveau intellectuel ». Très tôt dans l'enfance, nos compétences sont plus ou moins développées par les injonctions extérieures, volontaires ou circonstancielles (l'éducation des parents, les relations avec les proches, les événements auxquels nous sommes confrontés, etc.). Les grandes fonctions du cerveau et le

câblage cérébral se mettent en place et impriment les bases du fonctionnement psychique. Cette organisation du câblage cérébral en fonction des stimuli apportés par l'environnement s'effectue grâce au mécanisme de la « stabilisation synaptique sélective ». Certaines périodes sont particulièrement propices à l'acquisition de certaines fonctions. Comme pour les chatons et le développement de leurs fonctions visuelles corticales, si on laisse passer le moment adéquat, la fonction devient définitivement inopérante : il est maintenant démontré que ce qui est vrai pour les cinq sens l'est aussi pour les émotions. Il existe ainsi des périodes où le cerveau émotionnel est plus malléable, par exemple, durant les cinq premières années de la vie, puis à l'adolescence (une phase de relative latence émotionnelle, au profit d'une acquisition accrue des connaissances intellectuelles, sépare les deux phases).

Modulation précoce

Les réponses apportées, notamment par les parents, aux besoins primordiaux tels que la soif, la faim, le besoin de chaleur, mais aussi de caresses, de tendresse et de sécurité organisent et modèlent les fondements de la solidité psychique et des relations aux autres : les psychanalystes parlent de la mise en place du narcissisme et des relations objectales (Freud) ; les cognitivo-comportementalistes et les éthologues parlent d'estime de soi, de gestion des émotions et de mise en place des modalités d'attachement (Bowlby, Spitz, Hainsworth et Main).

Quels que soient les termes retenus, ils traduisent la mise en place du fonctionnement biologique et psychologique de l'individu. En effet, c'est en fonction de ces réponses parentales et de l'environnement que se modulent l'organisation et la réactivité :

- des voies dopaminergiques [78];
- des voies opioïdergiques [67];
- des voies corticotropes [2, 54];
- des voies ocytocinergiques.

Ainsi, l'activité de l'axe corticotrope module le débit de dopamine, en venant lui donner en quelque sorte « un petit coup de fouet » ou, au contraire, lui mettre un bémol.

Mal modelé précocement, il peut rendre les individus trop passifs ou, au contraire, agressifs, incapables de répondre aux situations stressantes de manière adaptée.

Un excès de corticoïdes placera l'organisme en état d'hypodopaminergie, entraînant un manque d'élan vital, une sensation de fonctionner « en sous-régime ». Un stress violent dans la relation à autrui, une rupture, un abandon ou une trahison par exemple, déclenche une sécrétion accrue de corticoïdes, donc une chute du débit de dopamine, ce qui permet de comprendre l'implication des situations de stress dans les rechutes.

Le modelage des cellules dopaminergiques se combine avec le modelage de l'axe corticotrope, et c'est l'ensemble qui nous imprime un premier formatage, la gestion du plaisir et de la souffrance, notre capacité à être autonome ou dépendant, à être curieux d'autrui ou à avoir peur de lui, en bref notre relation aux autres comme aux situations [93].

Le petit rat choyé et léché abondamment voit les cellules dopaminer-giques de son circuit de plaisir se développer. À l'inverse, on a pu montrer l'altération de la fonctionnalité de l'axe corticotrope chez les rats ayant été stressés depuis leur plus jeune âge (privés de nourriture, élevés dans la promiscuité avec trop de rats, délaissés par leur mère). En situation adaptative normale, ces rats réussissent à trouver la réponse adéquate mais, dès que le stress est trop fort, ils ne parviennent plus à maîtriser la situation et se mettent, sous le coup de la panique, à fabriquer un excès de corticoïdes, et pendant beaucoup plus longtemps. De même, le seuil d'un stress qui dépassera leurs capacités d'adaptation sera bien plus bas que celui de rats dont l'enfance s'est déroulée normalement. Ils deviennent également bien plus rapidement dépendants si on leur propose un produit permettant de substituer la régulation artificielle à la régulation naturelle dont ils se trouvent dépourvus ou mal pourvus.

Il est possible de faire le rapprochement avec la vulnérabilité particulière aux addictions des sujets maltraités dans leur enfance (physiquement, sexuellement ou psychologiquement) et la fréquence des modalités d'attachement insécures en lien avec les relations traumatisantes et angoissantes. De même, on en rapprochera l'importante fréquence des addictions dans les états de stress post-traumatiques (PTSD) qui sont également connus pour entraîner d'importantes perturbations du fonctionnement de l'axe corticotrope.

Maturation à l'adolescence

L'adolescence correspond à une période clé dans la maturation des systèmes dopaminergiques, en particulier dans le cortex préfrontal. Les travaux de Gogtay et son équipe [31] ont ainsi permis de visualiser les transformations du cortex préfrontal avec une sélection des trajets dopaminergiques se traduisant par une réduction de la matière grise correspondant à une sélection de ses fonctionnalités (Figure 1-16).

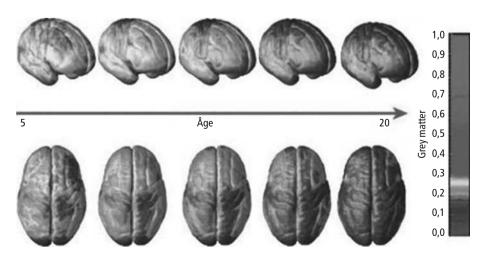


Figure 1-16 Maturation et élagage du système dopaminergique (voir aussi planche couleurs).

Cela permet de mieux comprendre certains traits du comportement adolescent : impulsivité, difficulté à différer la satisfaction immédiate, fréquence des comportements à risque, enthousiasme et engouement absolus, prééminence des comportements émotionnels sur les comportements raisonnables (cela est confirmé par la plus grande sensibilité à la récompense et la moindre sensibilité à la punition que les adultes [22]). Ces caractéristiques ont été confirmées par une analyse du fonctionnement cérébral en lien avec une tache de jeu permettant de gagner ou de perdre plus ou moins d'argent : chez l'adulte, il y a un lien fort entre l'émotion négative et l'amygdale, alors que chez l'adolescent, la corrélation apparaît entre l'émotion positive et le noyau accumbens [22].

C'est à nouveau une période de maturation du narcissisme et du développement des relations à l'autre sexe.

Ces caractéristiques neuropsychobiologiques, traduisant la maturation particulière des voies dopaminergiques, expliquent également la sensibilité particulière du cerveau adolescent aux drogues psychoactives [18].

L'approche addictologique facilite la prévention, améliore la prise en charge et réduit les dommages

Une approche addictologique centrée sur la réduction pragmatique des dommages

Absence de résultats probants des politiques idéologiques [82]

Une partie de la société et des responsables politiques ne parvient pas à imaginer d'autre voie que « la lutte frontale contre la drogue » et visent la réduction maximale de l'usage des produits addictifs par des moyens répressifs et des dispositifs de soins réduits, se limitant à la prévention primaire et à l'abstinence

Il nous paraît utile de reprendre ici un schéma particulièrement pédagogique proposé par la Commission mondiale sur les drogues, dans le cadre de l'Organisation des Nation Unies (Figure 1-17).

Il permet en effet de comprendre aisément les conséquences et les effets pervers de l'interdiction et de la prohibition (à gauche sur cette courbe en U) et ceux de la libéralisation incontrôlée (à droite de cette courbe en U). Il apparaît donc que, aussi bien sur le plan sanitaire que sur les plans sociaux et économiques, la régulation contrôlée semble être la politique qui minimise le mieux les dommages.

Les politiques simplistes de « lutte contre les fléaux sociaux, alcoolisme et toxicomanie », les objectifs prohibitionnistes, la « guerre à la drogue » sont coûteux et surtout peu efficaces, voire contre-productifs (la focalisation sur la « guerre à la drogue » a entraîné une perception exacerbée de la dangerosité des produits illicites qui a pour conséquences une sous-évaluation relative de celle des produits licites

La littérature internationale a par ailleurs montré que la prohibition des drogues renforçait la survenue de maladies infectieuses ou de troubles psychiatriques associés à l'usage de drogues en favorisant la prise de risque vis-à-vis des drogues et en renforçant la stigmatisation des usagers de drogues. Par ailleurs, elle entraîne le développement des circuits criminels dont les conséquences sur la société sont majeures.

Les conflits d'intérêts générés par les consommations, la complexité des déterminants des addictions, les représentations erronées de la dangerosité des produits, l'échec des politiques idéologiques doivent amener à mettre en place des stratégies pragmatiques et coordonnées de réduction des dommages.

On peut remarquer que la France se situe, de façon paradoxale, aux deux extrémités de cette courbe en U. D'un côté, en gardant une législation très répressive vis-à-vis du cannabis, inefficace sur le plan des consommations et du trafic, de l'autre côté, en libéralisant de plus en plus de commerce de l'alcool avec le démantèlement progressif de la loi Évin (loi HPST 2009 et loi de modernisation du système de santé 2015) qui entraîne un accroissement de la publicité, des consommations et des complications.

Mais il faut être conscient que promouvoir une politique pragmatique de réduction des dommages amènera à faire face à ces préjugés et positions politiques, qui perçoivent toutes les initiatives de réduction

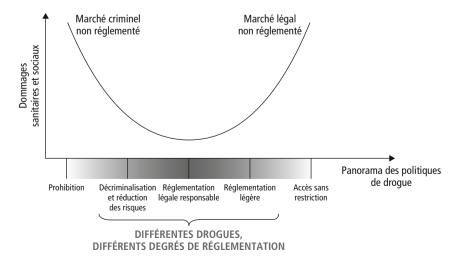


Figure 1-17 Les régimes légaux encadrant l'usage et la production de stupéfiants et leur impact pour le bien-être : de la prohibition à la liberté sans contrôle (source : J. Marks. Commission mondiale sur les droques, 2014).

des risques et des dommages comme autant d'incitation et de banalisation de la consommation de ces produits, sans par ailleurs s'interroger sur la tolérance et même l'incitation à la consommation dont jouissent paradoxalement la consommation des produits légaux, globalement plus nocifs.

Une politique pragmatique doit s'axer prioritairement sur la réduction des dommages

(voir Chapitre 20)

Les consommations de produits psychoactifs et les pratiques liées à des recherches de satisfactions immédiates sont inhérentes à la condition humaine. Il est donc illusoire, voire dangereux, de vouloir les faire disparaître. En revanche, ce sont les abus et les dommages entraînés par ces pratiques ainsi que les conditions de leur développement qu'il faut viser. C'est le réalisme et le pragmatisme qui sont dans ce domaine la clé d'une politique efficace pour les personnes et pour la société.

Pour cela, il convient d'analyser et d'agir sur les comportements de consommation problématiques et leurs déterminants, notamment auprès des populations les plus vulnérables. Les mesures sont à prendre en fonction d'une analyse prévisible de la réduction des dommages, tout en tenant compte le plus objectivement possible des avantages liés à la consommation pour les personnes qui y recourent.

Une évaluation des bénéfices et des dommages peut permettre trois objectifs.

La vision idéologique ancienne, clivée entre le « bien » et le « mal », doit laisser la place à une évaluation objective des bénéfices et des dommages, individuels et sociaux, des consommations et des comportements.

Cette évaluation rendra ensuite possible l'application de politiques publiques, à l'efficacité scientifiquement prouvée, poursuivant trois objectifs pragmatiques et évalués :

- la diminution des consommations ou comportements addictifs potentiellement nocifs, en agissant à la fois sur l'offre et la demande;
 - la réduction des dommages qui leur sont liés ;
- le renforcement d'une aide et d'un accompagnement les plus précoces possibles.

Si l'objectif de réduction des consommations, l'affirmation des interdits portant sur les comportements de consommations nuisibles à autrui et la poursuite de lutte contre le trafic des produits illicites doivent rester des priorités, il faut parallèlement apprendre à « vivre avec les produits addictifs », en domestiquant et en régulant leur usage. Le contexte de consommation devient la cible d'une palette d'interventions possibles qui propose, selon la demande, de consommer à moindre risque, de diminuer sa consommation ou de se sevrer.

Une autre philosophie du soin

La réalisation de ces objectifs devra s'appuyer sur une philosophie de la prise en charge différente de l'approche médicale traditionnelle.

Il faut en effet toujours partir de la demande de l'usager qui reste le meilleur levier, s'y adapter et l'accompagner dans une démarche progressive dans laquelle tous les changements positifs sont considérés comme des succès : réduire les consommations, consommer en prenant moins de risques, gérer ses prises de produits, devenir abstinent sont autant d'objectifs d'amélioration et de réduction des dommages. La force d'une approche graduée est d'offrir un éventail de possibilités, parmi lesquelles les usagers peuvent choisir en fonction de leurs attentes et de leur évolution, dans une optique d'ouverture qui permet d'optimiser la prise charge et qui favorise la collaboration entre les professionnels et les patients.

Une approche addictologique commune pour mieux prévenir

(voir Chapitre 25)

La meilleure connaissance des déterminants des addictions, facteurs de vulnérabilité ou de protection, permet de mettre en place des actions de prévention plus pragmatiques et efficaces, dégagées – au moins en partie – des références idéologiques qui ont longtemps présidé à l'action publique. Ces déterminants sont de nature très hétérogènes, génétiques, neurobiologiques, psychologiques, affectifs, cognitifs, mais également culturels, économiques, environnementaux. Certains ont une action de protection quant aux comportements de consommation de substances psychoactives, ils sont dits facteurs de protection; à l'inverse, ils peuvent être des facteurs de vulnérabilité.

En ce domaine, une politique qui ne serait que sanitaire ne saurait être efficace. Une action sur les représentations, sur les attitudes des personnes et de la population est nécessaire.

Il apparaît désormais qu'en ce qui concerne la prévention, les stratégies doivent viser à agir à la fois sur les dimensions communes des addictions et sur les spécificités de chaque produit. L'approche globale addictologique doit se compléter d'une approche spécifique « produit », tenant compte des particularités sociales, légales et économiques, mais aussi des effets et conséquences cliniques de chaque produit.

Une approche addictologique commune pour mieux soigner

(voir Chapitre 47)

Cette présentation des mécanismes psychopathologiques et physiopathologiques de l'addiction permet de mieux comprendre les différentes indications et méthodes utilisées dans la prise en charge des addictions. On comprend aisément que ces indications et méthodes seront différentes selon le stade, la gravité et l'implication dans le processus addictif (usage à risque, usage nocif ou dépendance), selon la présence de facteurs de vulnérabilité individuels (troubles de la personnalité, comorbidités psychiatriques, existence d'événements traumatisants anciens ou récents...) et selon le contexte environnemental, pouvant faciliter de diverses manières les consommations.

Elle justifie les stratégies de repérage et de prise en charge précoce (et l'efficacité des thérapies brèves et motivationnelles se comprend d'autant mieux que les altérations liées à la dépendance ne sont pas encore installées). Ainsi, on a désormais des raisons d'insister sur l'importance de la protection des adolescents et de leur prise en charge éventuelle la plus précoce possible. La catégorie d'usage nocif introduit enfin des objectifs thérapeutiques différents que ceux développés pour la dépendance. L'abstinence ne semble pas, en effet, toujours justifiée comme but thérapeutique pour les patients présentant un usage nocif et invite à recommander une réduction de la consommation en favorisant un meilleur contrôle (voir Chapitre 66).

La compréhension, grâce aux données neurobiologiques, de la force du besoin, qui prime sur les conséquences et les autres plaisirs et intérêts, de la prééminence de la passion addictive sur l'analyse logique, implique et justifie les grandes lignes des prises en charge cognitivo-comportementales :

- analyse des avantages et des inconvénients à court et long terme ;
- acceptation de la force du besoin au-delà de la volonté ;
- essai de revalorisation des autres motivations ;
- apprentissage d'une meilleure gestion du stress et des émotions négatives;

 compréhension de l'embrasement du besoin qu'entraîne la reprise de la consommation.

C'est ainsi que l'utilité des différentes stratégies cognitivo-comportementales peut s'éclairer : renforcement motivationnel et balance des avantages/inconvénients, gestion du stress et des émotions, affirmation de soi, prévention de la rechute en analysant les mécanismes de remémorisation, de resensibilisation pour la première reprise de produit, ou de réapparition des *craving* lors du stress, mais aussi utilité des prises en charge familiales ou de la compréhension psychodynamique et de la restructuration du narcissisme dans le cadre transférentiel. Et la liste n'est pas close (*voir* Partie « Les approches thérapeutiques »)...

La prise en charge associant l'évaluation des conséquences, des situations et des motivations de la consommation, la gestion des faux pas, va de la simple intervention brève à des thérapies plus longues et plus structurées selon la gravité de la conduite (début d'entrée dans la dépendance) et l'importance des facteurs de vulnérabilité.

L'analyse des mécanismes neurobiologiques de la dépendance permet également de mieux comprendre l'efficacité croisée sur les différentes dépendances des différentes chimiothérapies: les agonistes/antagonistes opioïdergiques sur la dépendance aux opiacés ou à l'alcool, les antagonistes cannabinergiques sur la dépendance à l'alcool ou au tabac (*voir* Chapitre 35).

Nous avons insisté sur l'apport de l'approche commune, car les données sont plus récentes tant dans le domaine de la recherche que des applications pharmacologiques ou psychopathologiques. Mais, ces stratégies nouvelles n'invalident en rien et doivent donc se compléter par les techniques psychothérapiques et les prescriptions médicamenteuses spécifiques à la dépendance à chaque produit.

Une approche addictologique commune pour mieux organiser le dispositif de soins

L'offre de soins doit correspondre et s'adapter aux besoins de la population. Ces besoins ne sont plus seulement liés au comportement de dépendance, comme cela a été jusqu'à présent le cas pour les dispositifs spécialisés alcool/toxicomanie. La figure emblématique du dépendant ne représente plus la clientèle spécifique des dispositifs spécialisés. Ceux-ci doivent devenir compétents en ce qui concerne les comportements d'« usage nocif » et les conduites à risque.

Une modification profonde de l'organisation des soins est indispensable, amenant à une approche sanitaire commune à tous les niveaux : du médecin généraliste aux hôpitaux, en passant par le dispositif spécialisé.

La formation à l'addictologie et au repérage précoce des acteurs de premier niveau (généralistes, médecins du travail, médecins scolaires, etc.), le développement et la structuration d'une addictologie hospitalière, le regroupement des dispositifs médico-sociaux spécialisés, au sein des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) et, enfin, la reconnaissance et la valorisation universitaire de l'addictologie traduisent, d'une façon certes encore trop lente, l'acceptation récente de ces nouveaux concepts et leurs conséquences sur l'organisation des soins (voir Chapitre 47).

BIBLIOGRAPHIE

- 1. ADÈS J, LEJOYEUX M. Alcoolisme et psychiatrie. Paris, Masson, 1999.
- 2. ADINOFF B, IRANMANESH A, VELDHUIS JD, FISHER L. Disturbances of the stress response: the role of the HPA axis during alcohol withdrawal and abstinence. Alcohol Health Res World, 1998, 22: 67-72.

- AKISKAL HS, DOWNS J, JORDAN P et al. Affective disorders in reffered children and younger siblings of manic-depressives: mode of onset and prospective course. Arch Gen Psych, 1985, 42: 996-1003.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e éd. Paris, Masson, 1996.
- BABOR TF, HOFMANN M, DELBOCA FK et al. Types of alcoholics. I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. Arch Gen Psychiatry, 1992, 49: 599-608.
- BARDO MT, NEISEWANDER JL, KELLY TH. Individual differences and social influences on the neurobehavioral pharmacology of abused drugs. Pharmacol Rev, 2013, 65: 255-290.
- 7. Benyamina A. Addictions et comorbidités. Paris, Dunod, 2014.
- 8. BERAUD J, MARCELLI D, VENISSE JL, REYNAUD M. Les facteurs psychosociaux de risque de gravité et de protection. *In*: M Reynaud. Usage nocif de substance psychoactive. Paris, La Documentation française, 2000: 59-77.
- 9. BLUM RW. Adolescent substance abuse: diagnostic and treatment issues. Pediatric Clinics of North America, 1987, 34: 523-531.
- BRAVER T, BROWN J. Principles of pleasure prediction: specifying the neural dynamics of human reward learnings. Neuron, 2003, 28: 150.
- 11. Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE et al. Ventral striatal dopamine release in response to smoking a regular vs a denicotinized cigarette, of addiction, Neuropsychopharmacology, 2009, 34: 282-289.
- 12. Brook JS, Cohen P, Brook DW. Longitudinal study of co-occuring psychiatric disorders and substance use. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998, *37*: 322-330.
- BUKSTEIN OG, GLANCY LJ, KAMINER Y. Patterns of affective comorbidity in a clinical population of dually diagnosed adolescent substance abusers. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992, 31: 1041-1045.
- CASPI A, MOFFITT TE. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. Nat Rev Neurosci, 2006, 7: 583-590.
- 15. CHAMBERS AR, TAYLOR R, POTENZA N. Developmental neuro-circuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulneravility. Am J Psychiatry, 2003, *160*: 1041-1052.
- CLONINGER CR, SIGVARDSSON S, BOHMAN M. Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. Alcohol Clin Exp Res, 1988, 12: 494-505.
- 17. CRABBE JC, PHILLIPS TJ, BELKNAP JK. The complexity of alcohol drinking: studies in rodent genetic models. Behav Genet, 2010, 40: 737-750.
- 18. CRUM RM, LILLIE-BLANTON M, ANTHONY JC. Neighbourhood environnement and opportunity to use cocaïne and other drugs in late chilhood and early adolescence. Drug Alcohol Depend, 1996, 43:155-161.
- 19. DE BEAUREPAIRE R. Biologie du plaisir psychique. Humeurs, 2005, 36: 19-23.
- 20. DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci, 1988, 85: 5274-5278.
- 21. DOREMUS-FITZWATER TL, VARLINSKAYA EI, SPEAR LP. Motivational systems in adolescence: possible implications for age differences in substance abuse and other risk-taking behaviors. Brain Cogn, 2010, 72:114-123.
- 22. ERNST M, NELSON EE, JAZBEC S et al. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. Neuroimage, 2005, 25: 1279-1291.
- 23. ESCH T, STEFANO GB. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. Neuroendocrinol Lett, 2004,25: 235-251.
- 24. ESCH T, STEFANO GB. The neurobiology of love. Neuroendocrinol Lett, 2005, 26: 175-192.
- ESLINGER PJ, TRANEL D. Integrative study of cognitive, social, and emotional processes in clinical neuroscience. Cogn Behav Neurol, 2005, 18: 1-4.
- FISHER HE, ARON A, MASHEK D et al. Defining the brain systems of lust, romantic attraction, and attachment. Arch Sex Behav, 2002, 31: 413-419.
- 27. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. Nat Rev Neurosci, 2005, 6: 119-130.

- 28. GARDNER EL. Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology. Chem Phys Lipids, 2002, 121: 267-290.
- GEORGE O, KOOB GF. Control of craving by the prefrontal cortex, PNAS, 2013, 110: 4165-4166.
- GLENNDINNING A, SHUCKSMITH J, HENDRY L. Family life and smoking in adolescence. Soc Sci Med, 1997, 44: 93-101.
- GOGTAY N, GIEDD JN, LUSK L et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 8174-8179.
- 32. GOLDSTEIN RZ, VOLKOW ND, WANG GJ et al. Addiction changes orbito-frontal gyrus function: involvement in response inhibition. Neuroreport, 2001, 12: 2595-2599.
- 33. GOODMAN A. Addiction: definition and implication. Br J Addict, 1990, 85: 1403-1408.
- 34. GOUDRIAAN AE, DE RUITER MB, VAN DEN BRINK W et al. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. Addict Biol, 2010, 15: 491-503.
- 35. GRANT BF. DSM-IV, DSM-III-R, and ICD-10 alcohol and drug abuse/harmful use and dependence. United States, 1992: a nosological comparison. Alcohol Clin Exp Res, 1996, 20: 1481-1488.
- 36. GRIEDER TE. VTA CRF neurons mediate the aversive effects of nicotine withdrawal and promote intake escalation, Nature neuroscience, 2014, 17: 1751-1758.
- 37. HALL WD, CARTER A, FORLINI C. The brain disease model of addiction: is it supported by the evidence and has it delivered in its promises? Thelancet, 2015, 2:105-110.
- 38. HAMMER T, VAGLUM P. Initiation, continuation or discontinuation of cannabis use in the general population. Br J Addict, 1990, 85: 899-909.
- 39. HEINZEL A, BERMPOHL F, NIESE R et al. How do we modulate our emotions? Parametric fMRI reveals cortical midline structures as regions specifically involved in the processing of emotional valences. Brain Res Cogn Brain Res, 2005, 25: 348-358.
- 40. Helie S, Roeder JL, Ashby FG. Evidence for cortical automaticity in rule-based categorization. J Neurosci, 2010, 30: 14225-14234.
- 41. HURD YL, SVENSSON P, PONTEN M. The role of dopamine, dynorphin, and CART systems in the ventral striatum and amygdala in cocaïne abuse. Ann NY Acad Sci, 1999, 877: 499-506.
- HYMAN SE, MALENKA RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. Nat Rev Neurosci, 2001, 2: 695-703.
- 43. IANNOTTI RJ, BUSH PJ, WEINFURT KP. Perception of friends' use of alcohol, cigarettes, and marijuana among urban schoolchildren: a longitudinal analysis. Addict Behav, 1996, 21: 615-632.
- 44. INSEL TR. Is social attachment an addictive disorder? Physiol Behav, 2003, 79: 351-357.
- 45. JANES AC, PIZZAGALLI DA, RICHARDT S et al. Brain reactivity to smoking cues prior to smoking cessation predicts ability to maintain tobacco abstinence. Biol Psychiatry, 2010, 67:722-729.
- 46. JOHNSTON LD, O'MALLEY PM. Why do the nation students use drugs and alcohol? Self reported reasons from nine national surveys. J Drugs Issues, 1986, 16: 29-66.
- 47. KALIVAS PW, NAKAMURA M. Neural systems for behavioral activation and reward. Curr Opin Neurobiol, 1999, 9: 223-227.
- KANDEL DB, JOHNSON JG, BIRD HR et al. Psychiatric comorbidity among adolescents with substance use disorders: finding from the MECA study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1999, 38: 693-699.
- 49. KOOB GF, BLOOM FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science, 1988, 242: 715-772.
- KOOB GF, LE MOAL M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science, 1997, 278: 52-58.
- KOOB GF, NESTLER EJ. The neurobiology of drug addiction. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1997, 9: 482-497.
- 52. KOOB GF. Circuits, drugs, and drug addiction. Adv Pharmacol, 1998, 42:978-982.
- 53. KOOB GF. The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. Ann NY Acad Sci, 1999, 877: 445-460.
- 54. KOOB GF, LE MOAL M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacol, 2001, 24: 97-129.
- KOOB GF. Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. Eur Neuropsychopharmacol, 2003, 13: 442-452.

- 56. KOOB GF, LE MOAL M. Plasticity of reward neurocircuitry and the "dark side" of drug addiction. Nat Neurosci, 2005, 8: 1442-1444.
- 57. KOOB GF, LE MOAL M. Addiction and the brain antireward system. Annu Rev Psychol, 2008, *59*: 29-53.
- KOOB GF, LE MOAL M. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2008, 363: 3113-3123.
- 59. KOOB GF, VOLKOW ND. Neurocircuitry of addiction, Neuropsychopharmacology, 2010, *35*: 217-238.
- 60. Kral A, Molnar B, Booth R et al. Prevalence of sexual risk behavior and substance use among runaway and homeless adolescents in San Francisco. Denver and New York City, Int J STD AIDS, 1997, 8:109-117.
- LÜSCHER C, MALENKA RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. Neuron, 2011, 69: 650-663.
- 62. MALDONADO R. The neurobiology of addiction. J Neural Transm, 2003, 66: 1-14.
- 63. MARCELLI D. Conduites d'essai et conduites à risques : les consommations de produits. *In* : J Alvin et D Marcelli. Médecine de l'adolescent. Paris, Masson, 1999 : 237-247.
- 64. MARINELLI M, AOUIZERATE B, BARROT M et al. Dopamine-dependent responses to morphine depend on glucocorticoid receptors. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95: 7742-7747.
- 65. MASSE LC, TREMBLAY RE. Behavior of boys in kingarden and the onset of substance use during adolescence. Arch Gen Psychiatr, 1997, 54: 62-68.
- MATHON DS, KAMAL A, SMIDT MP, RAMAKERS GM. Modulation of cellular activity and synaptic transmission in the ventral tegmental area. Eur J Pharmacol, 2003, 480: 97-115.
- 67. MOLES A, KIEFFER BL, D'AMATO FR. Deficit in attachment behavior in mice lacking the μ -opioid receptor gene. Science, 2004, 304: 1983-1986.
- 68. MOREL A, REYNAUD M. Les modalités de consommation à risques. In: M Reynaud. Usage nocif de substance psychoactive. Paris, La Documentation française, 2000.
- 69. MOUREN-SIMEONI MC, VANTLON V. Les conduites addictives aux substances licites et illicites chez l'enfant. *In*: D Bailly, JL Venisse. Addictions et psychiatrie. Paris, Masson, 1999: 91-106.
- NAQVI NH, BECHARA A. The hidden island of addiction: the insula. Trends Neusci, 2009, 32: 56-67.
- NESTLER EJ. Molecular neurobiology of addiction. Am J Addict, 2001, 10: 201-217.
- 72. NESTLER EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? Nat Neurosci, 2005, 8: 1445-1449.
- 73. NUTT DJ, LINGFORD-HUGUES A, ERRITZOE D, STOKES PRA. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. Nature reviews Neuroscience, 2015, *16*: 305-412.
- 74. O'DOHERTY J, KRINGELBACH ML, ROLLS et al. Abstract reward and punishment representations in the human orbito-frontal cortex. Nat Neurosci, 2001, *1*: 95-102.
- 75. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Classification internationale des maladies, 10e éd. Paris, Masson, 1993.
- 76. PEELE S. Love and addiction. New York, Taplinger, 1975.
- 77. PEELE S. The meaning of addiction: compulsive experience and its interpretation. Lexington, Mass Lexington Books, 1985.
- 78. PIAZZA PV, DEROCHE V, ROUGE-PONT F et al. Individual differences in the sensitivity to corticosterone's reinforcing effects and in corticosterone-induced dopamine release may be a biological basis for sensibilization-seeking. Soc Neurosci, 1992, 18: 1076 (abstract)
- 79. QURESHI NA, AL-GHAMDY YS, AL-HABEEB TA. Drug addiction: a general review of new concepts and future challenges. East Mediterr Health J, 2000, *6*: 723-733.
- REYNAUD M. Usage nocif de substance psychoactive. Paris, La Documentation française, 2000.
- REYNAUD M. L'amour est une drogue douce... en général. Paris, Robert Laffont, 2005.
- REYNAUD M. Les dommages lies aux addictions et les stratégies validées pour réduire ces dommages. Rapport remis à la présidente de la MILDECA, 2013

- 83. REYNAUD M, PARQUET PJ, LAGRUE G. Les pratiques addictives. Paris, Odile Jacob, 2000.
- 84. REYNAUD M, SCHWAN R, RIGAUD A. Validité scientifique et clinique des concepts d'usage à risque et usage nocif d'alcool. Alcoologie et Addictologie, 2003, 25: 13S-21S.
- 85. SALMON DP, BUTTERS N. Neurobiology of skill and habit learning. Curr Opin Neurobiol, 1995, 5: 184-190.
- 86. SCHUCKIT MA, HESSELBROCK V, TIPP J et al. 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. Collaborative study on the genetics of alcoholism. Addiction, 1994, 89: 1629-1638.
- SCHUCKIT MA, TIPP JE, SMITH TL et al. An evaluation of type A and B alcoholics. Addiction, 1995, 90: 1189-1203.
- 88. SEGAL BM, STEWART JC. Substance use and abuse in adolescence: an overview. Child Psychiatry Hum Dev, 1996, 26: 193.
- 89. SINHA R. How does stress increase risk of drug abuse and relapse? Psychopharmacol (Berl), 2001, 158: 343-359.
- SOLOMON RL. The opponent-process theory of acquired motivation: the coast of pleasure and the benefits of pain. American psychologist, 1980, 35: 691-712.
- 91. SWADI H. Individual risk factors adolescent substance use. Drug and alcohol dependence, 1999, 55: 209-224.
- 92. VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ, GOLSTEIN RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. Neurobiol Learn Mem, 2002, 78: 610-624.

- 93. VOLKOW ND. The addicted humain brain: insights from imaging studies. J Clin Invest, 2003, 111: 1444-1451.
- 94. VOLKOW ND, WANG GJ, MA Y et al. Expectation enhances the original brain metabolic and reinforming effects of stimulants in cocaïne abusers. J Neuroscience, 2003, 23: 11461-11468.
- 95. VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ et al. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction, Neuropharmacology, 2009, 56: 3-8.
- VOLKOW ND, BALER RD. Addiction science: uncovering neurobiological complexity, Neuropharmacology, 2013, 76.
- 97. WHITEMORE EA, MIKULICH SK, THOMPSON LL et al. Influences on adolescent substance dependence: conduct disorder, depression, attention deficit hyperactivity disorder, and gender. Drug Alcohol Depend, 1997, 47: 87-97.
- WÎNOCUR G, MOSCOVITCH M, BONTEMPI B. Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. Neuropsychologia, 2010, 48: 2339-2356.
- 99. WISE RA. Neurobiology of addiction. Curr Opin Neurobiol, 1996, 6: 243-251.
- 100. WIZE RA, KOOB GF. The development and maintenance of drug addiction, Neuropsychoparmacology, 2014, 39: 254-262.
- WU T, CHAN P, HALLETT M. Modifications of the interactions in the motor networks when a movement becomes automatic. J Physiol, 2008, 586: 4295-4304.
- 102. ZULLINO SD, KHAZAAL Y. Psychopharmacologie de l'addiction. In: Médecine et hygiène. Problèmes psychiatriques courants. Genève, Coroma, 2005: 115-125.