

Neurobiologie des addictions

Daniele Zullino

Médecin chef de service

Service d'addictologie

Département de Santé mentale et psychiatrie

Hôpitaux Universitaires de Genève

Faculté de médecine, Université de Genève



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE



Centre collaborateur OMS

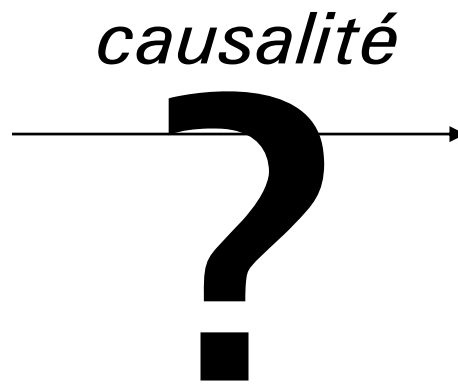
pour l'enseignement et la recherche sur les addictions



Hôpitaux Universitaires de Genève



Effets hédoniques



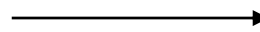
Effets addictifs

Hypothèses hédoniques



hypohédonique

Ressent peu
de plaisir



↑ consommation *pour* avoir
davantage d'effet



hyperhédonique

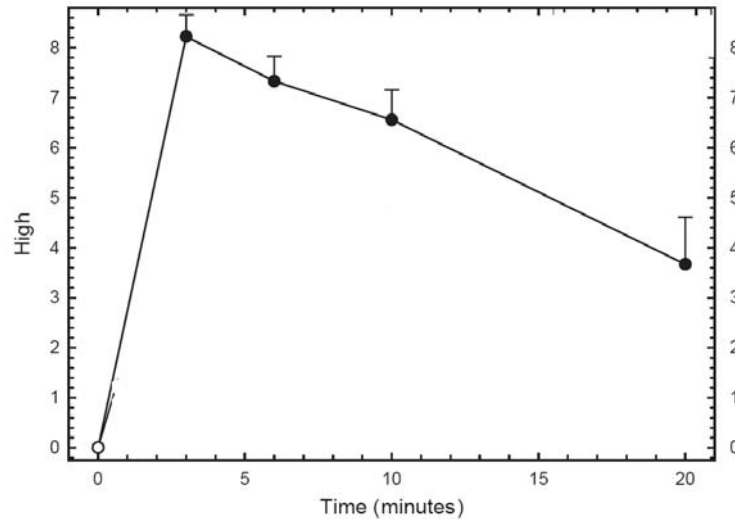
Ressent beaucoup
de plaisir



↑ consommation *parce que*
beaucoup d'effet

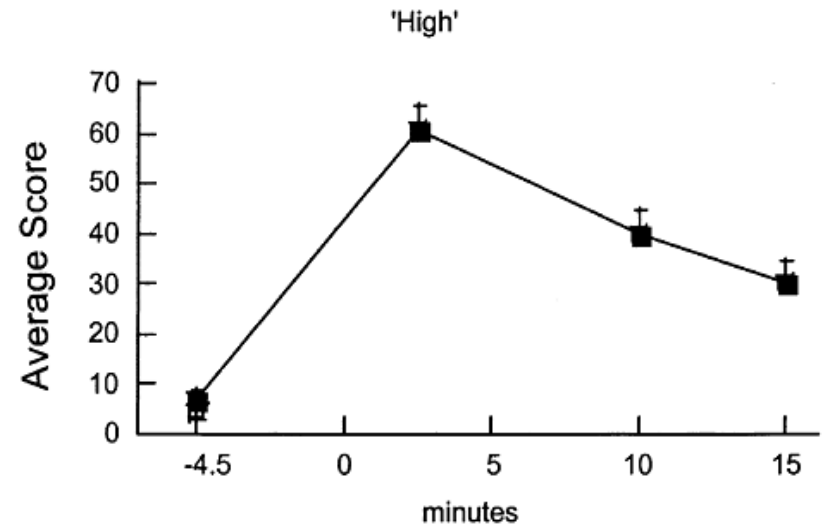
Euphorie sous cocaïne

40 mg iv



Newton et al., 2005

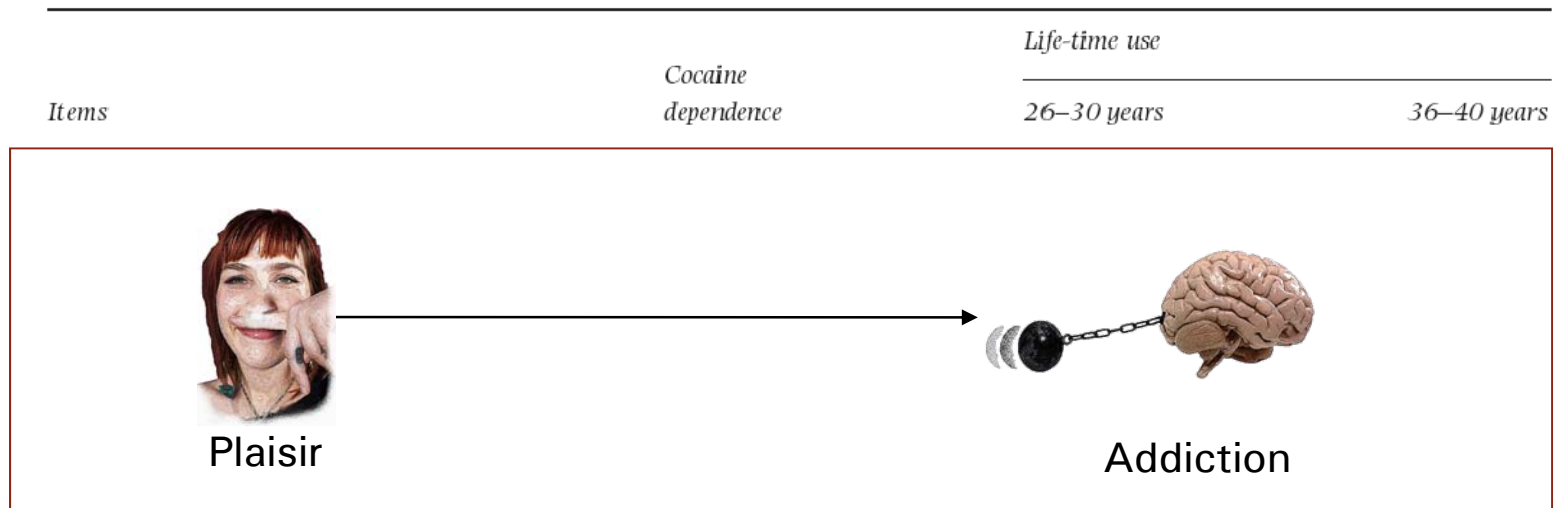
0,4 mg/kg inhalée



Sofuoglu et al., 2003



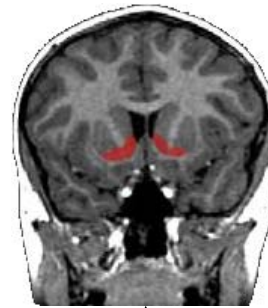
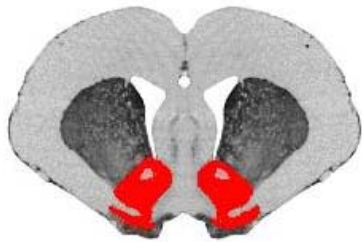
Effets subjectifs et risque addiction



Items	Cocaine dependence	26–30 years	36–40 years
Negative subjective responses			
Shaky	0.19**	0.15*	0.13
Thoughts not deep	0.06	0.12	0.13
Decreased sexual performance	0.01	0.11	0.04
Always wanted more	0.41***	0.32***	0.35***
Hallucinations	0.30***	0.13	0.12
Worse judgement	0.27***	0.25***	0.22**
Fearful	0.15*	0.10	0.08

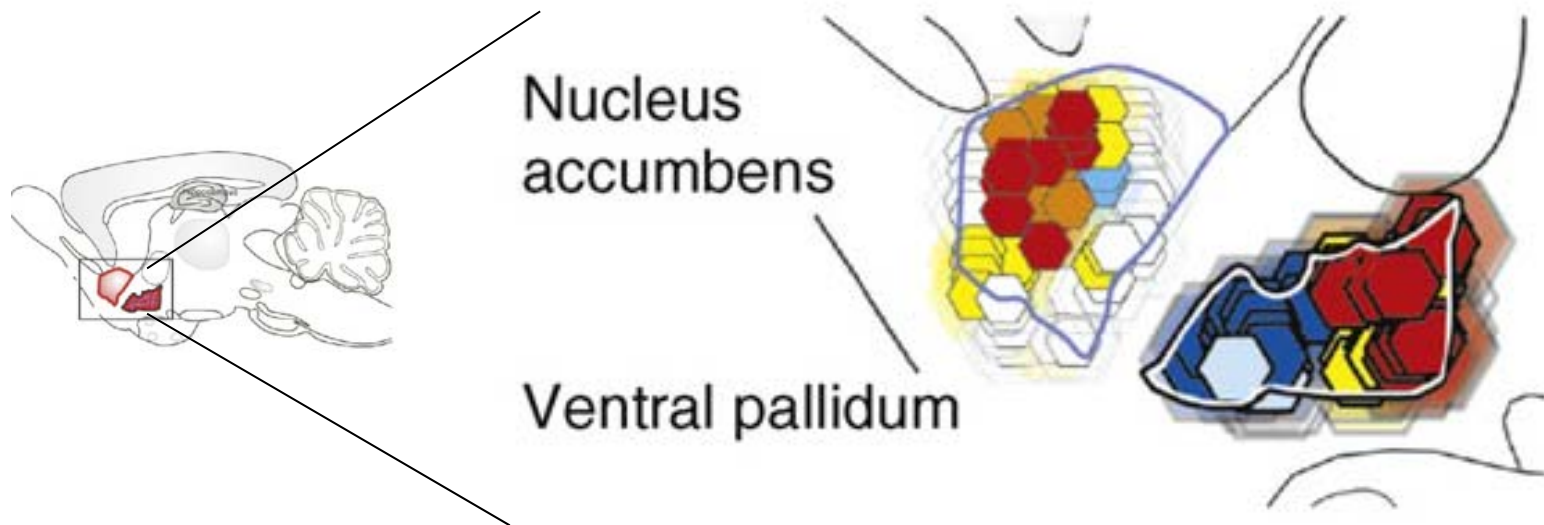
* $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$.

Noyau accumbens



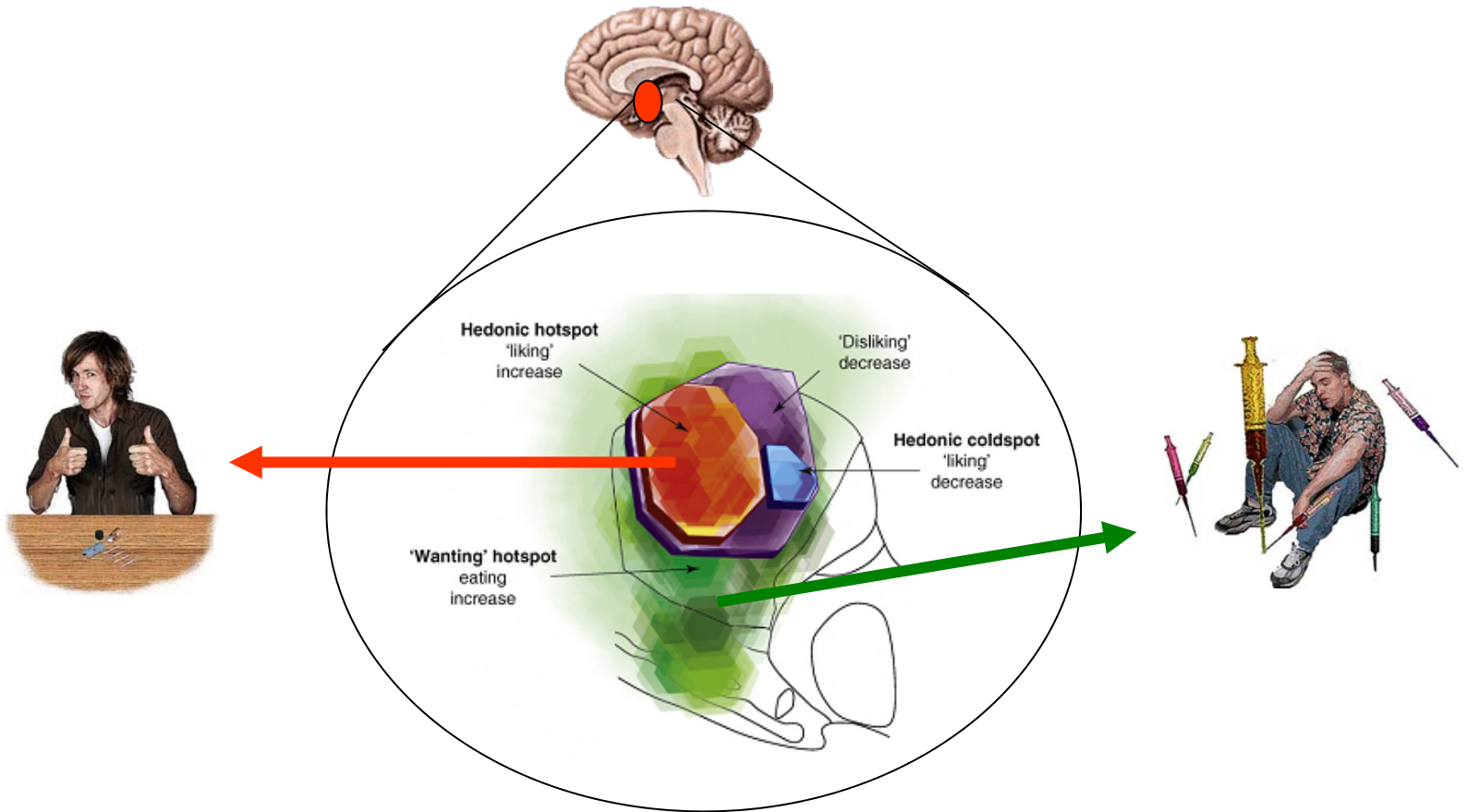
Les Hedonic Hot Spots

*Berridge et al., 2009; Pecina et al., 2005
Smith & Berridge, 2005; Smith & Berridge, 2007*

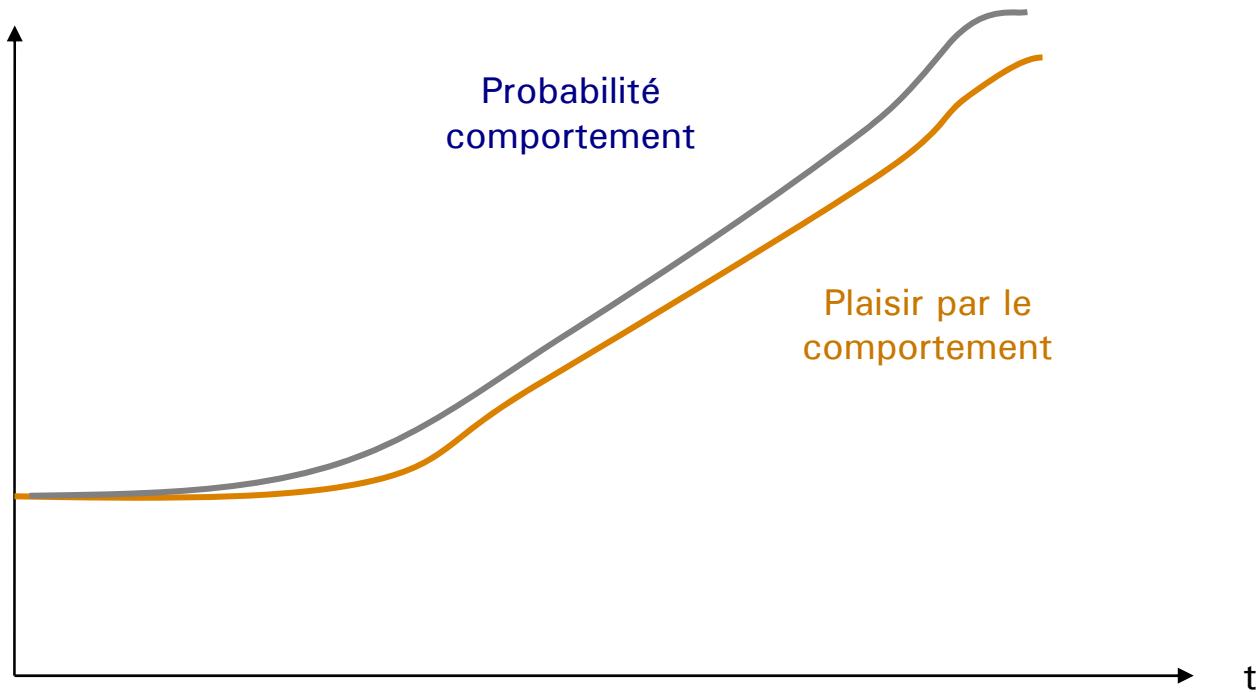


Zones 'hédoniques' vs 'addictives'

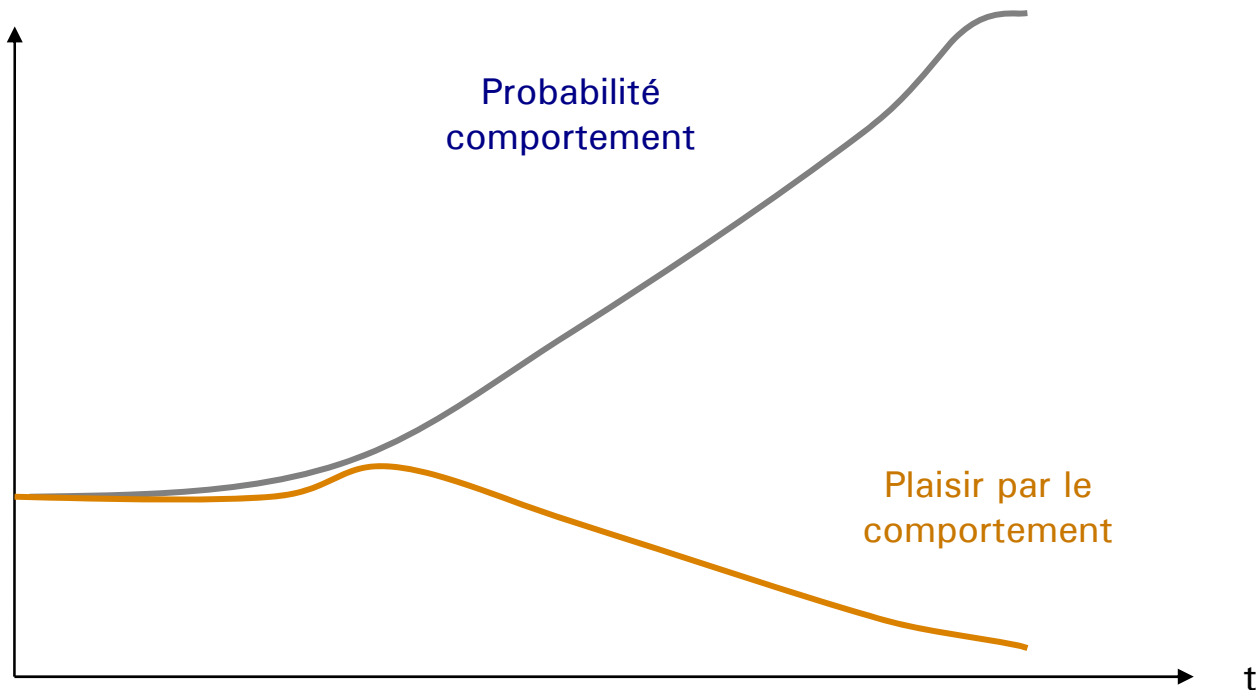
Berridge et al., 2009; Pecina & Berridge, 2005



Effets hédoniques → Addiction ?



Dissociation hédonique



Comportements appétitifs vs consommatoires

Appétitifs

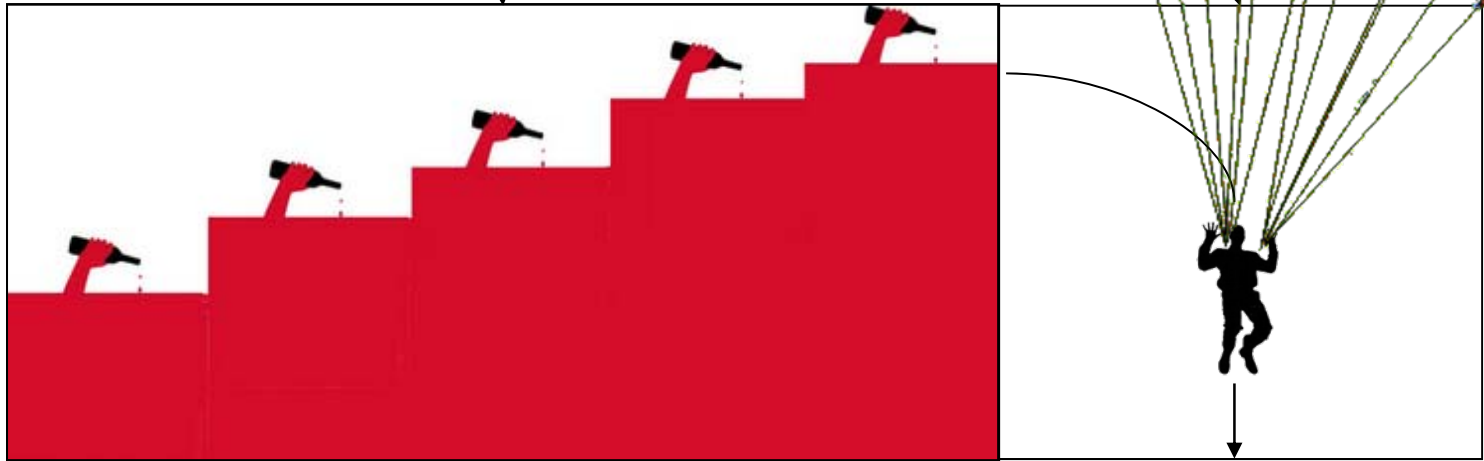


Consommatoires



Dépendance

Addiction



Tolérance

Sevrage

Dépendance

Addiction

Comportement mal adapté

- Focalisation croissante sur recherche et consommation
- Négligence comportements alternatifs
- Perte de contrôle (automatisation)



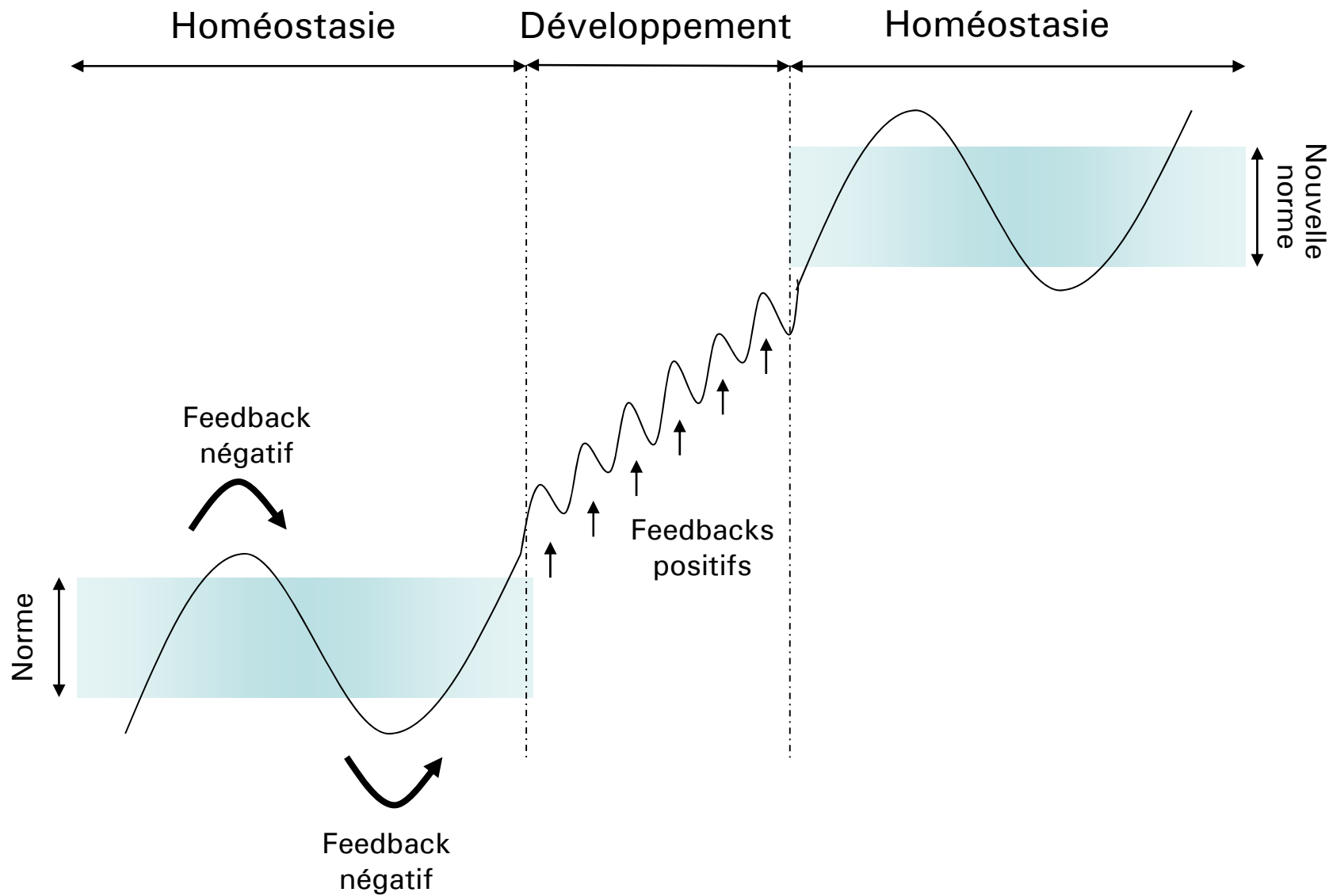
Dépendance

Addiction

Comportement mal adapté

- Focalisation croissante sur recherche et consommation
- Négligence comportements alternatifs
- Perte de contrôle (automatisation)





Les feed-backs

négatifs

- But : maintenir système dans normes, s'opposer à sa tendance naturelle à évoluer
- Produit **stabilité** (homéostasie)

positifs

- But : changer normes
- Engage système dans processus **changement** (croissance/développement)
- !!! Source cercles vicieux
 - → paralysie système
 - par épuisement
 - par impasse

La carrière du patient addict



Initiation

Contexte



Consommation
hédonique

«Plaisir»



Addiction

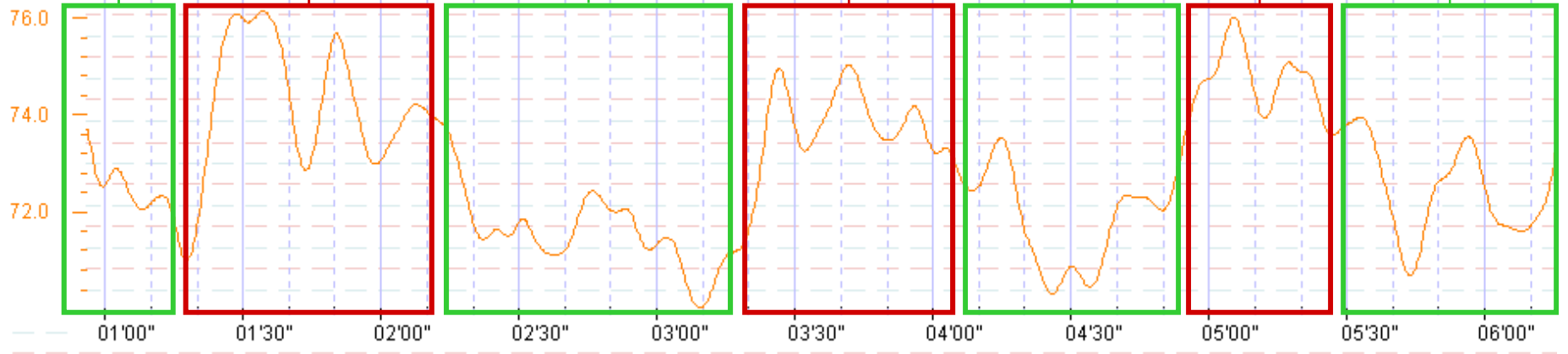
Automatisation

Attentional Bias

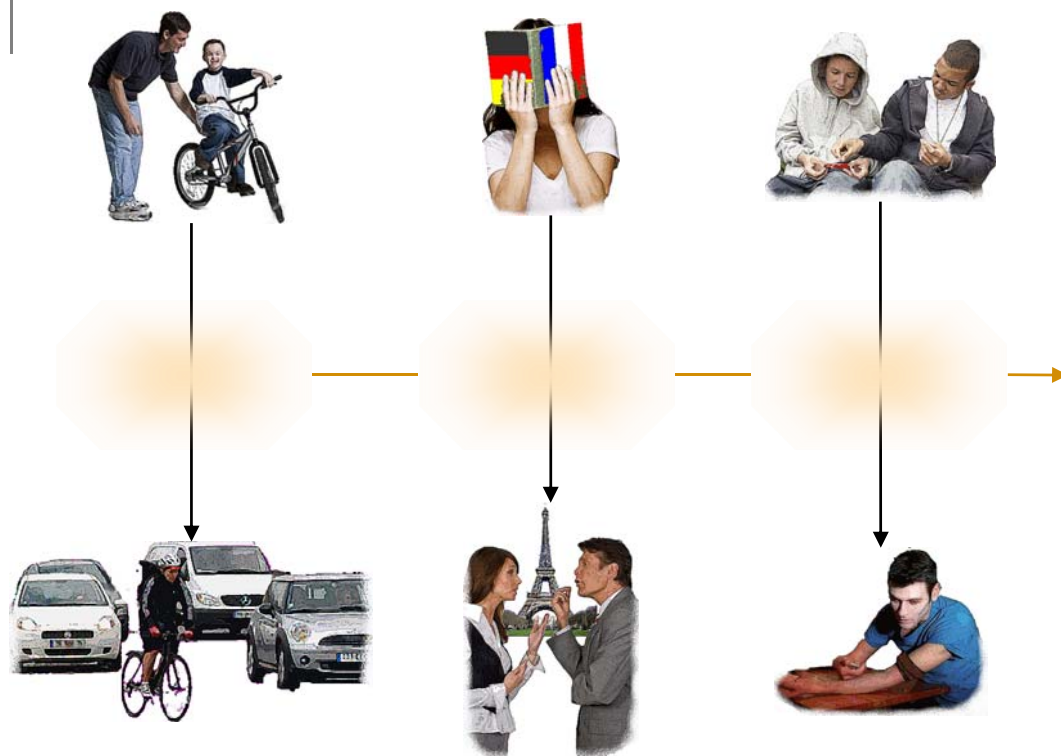




G:BVP heart rate



Non-automatique → automatique



- ↑ Rapidité
- ↓ Variabilité
- Déclenchement par stimulus
- ↓ contrôle
- Exécution aisée
- ↓ conscience

LA METAPHORE DES ORNIERES



LA METAPHORE DES ORNIERES



Le fond ⇔ La vulnérabilité

LA METAPHORE DES ORNIERES



Fréquence traffic ⇔ Fréquence consommations

LA METAPHORE DES ORNIERES

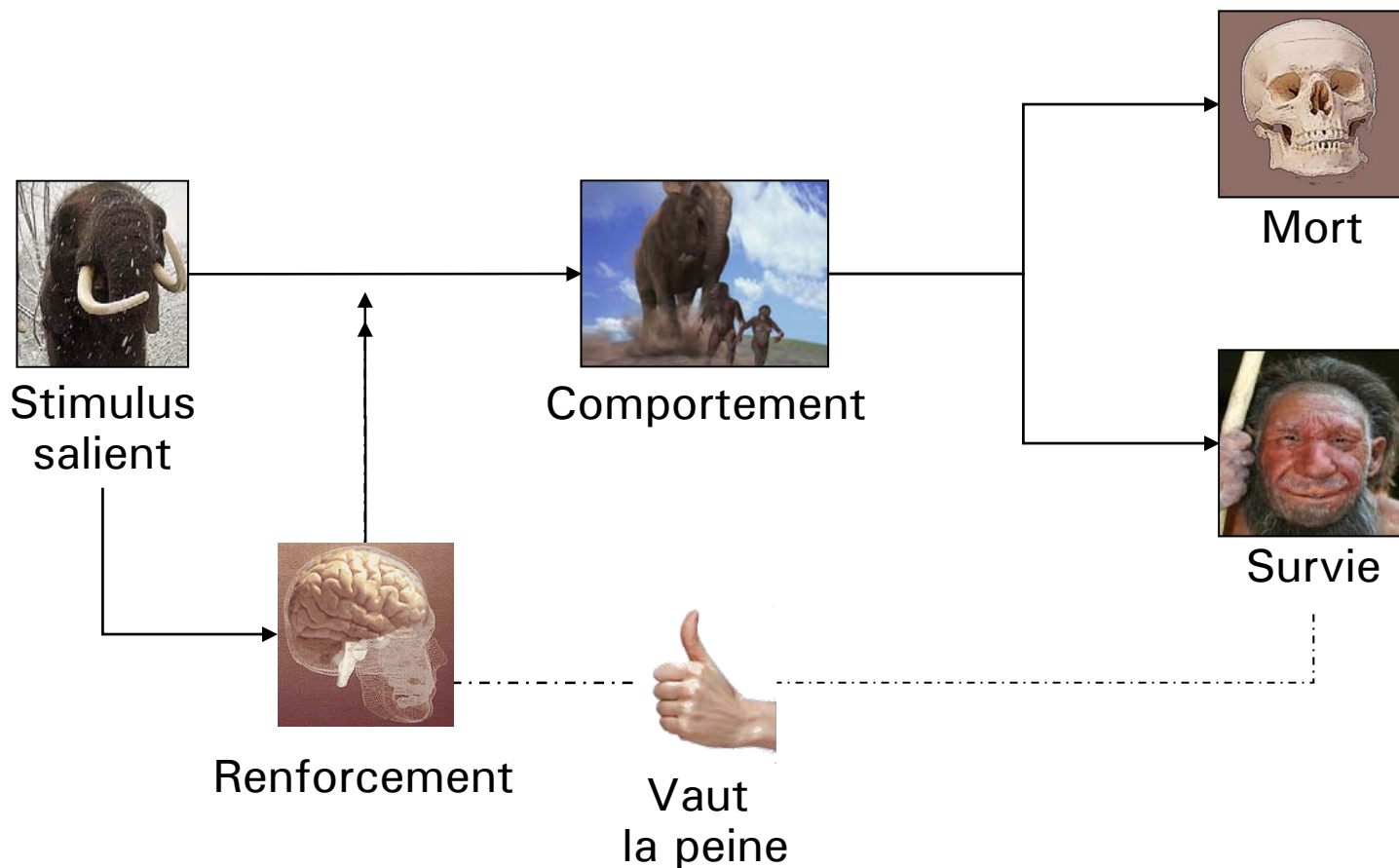


Poids du véhicule \Leftrightarrow Renforcement

Avantage évolutionnaire de l'automatisation



Avantage évolutif de l'automatisation



Stimuli salients



Sexualité



Nourriture



Danger



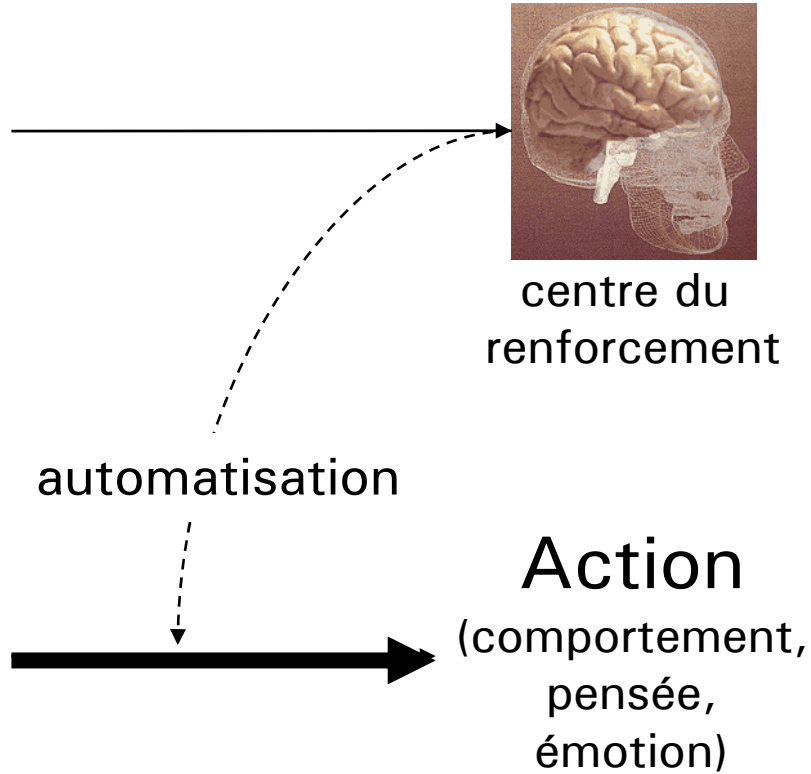
Douleur



Nouveauté



Situations sociales





Opiacés



Nicotine



Cocaine



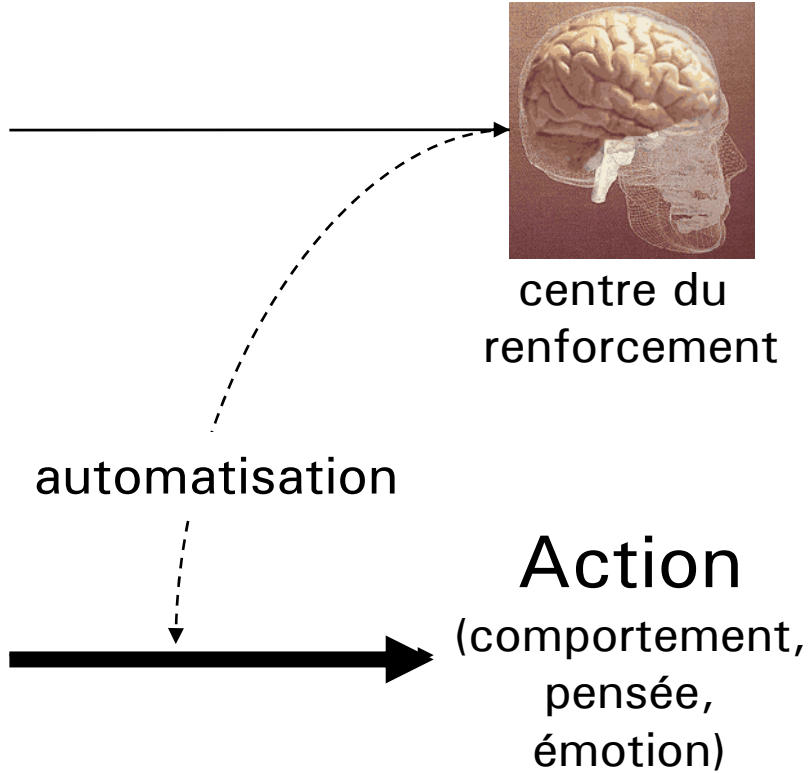
THC



Alcool



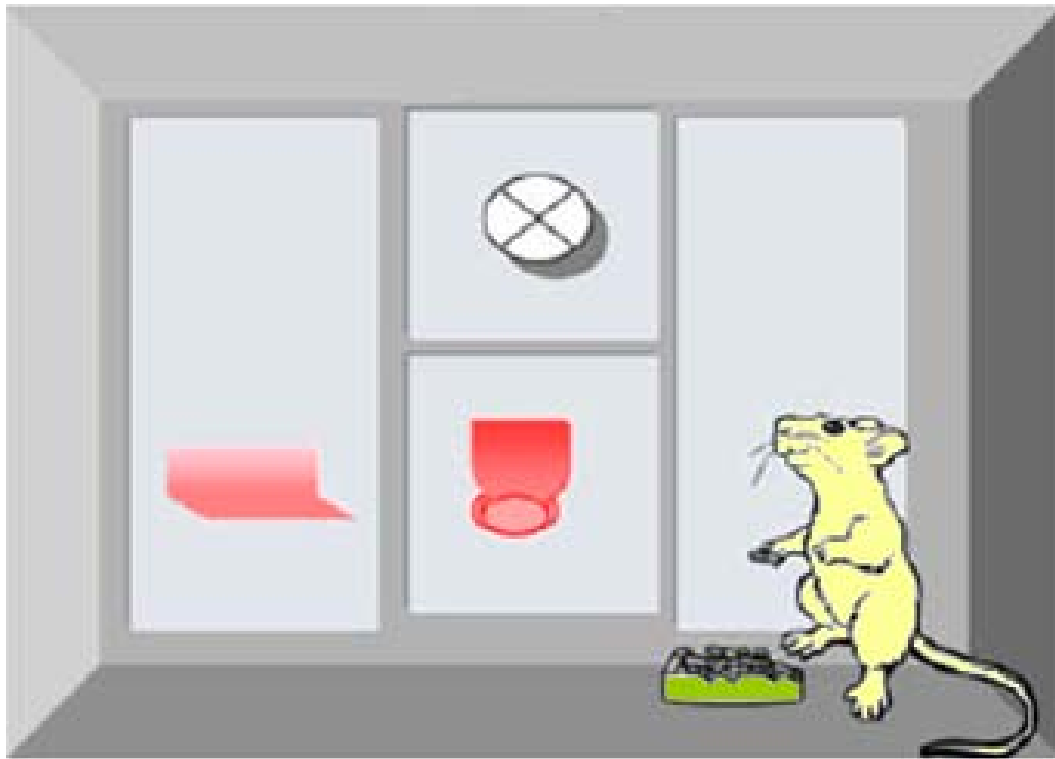
Amphétamines



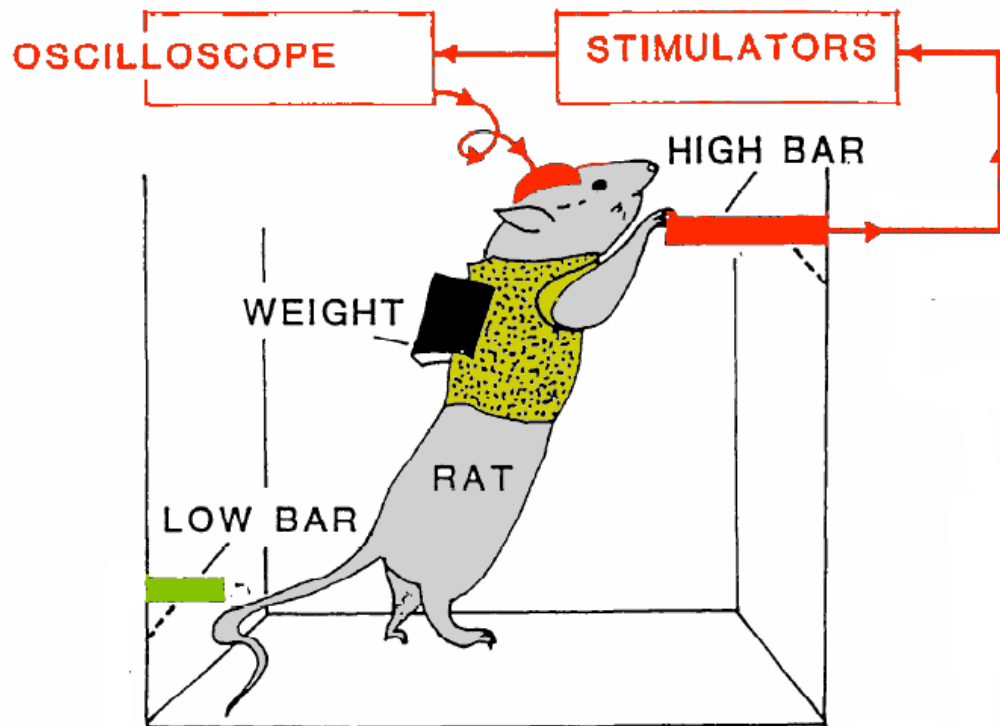


Dopamine et renforcement

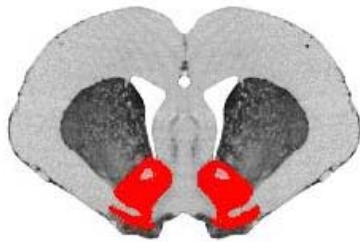
Substrat de la dopamine



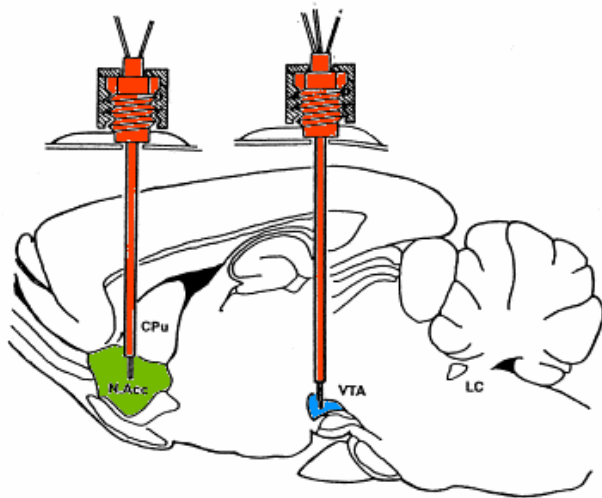
Stimulation VTA et renforcement



Noyeau accumbens



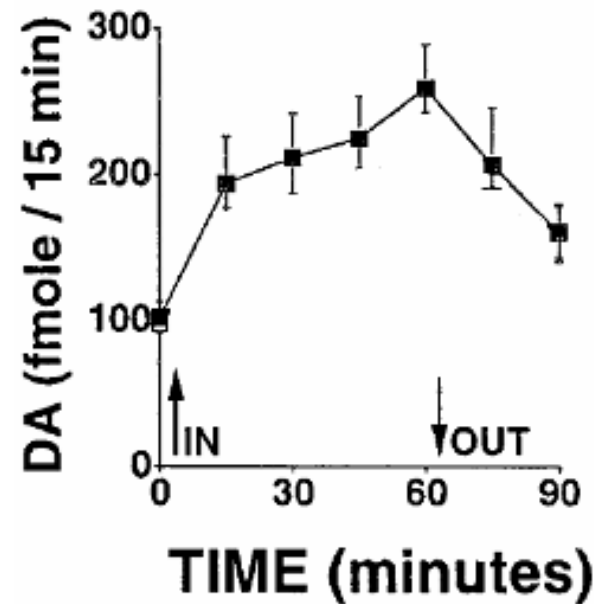
Libération dopamine N.accumbens



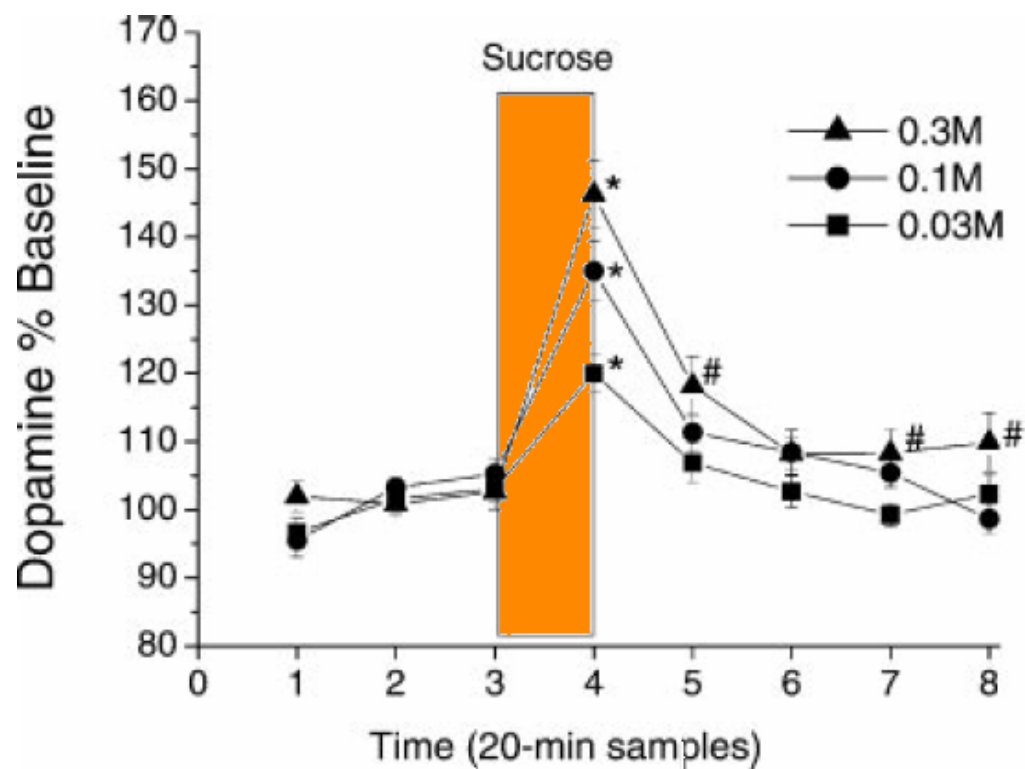
Libération dopamine N.accumbens

**Stimuli
sexuels**

DA IN DIALYSATE - NAcc

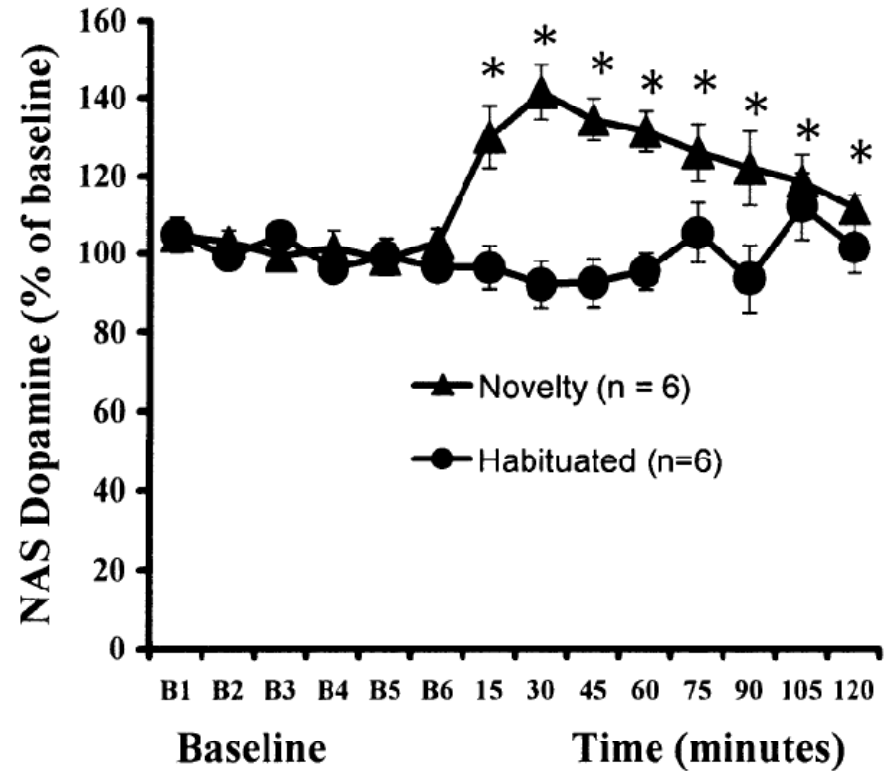


Libération dopamine N. accumbens



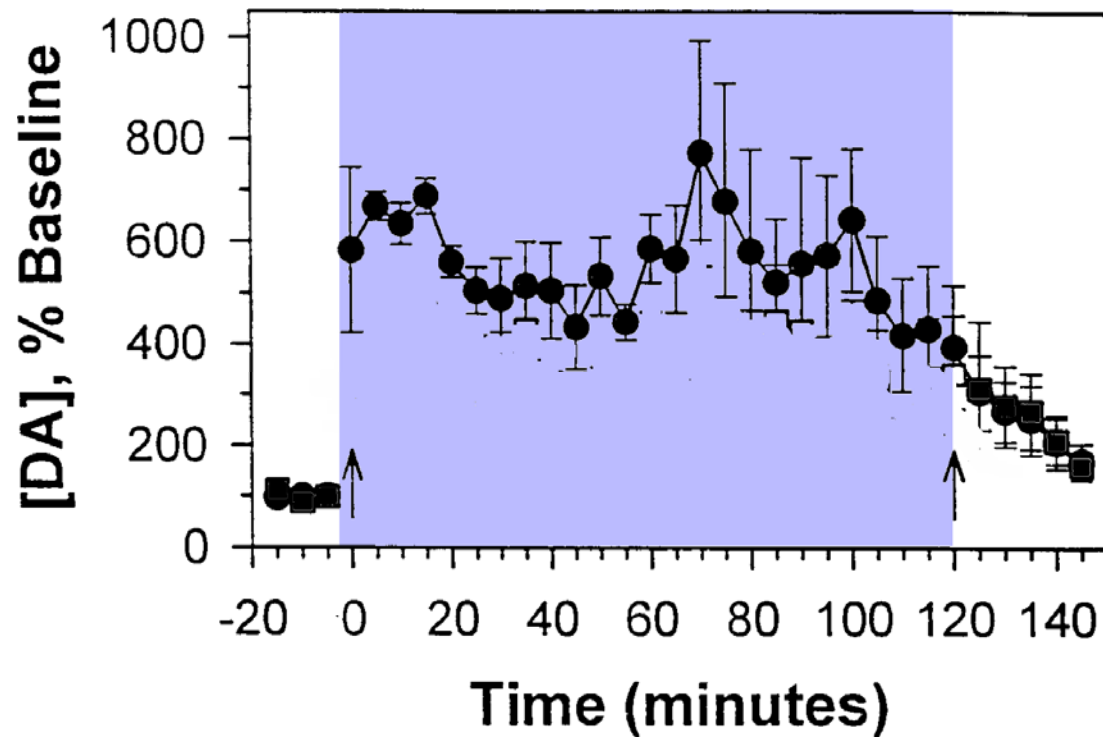
Libération dopamine N.accumbens

Nouveauté



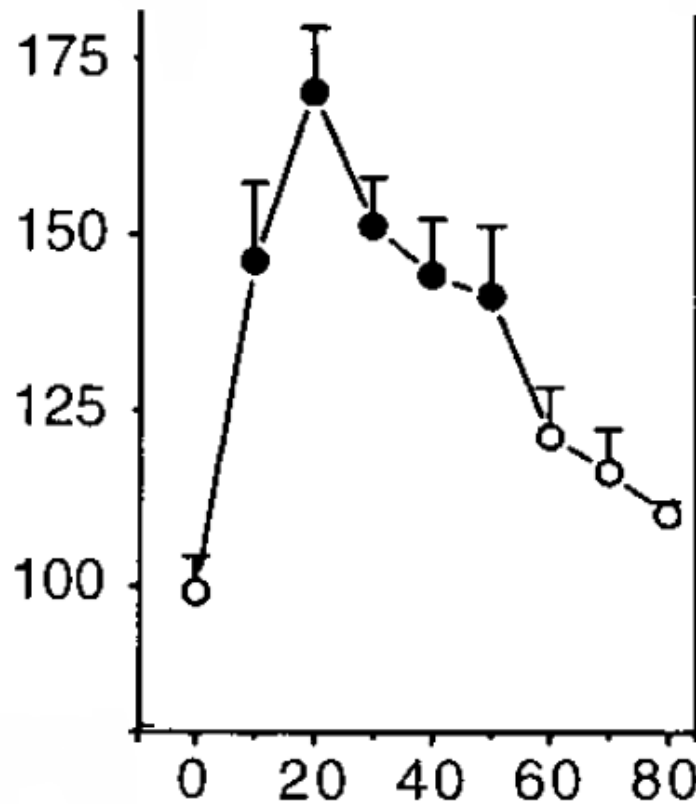
Libération dopamine N.accumbens

Cocaine

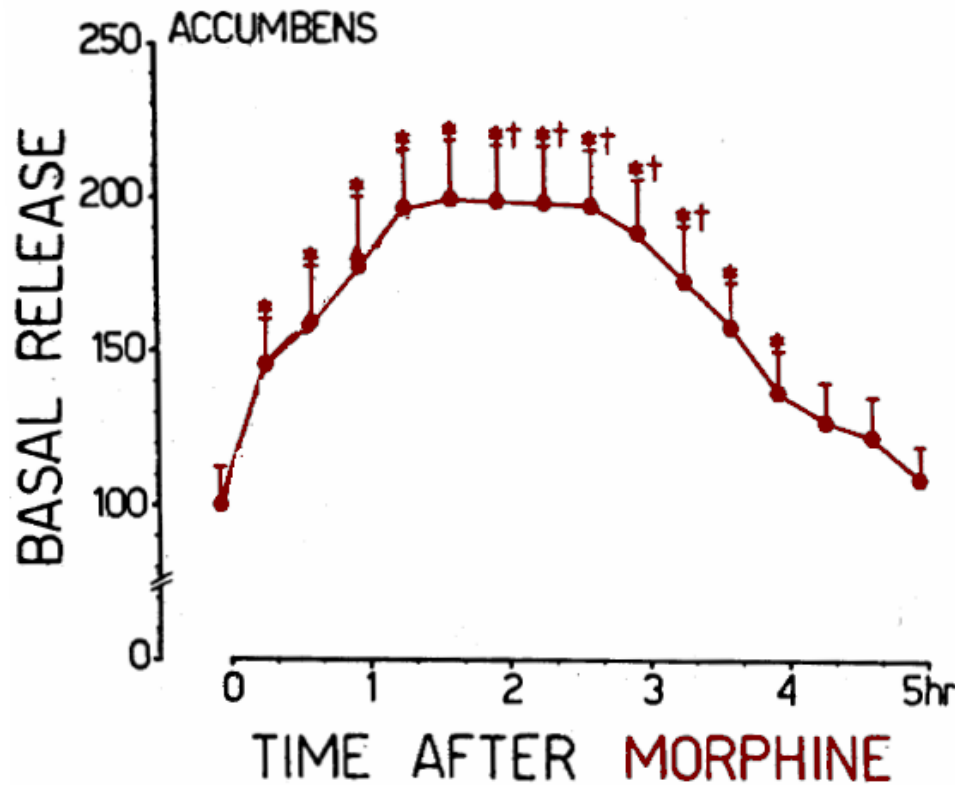


Libération dopamine N.accumbens

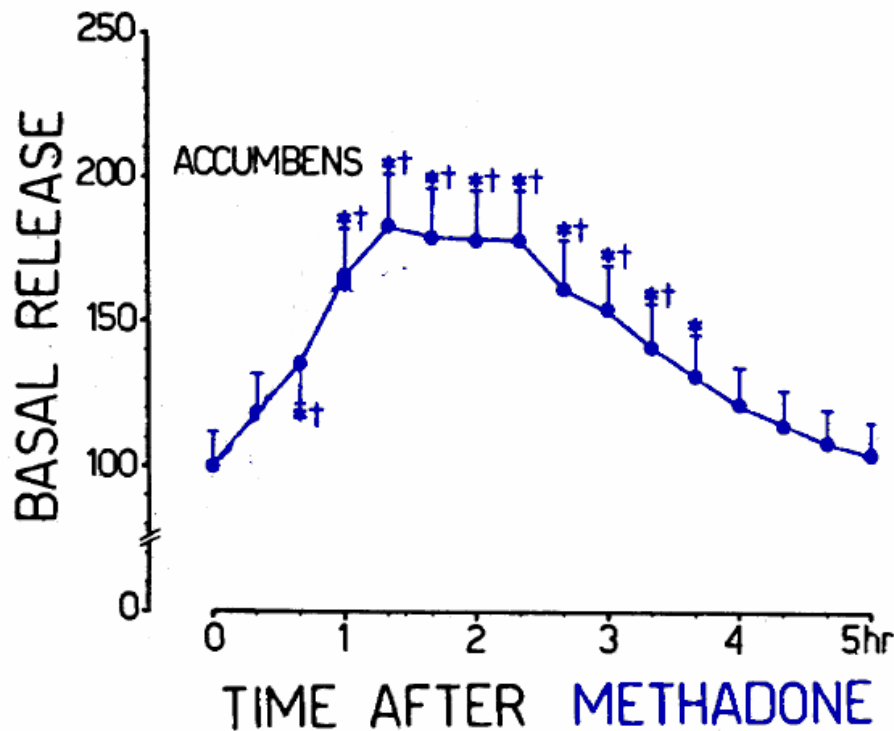
Héroïne



Libération dopamine N. accumbens

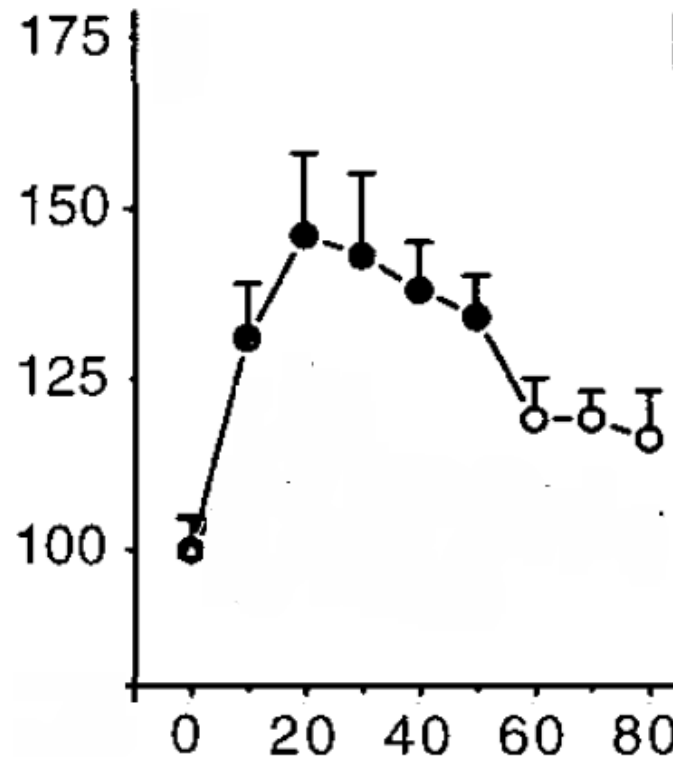


Libération dopamine N. accumbens



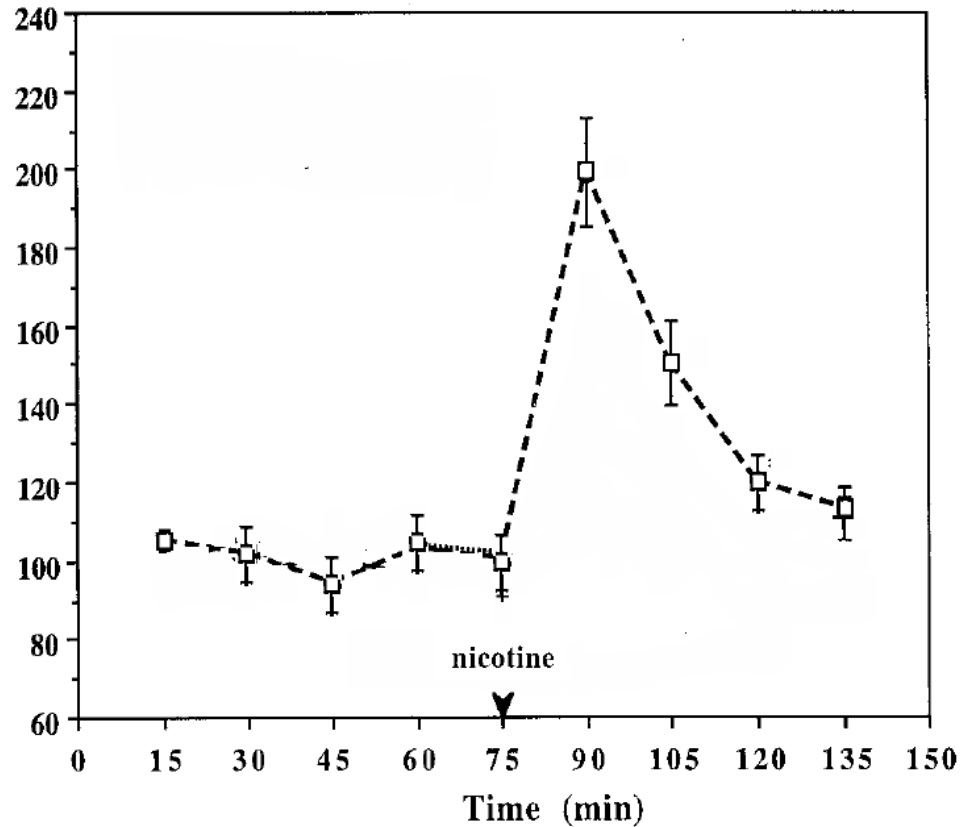
Libération dopamine N. accumbens

Cannabis



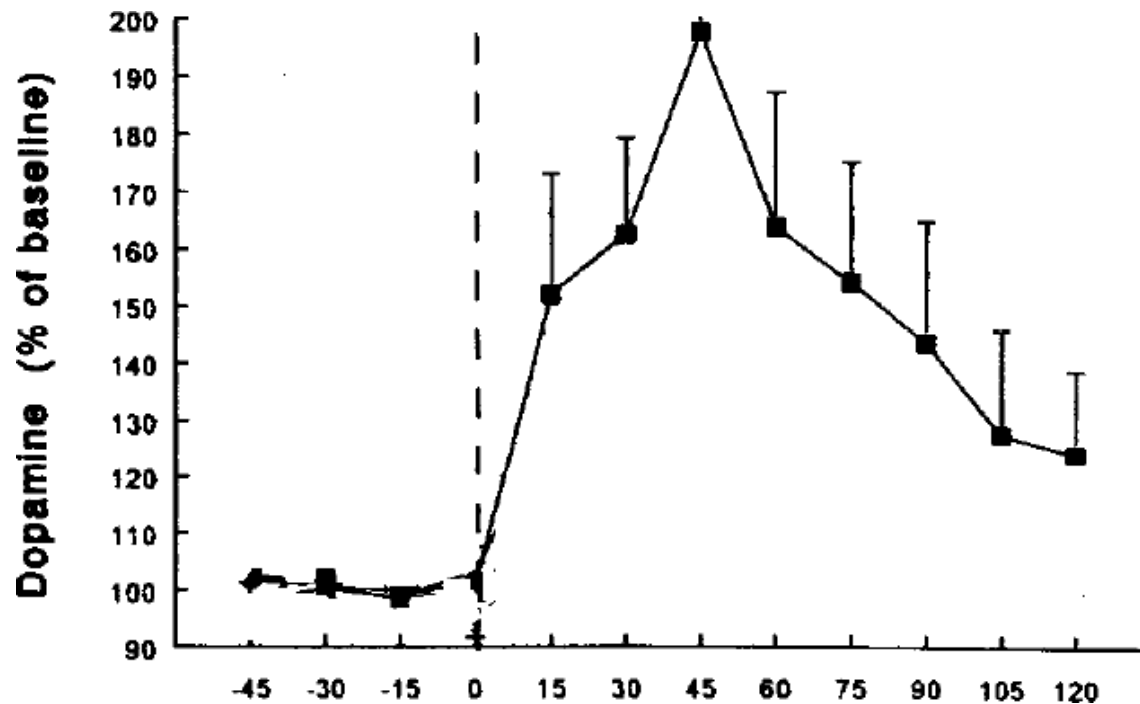
Libération dopamine N.accumbens

Nicotine

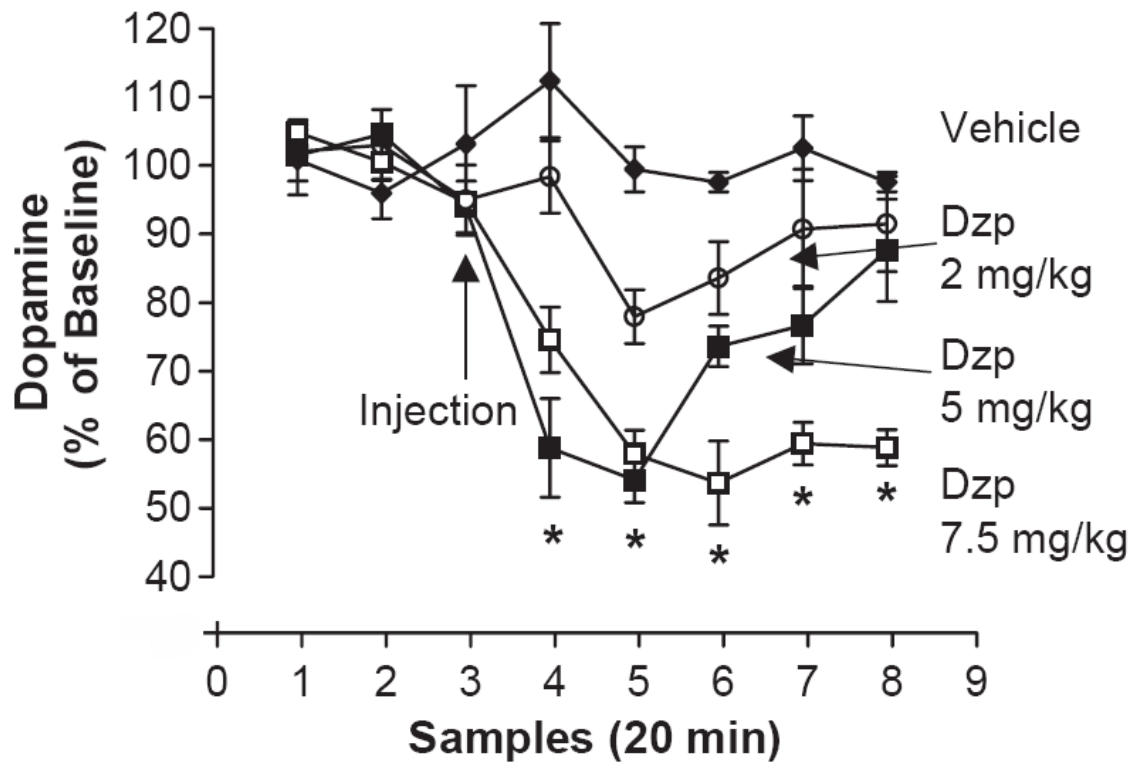


Libération dopamine N. accumbens

Alcool



Diazepam → ↓ DA dans NAcc !



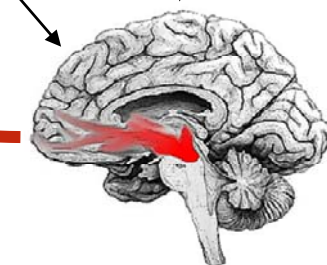
**Comportement
associé**



**Prise substance
addictive**



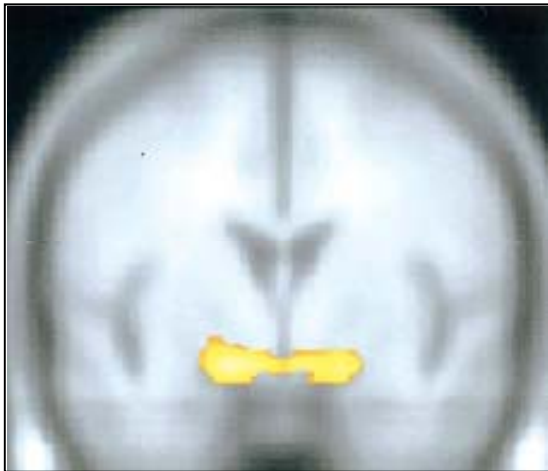
Corrélation
temporelle



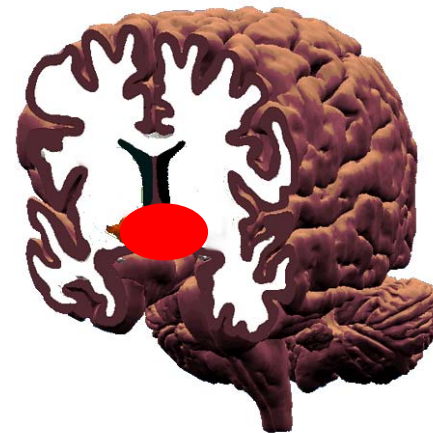
Renforcement

Activation noyau accumbens

Karame et al., 2002

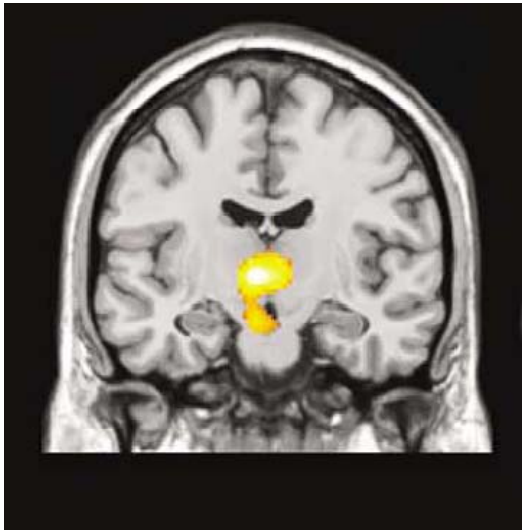


Film érotique

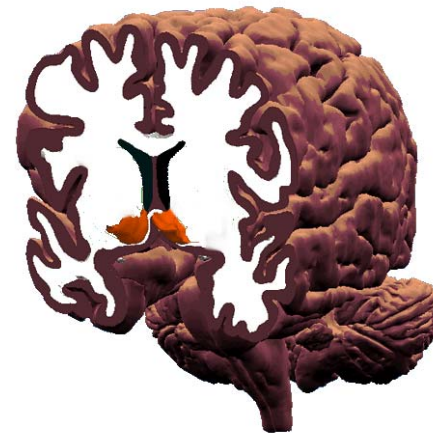


Activation noyau accumbens

Killgore et al., 2003

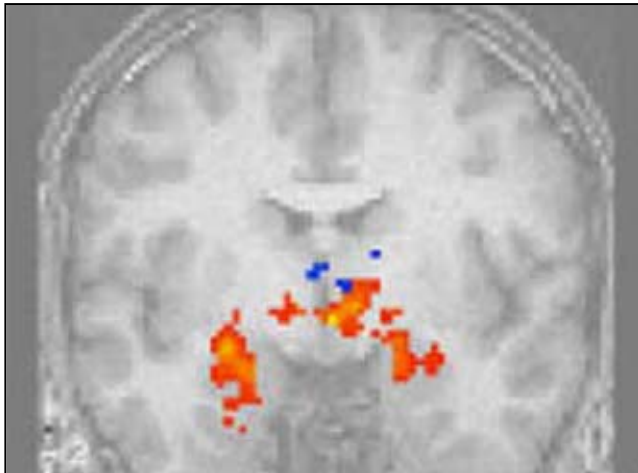


Aliments hypercaloriques

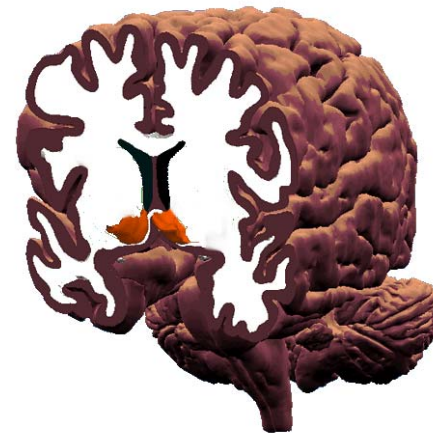


Activation noyau accumbens

Garrett & Maddock, 2006

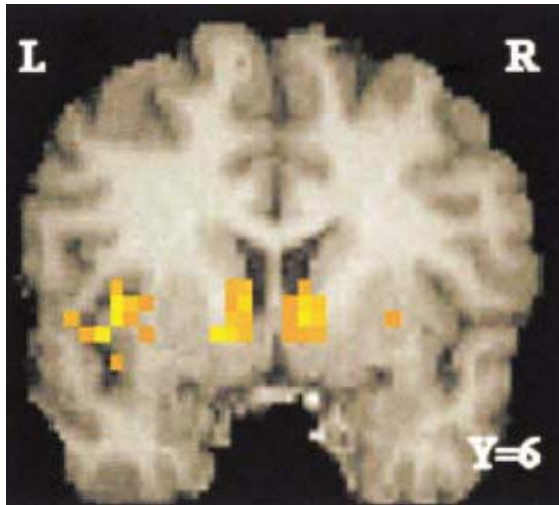


Images dégoûtantes

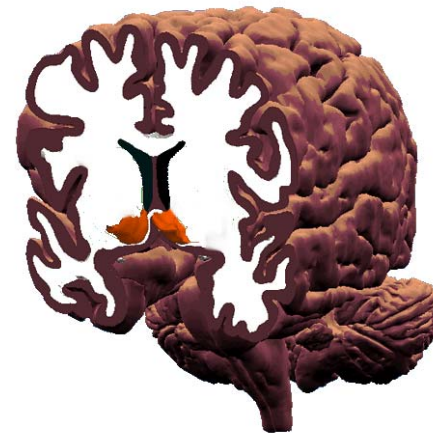


Activation noyau accumbens

Jensen et al., 2003

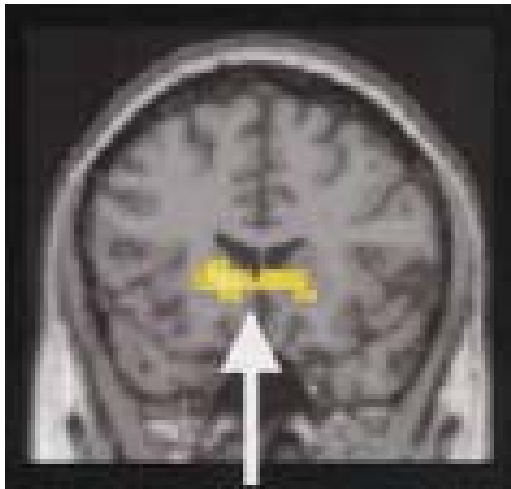


Douleur

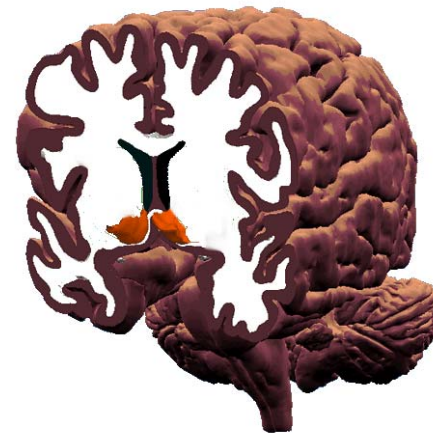


Activation noyau accumbens

Rilling et al., 2002

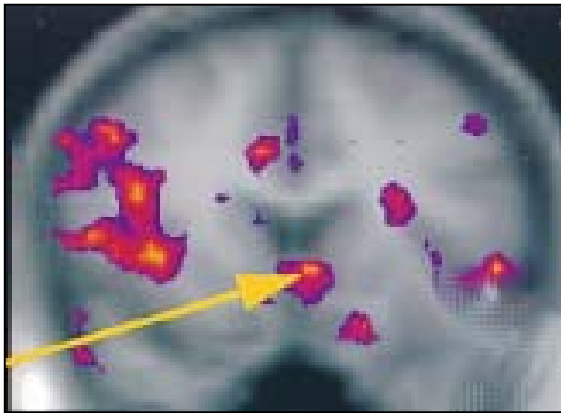


Interaction sociale
(partner humain vs
partner ordinateur)

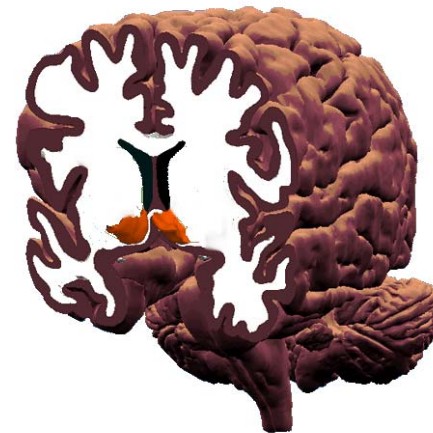


Activation noyau accumbens

Breiter et al., 1997

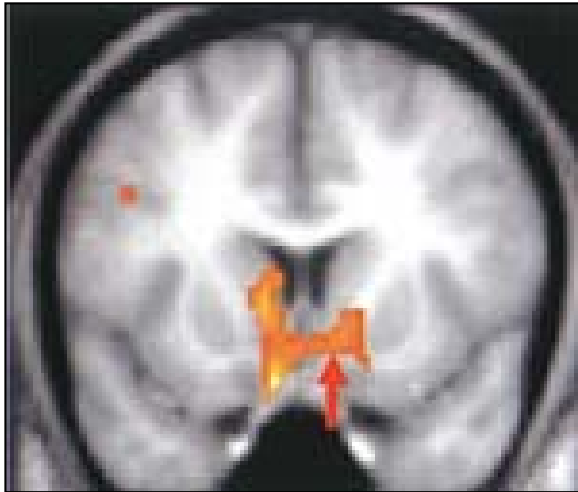


Cocaine

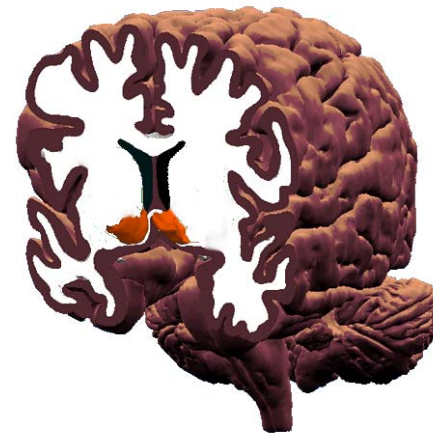


Activation noyau accumbens

Kareken et al., 2004



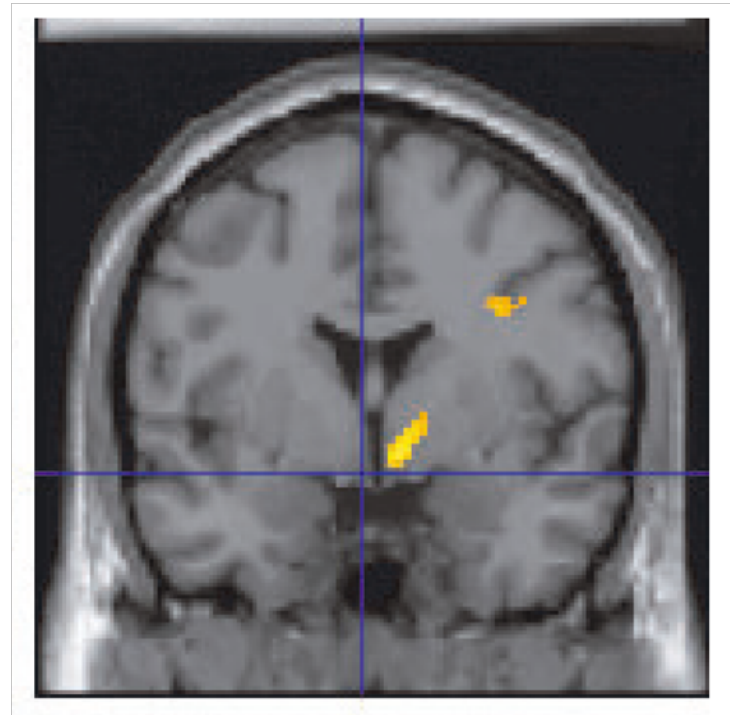
Odeur alcool



Cravers chocolat vs. *Non-cravers*

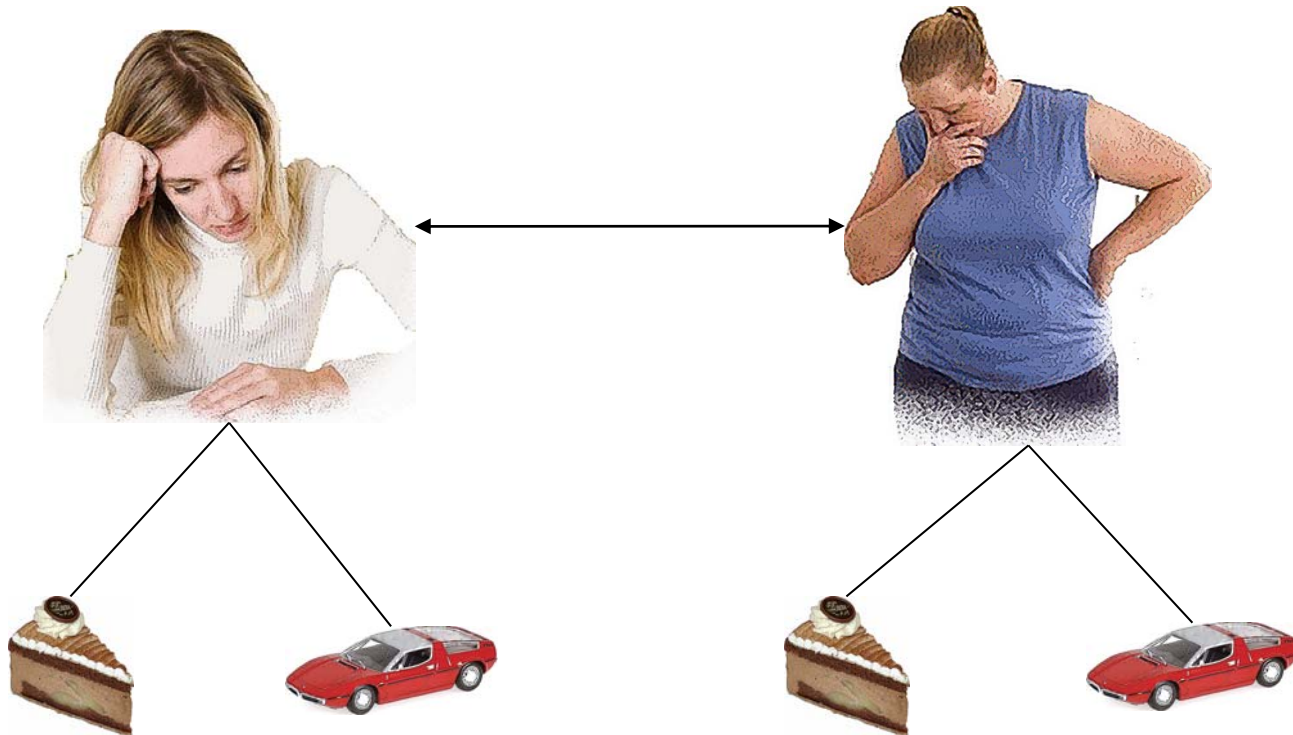


Chocolat en bouche
Vue de chocolat

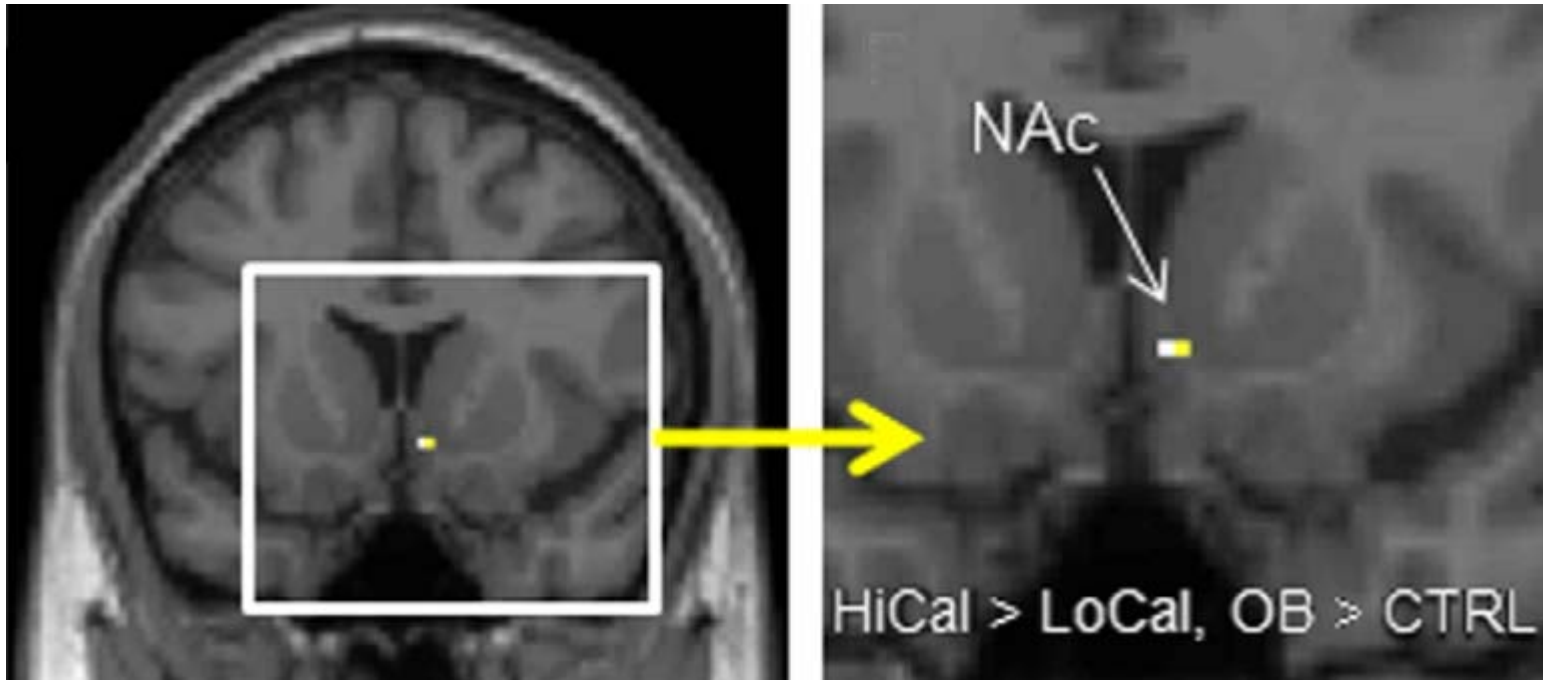


Activation ↑ chez les *cravers*

Femmes obèses vs. contrôles

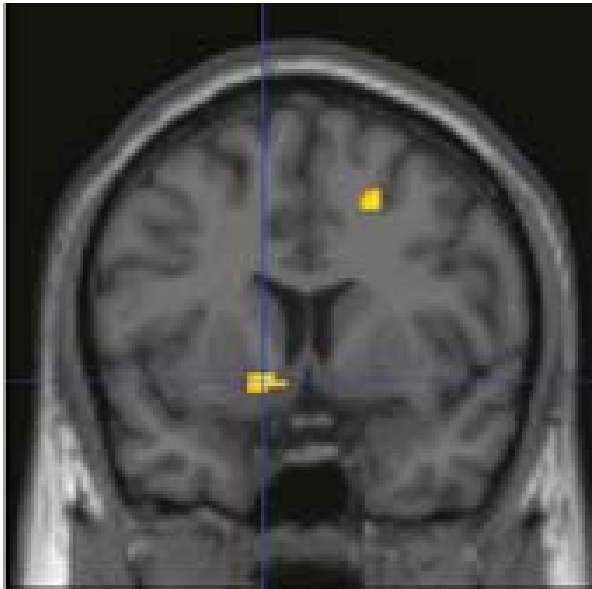


Femmes obèses vs. contrôles

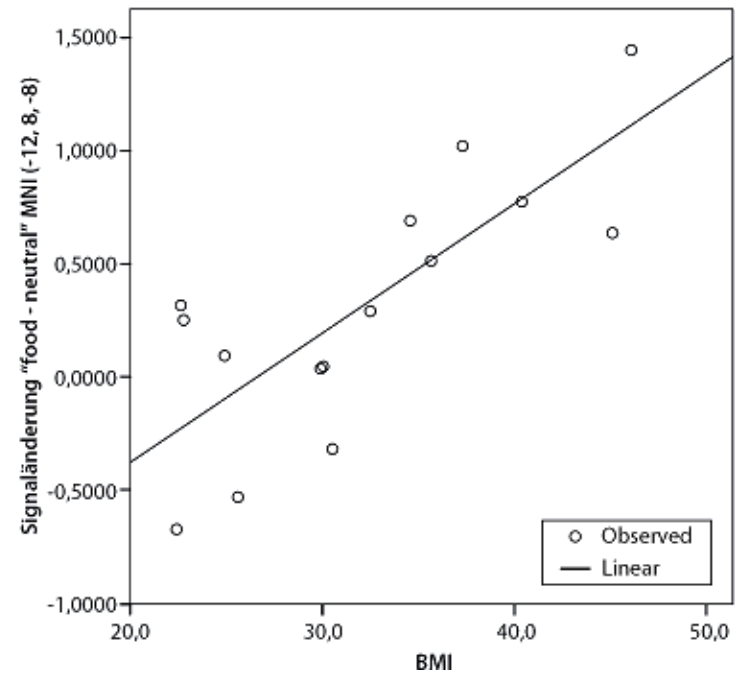


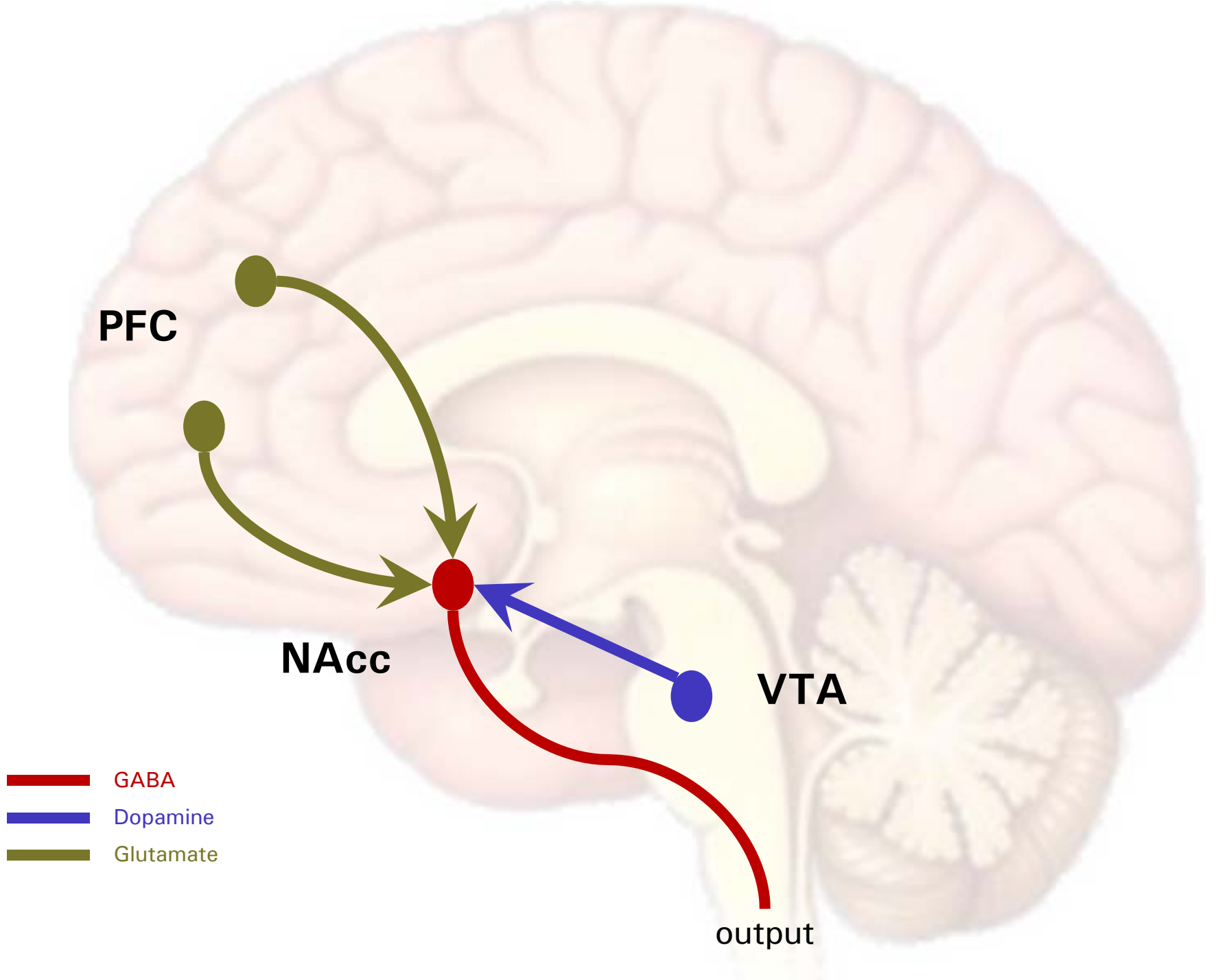
BMI et activation striatum

Obèses vs. Contrôles

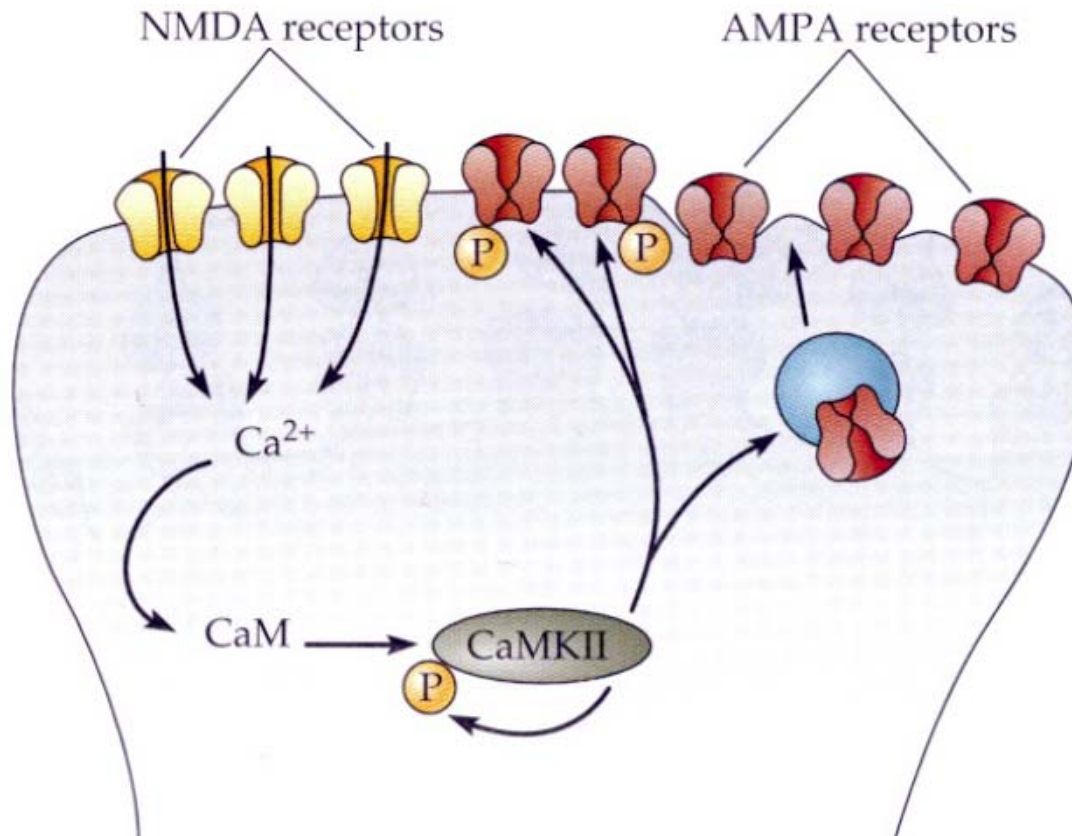


Corrélation avec BMI



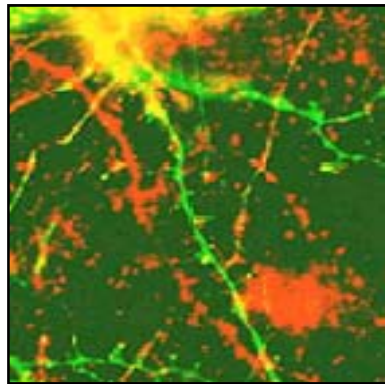


Récepteurs glutamate

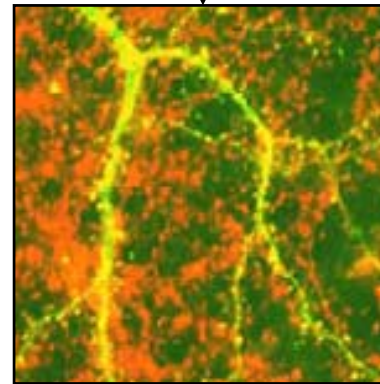


Récepteurs glutamate

Lin et al., 2004



NMDA

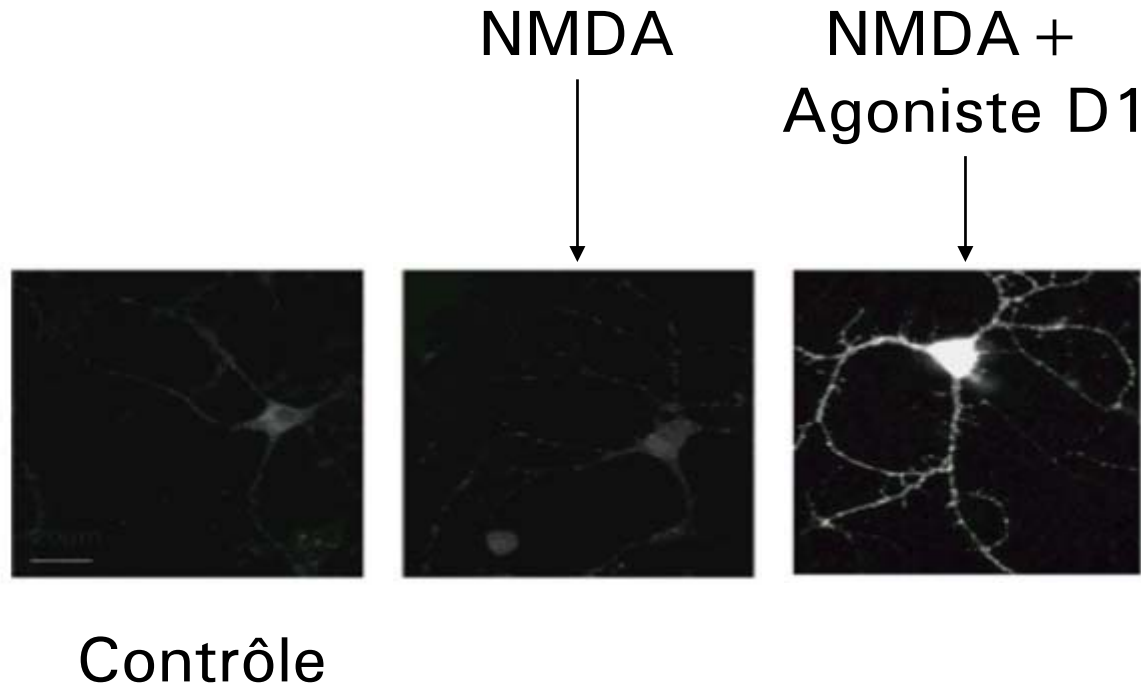


AMPA-R antibodies



Récepteurs glutamate

Mangiavacchi & Wolf, 2004

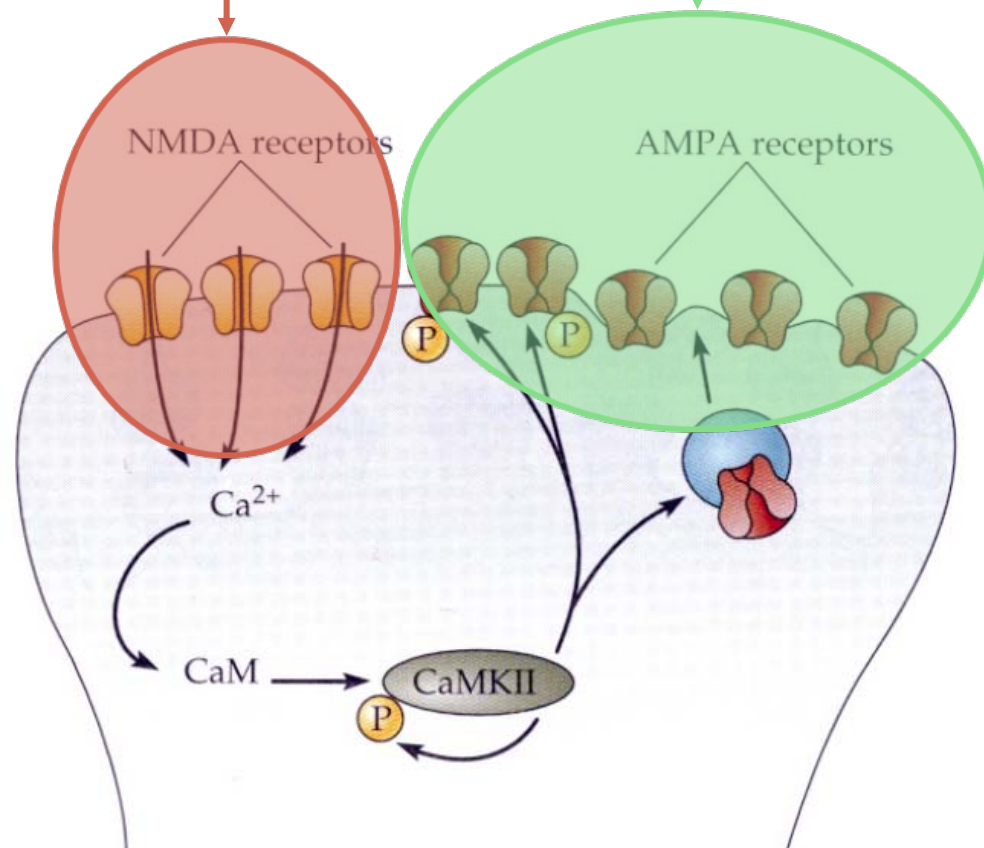


↓ Développement
addiction

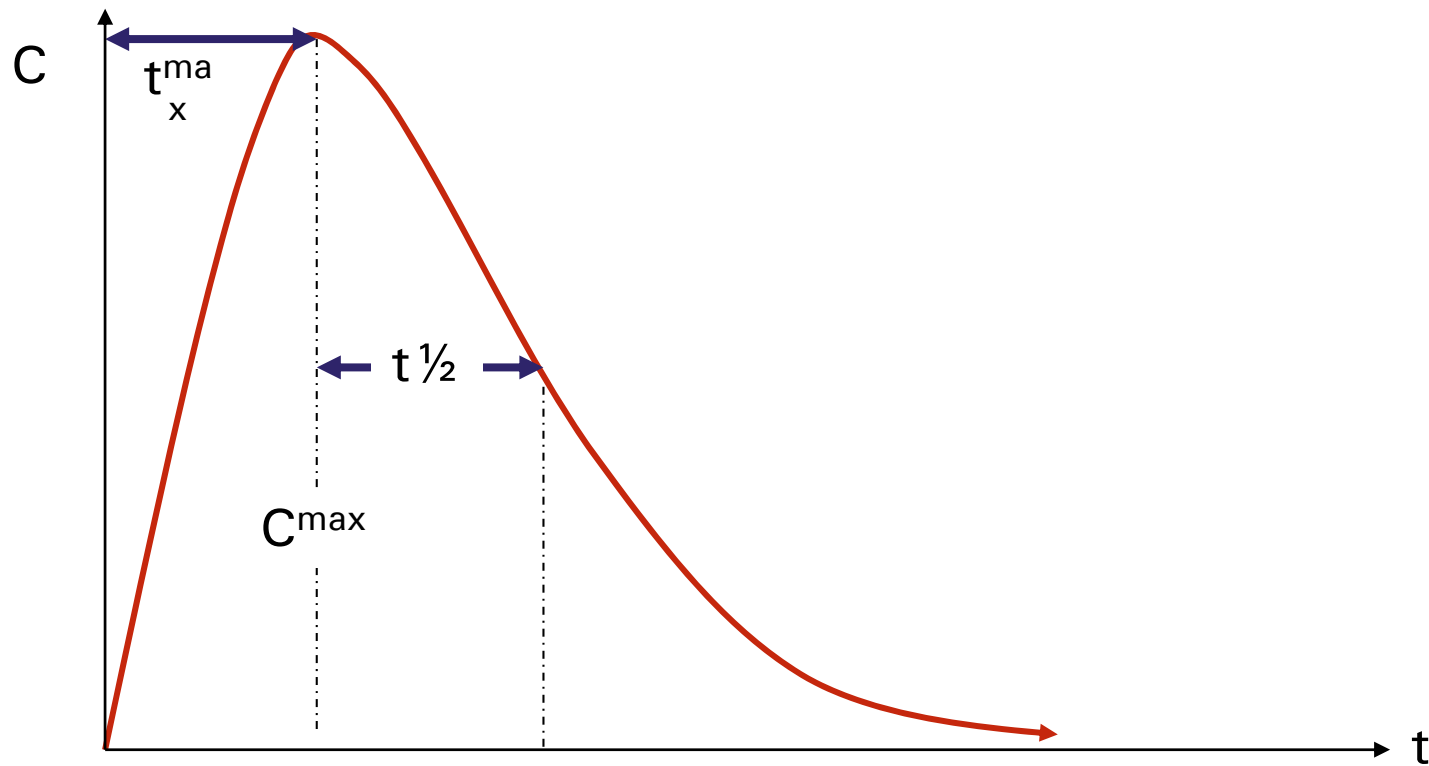
↓ Expression
addiction

Modulation NMDA

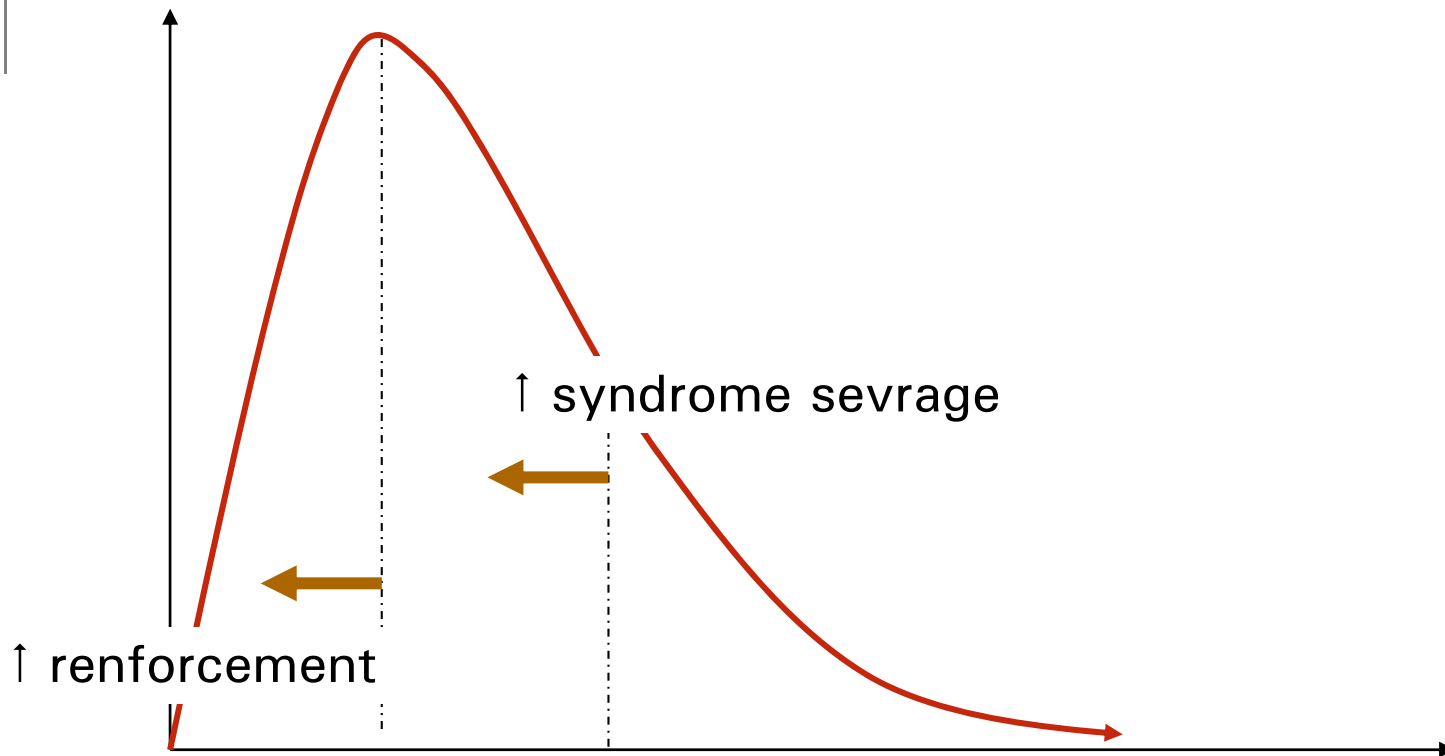
Modulation AMPA



Impact pharmacocinétique



Impact pharmacocinétique



« Milieu »

Thérapie

Comportements

Contexte



Comportements

Contexte



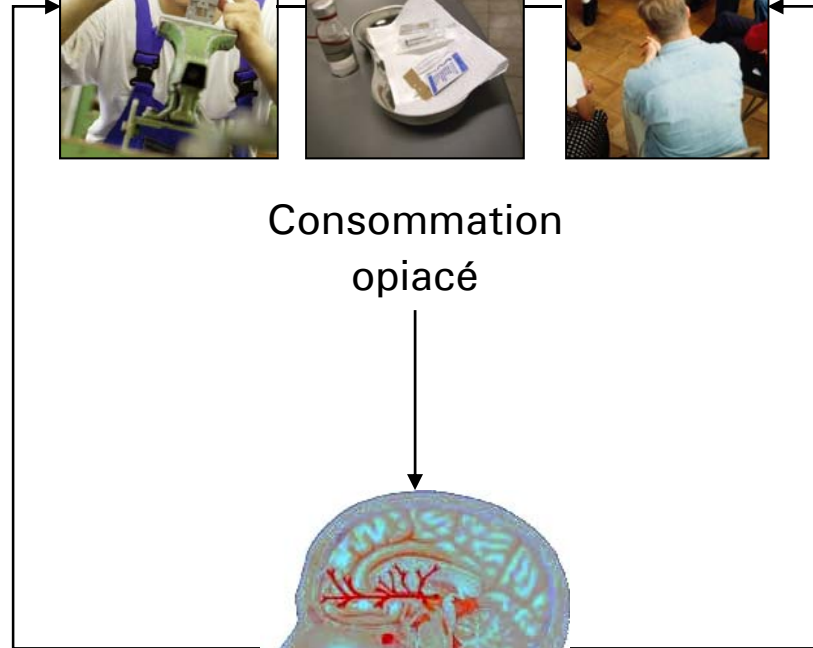
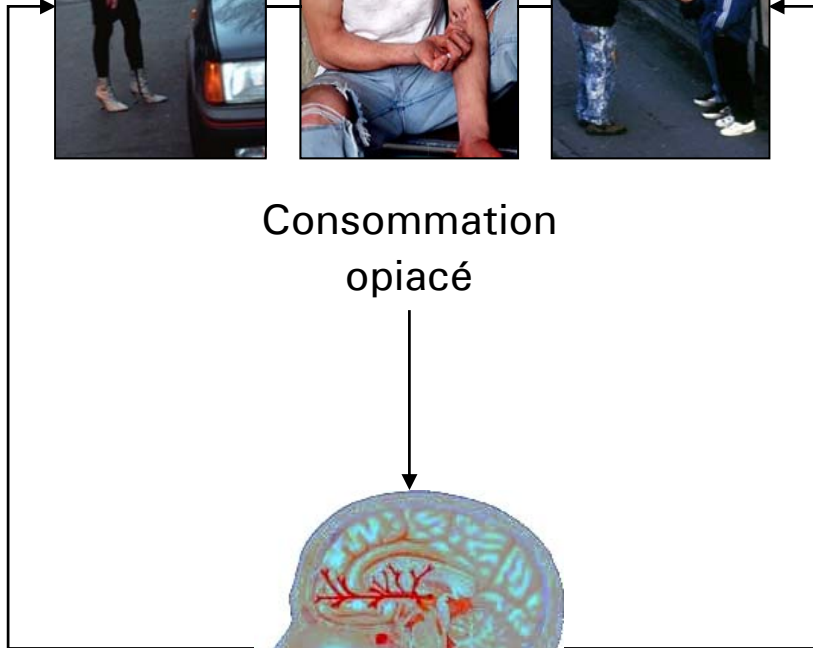
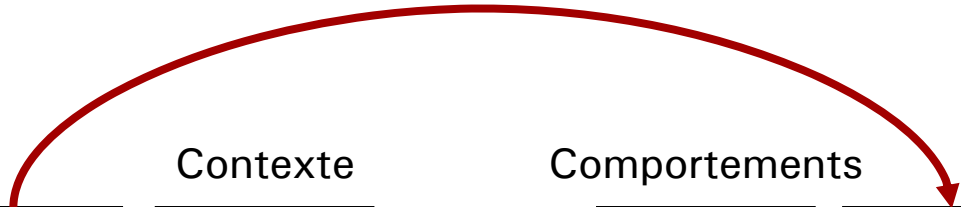
Consommation
opiacé

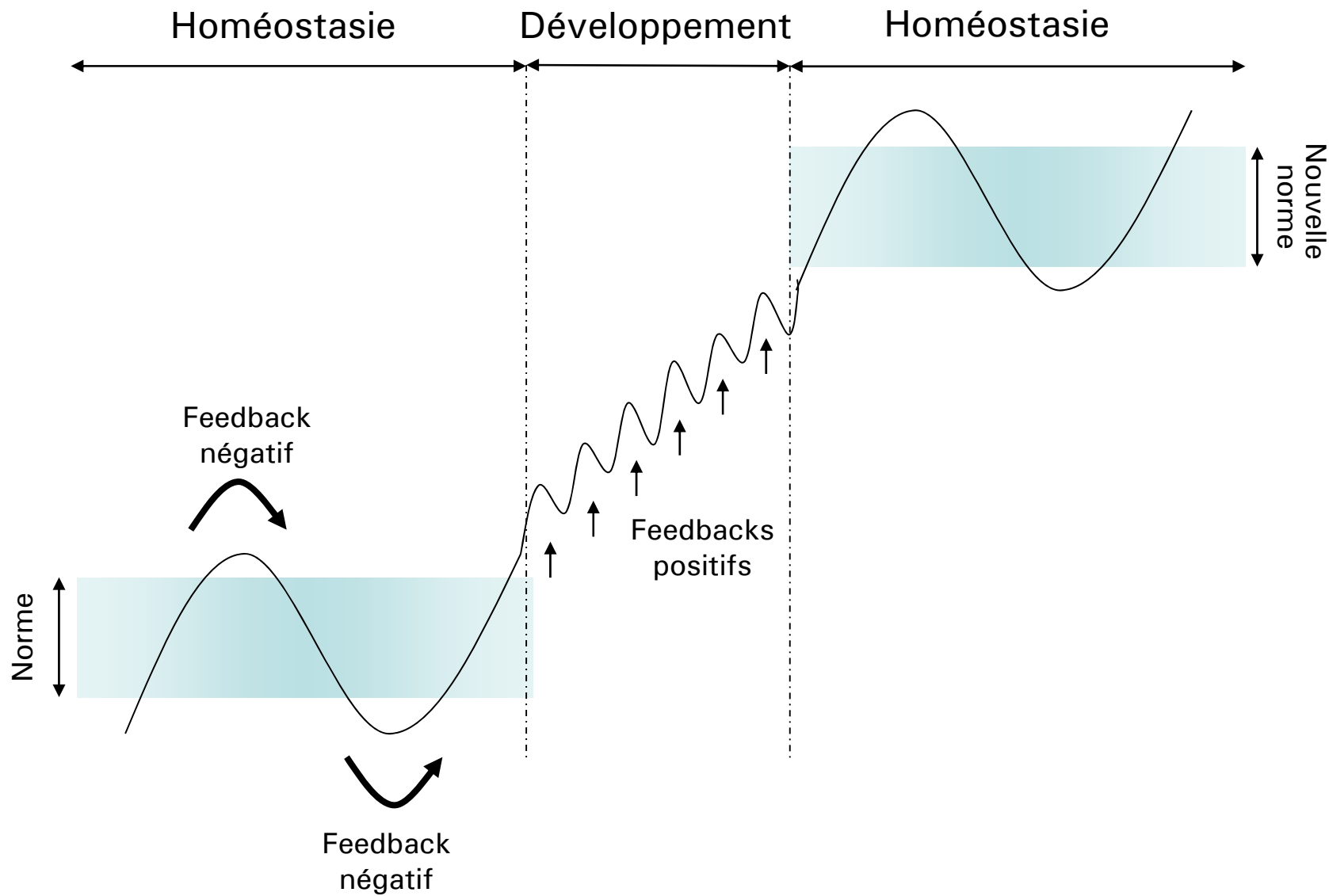
Consommation
opiacé

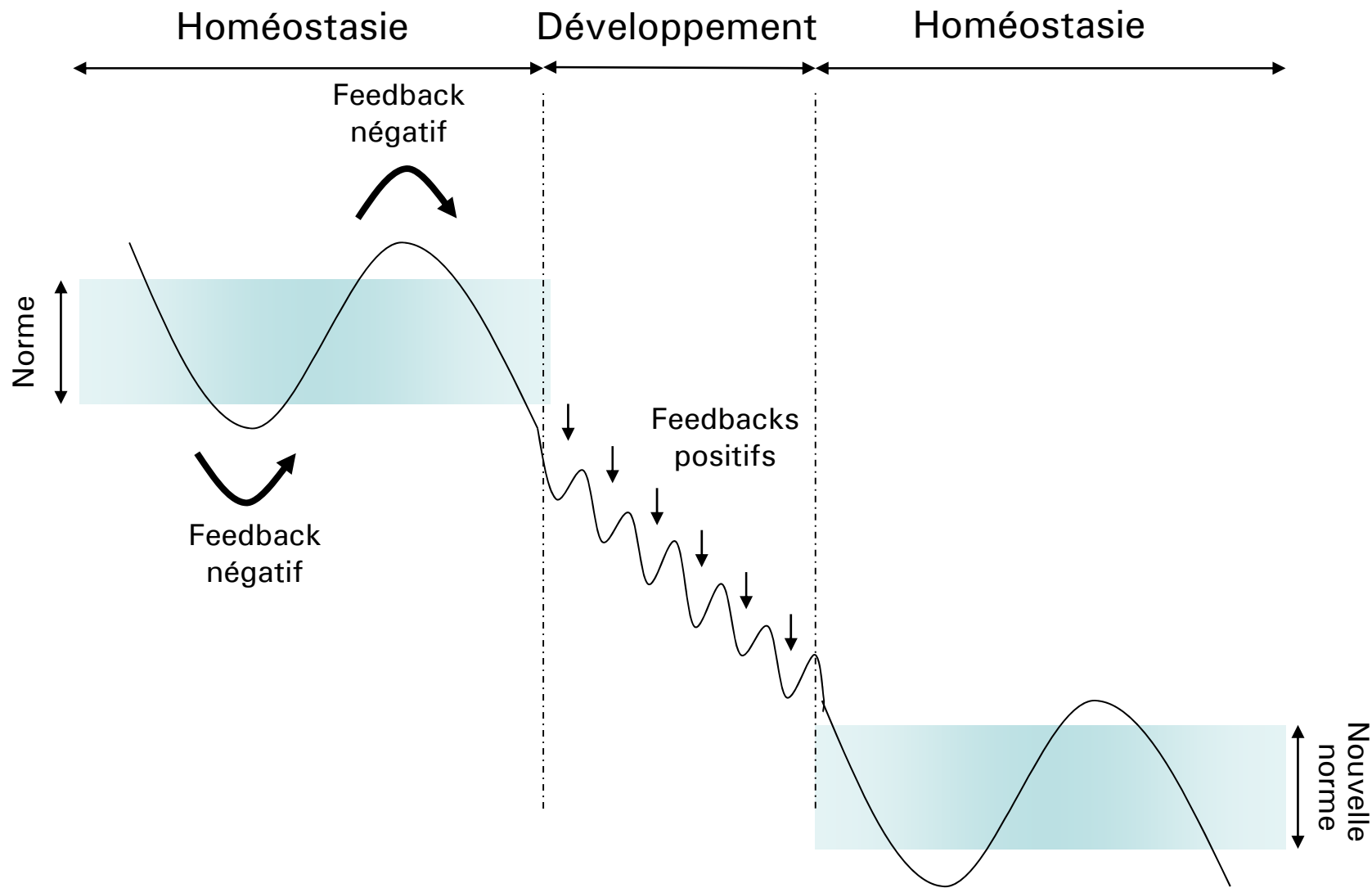


Renforcement

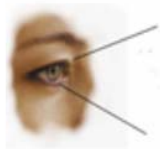
Renforcement







Objectif thérapeutique



Automatisme



Choix

La carrière du patient addict



Initiation

Contexte



Consommation
hédonique

«Plaisir»



Addiction

Automatisation

Les tâches du dealer



Initiation



Consommation
hédonique



Addiction

Rend le produit
désirable

Rend la
consommation
plaisante

Rend la
consommation
addictive

Les tâches de l'anti-dealer



Initiation



Consommation
hédonique



Addiction

Rend le produit
révulsant

Contrecarre le
plaisir

↑ capacités de
décision
rationnelle

La carrière thérapeutique



Initiation

Contexte



Consultations
répétées

«Plaisir»



Habilités
alternatives

Automatisation

Les ateliers de l'addictologie



Introduction aux approches orientées solutions en addictologie

2-3 décembre 2010



Addiction et obligation de soin: de la contrainte à la motivation

17-18 février 2011



Gestion du stress et de l'anxiété chez le sujet dépendant

24.01.2011 et 07.03.2011



Pharmacologie en alcoologie pour les non médecins

31.03 – 1.4.2011



Addiction au féminin

26-27.5.2011

Inscriptions en ligne:

http://addictologie.hug-ge.ch/inscription_addictologie.html



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE



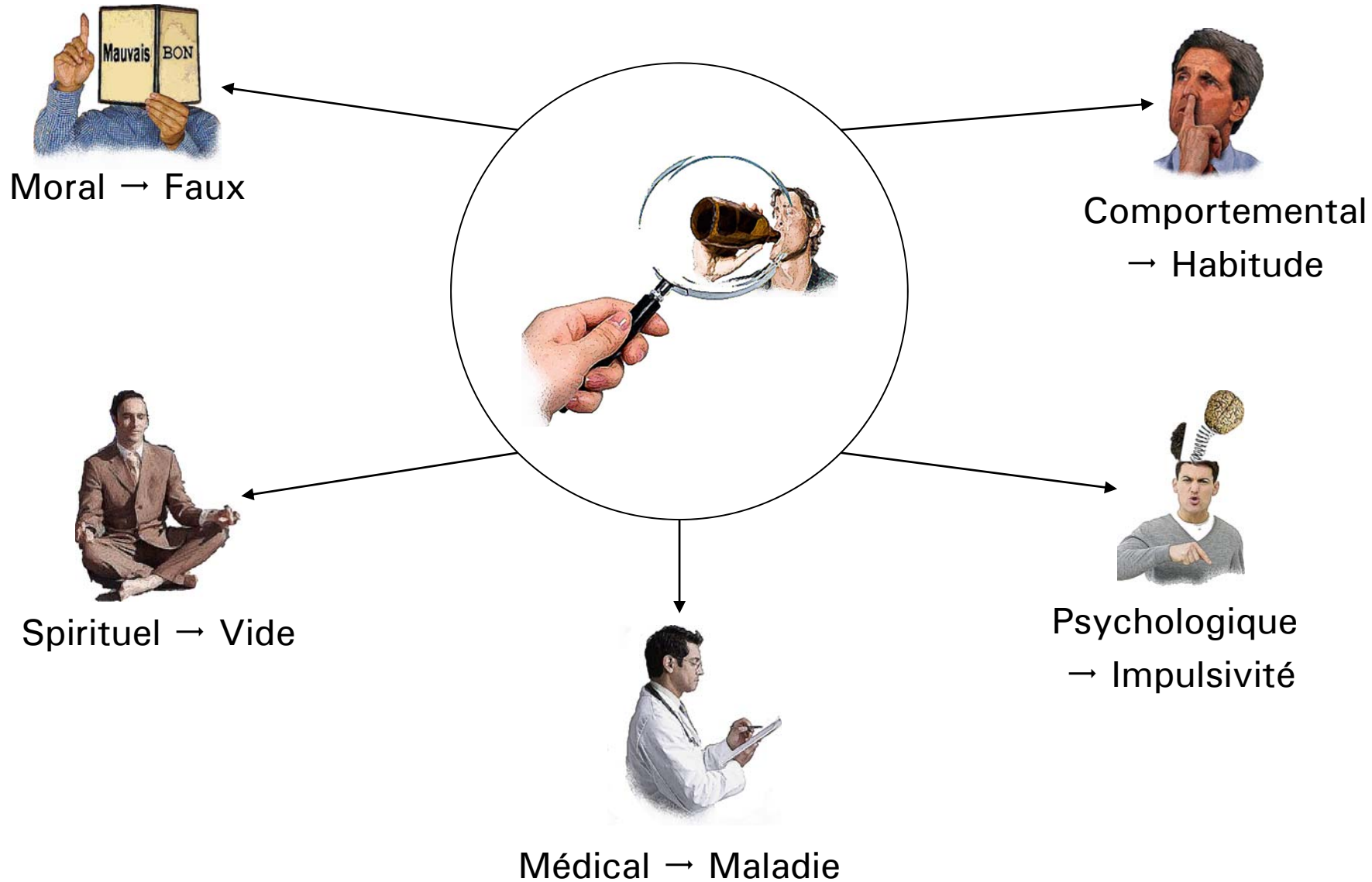
Hôpitaux Universitaires de Genève

Service d'addictologie

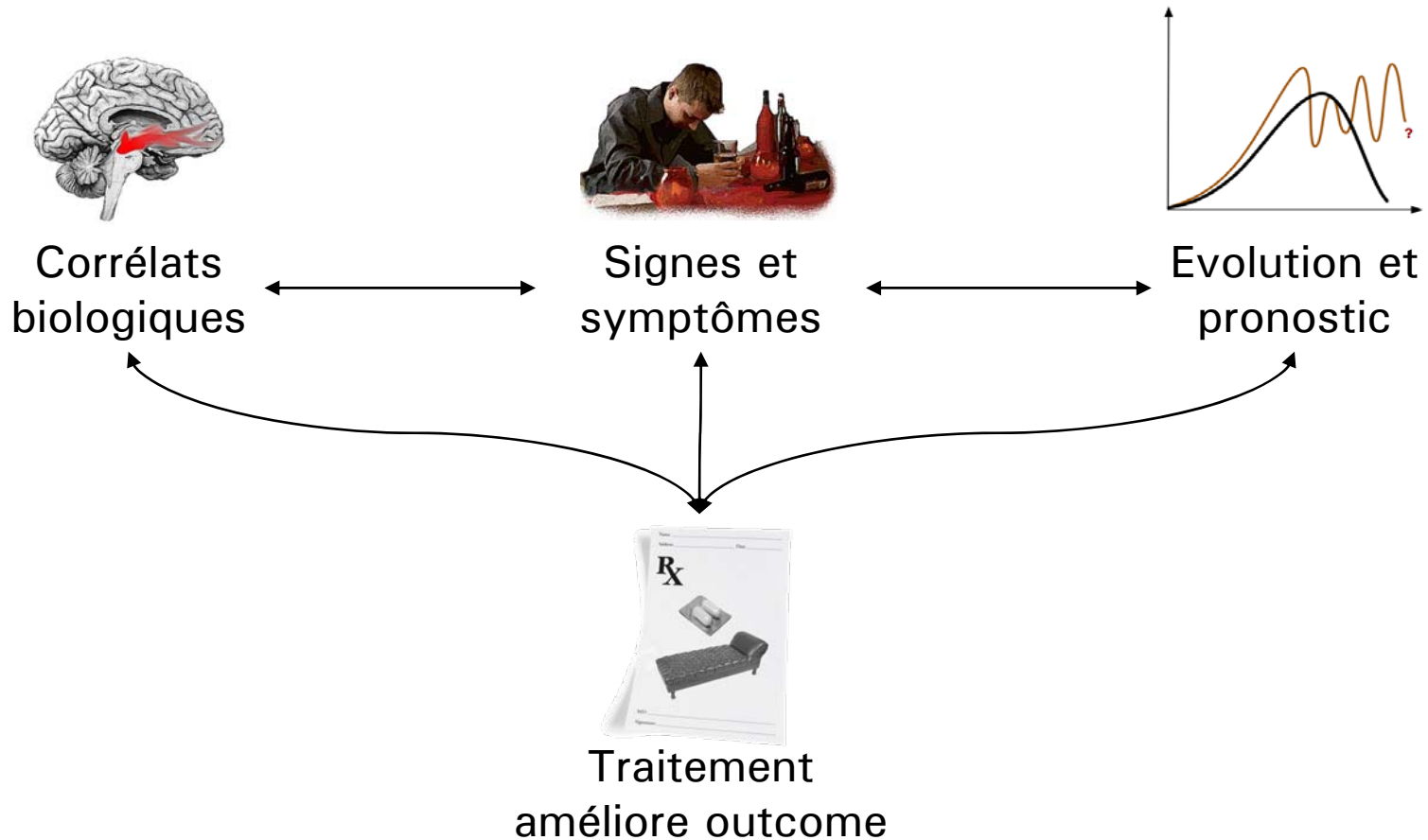


WHO collaborating center

Addiction: Modèles



Addiction, une maladie



Jurisprudence TFA

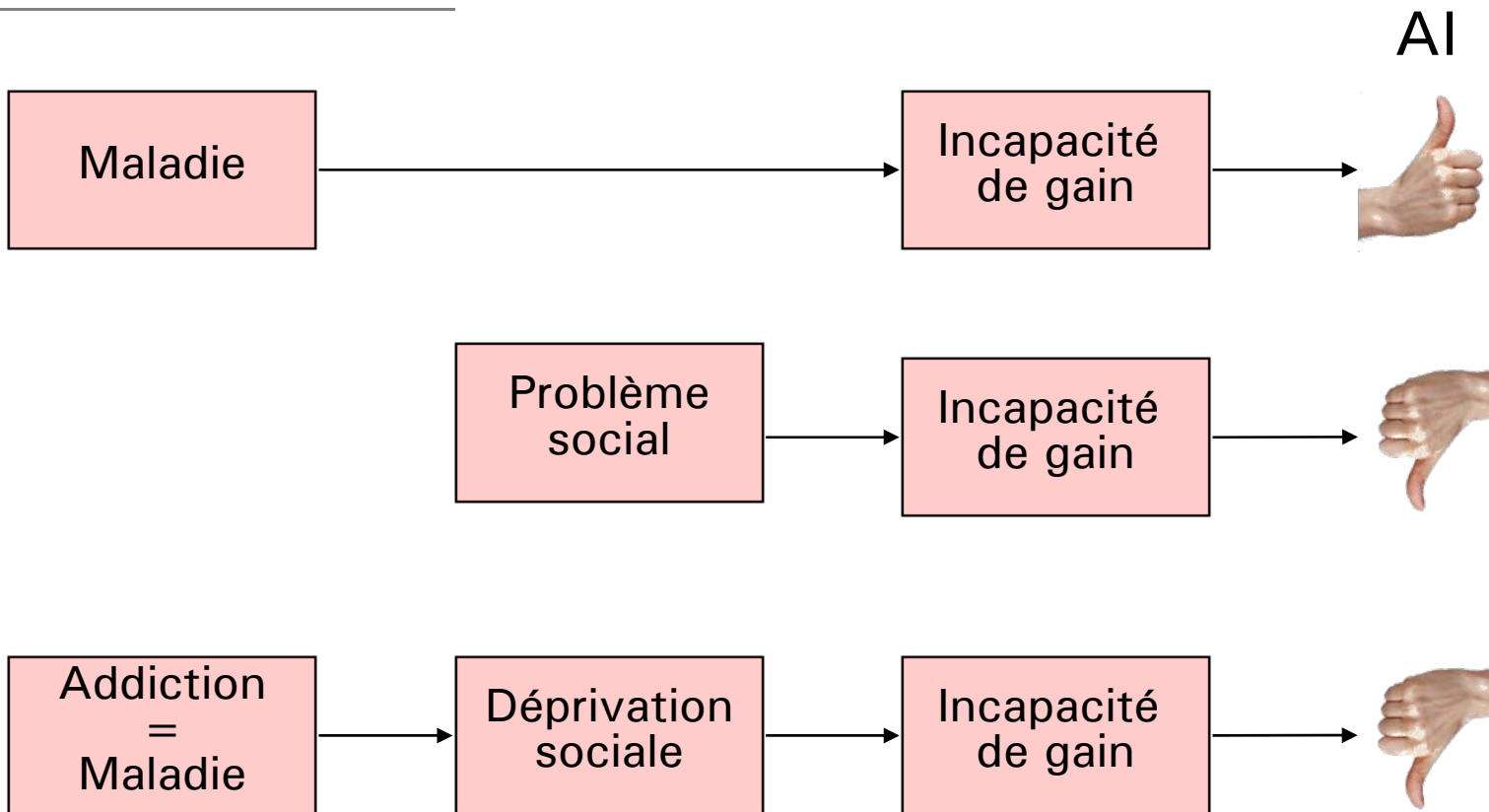
- TFA considère dépendance comme une maladie
- TFA exclut néanmoins que dépendance puisse justifier à elle seule une invalidité

Conseil fédéral

Réponse à motion Gross Jost, 1998

- ... syndrome de dépendance peut constituer une invalidité

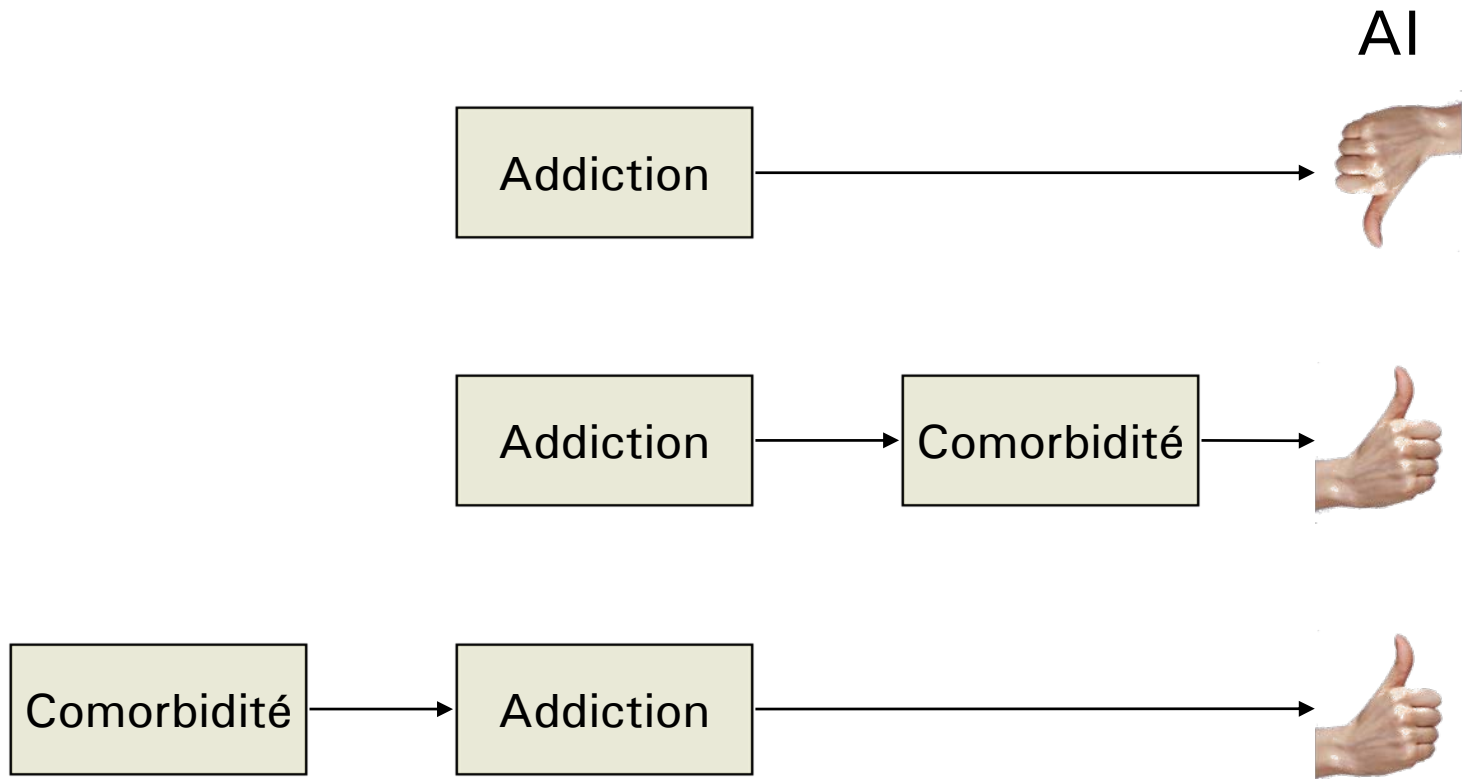
AI et toxicodépendance



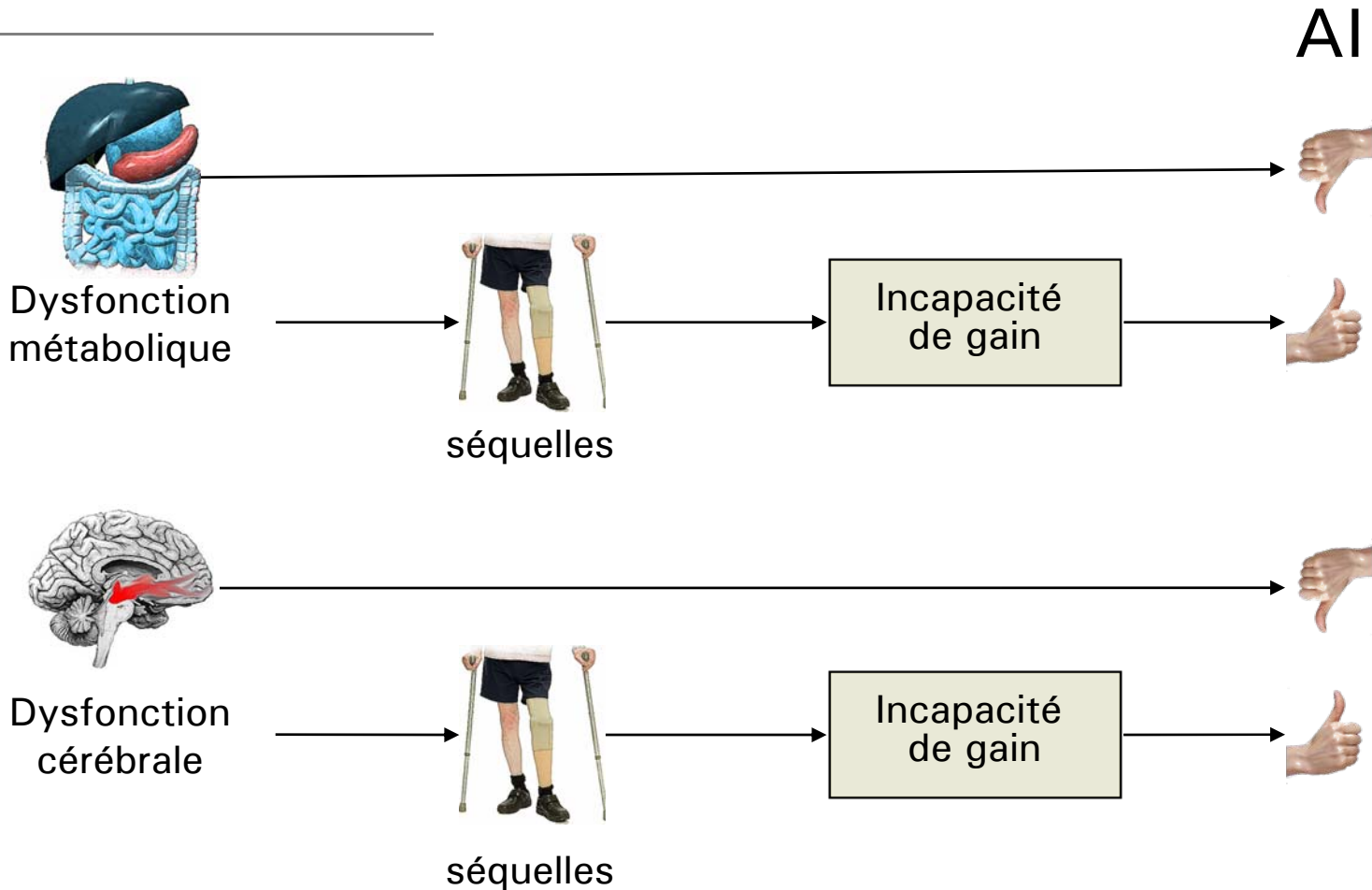
*Dr Lukas Bohny, Chef de section de l'OFAS
Journée GREA, 19.11.1997*

Jurisprudence actuelle

*Tribunal fédéral {T 0/2}9C_395/2007
Arrêt du 15 avril 2008 Ile Cour de droit social*

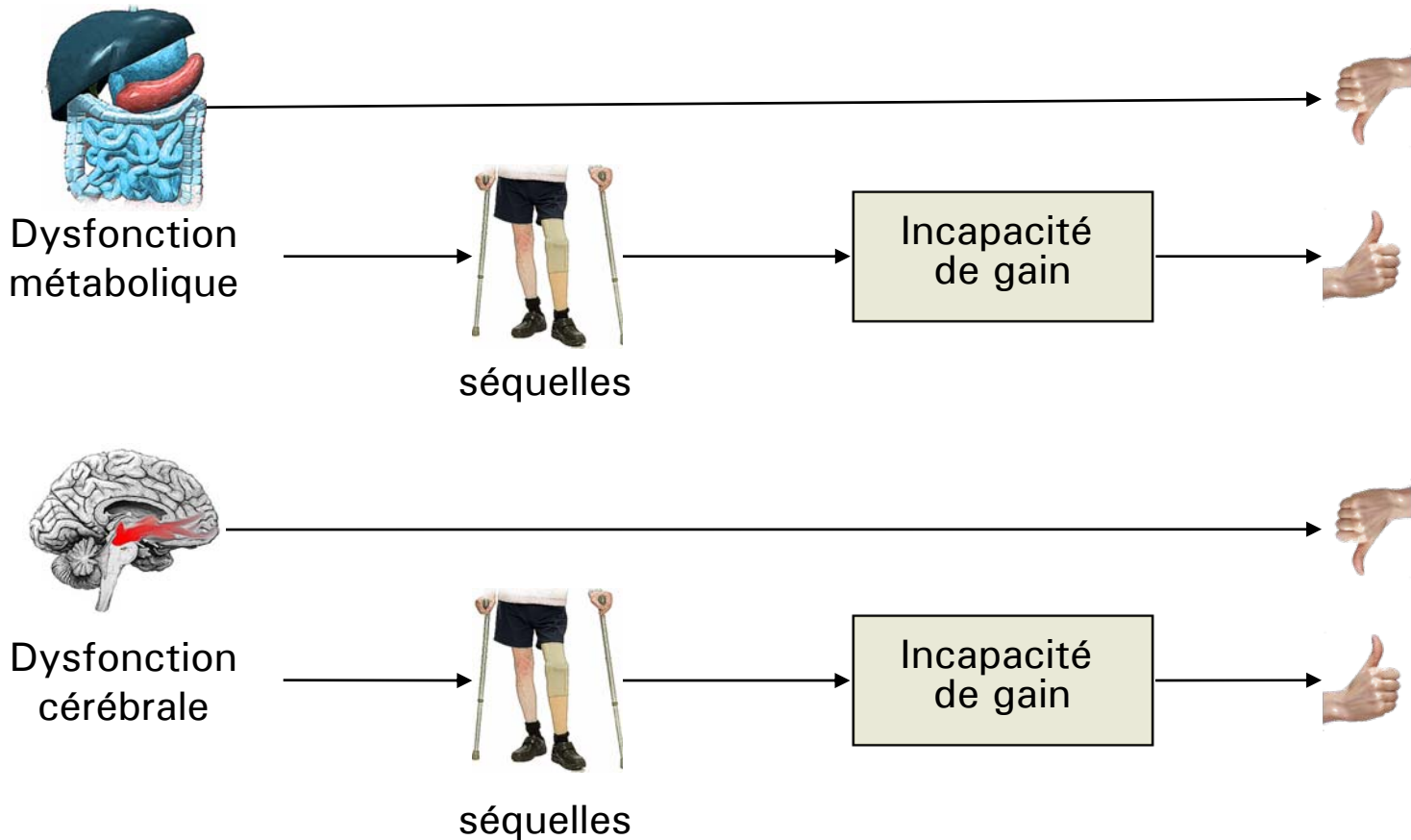


Analogie diabète



Analogie diabète raisonnable ?

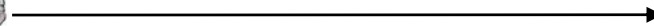
AI



Analogie diabète raisonnable ?



Dysfonction
cérébrale



Incapacité
de gain



?

La responsabilité personnelle ?

831.20 Loi fédérale sur l'assurance-invalidité (LAI)

Art. 7 Obligations de l'assuré

- L'assuré doit **entreprendre tout ce qui peut être raisonnablement exigé** de lui pour réduire la durée et l'étendue de l'incapacité de travail (art. 6 LPGA45) et pour empêcher la survenance d'une invalidité (art. 8 LPGA)
- L'assuré doit participer activement à la mise en œuvre de toutes les mesures raisonnablement exigibles contribuant soit au maintien de son emploi actuel, soit à sa réadaptation à la vie professionnelle ou à l'exercice d'une activité comparable (travaux habituels). Il s'agit en particulier:
- ... de **traitements médicaux** au sens de l'art. 25 LAMal46.

Concept exigibilité

- Comportement que l'on est en droit d'attendre d'une personne assurée
- Implique éventuellement des désagréments / sacrifices
- Assurance ne peut formuler exigences supérieures à la moyenne
- Exigence doit être compatible avec atteinte santé, aptitudes et capacités personnelles

Addiction et décisions ?



Initiation

Contexte



Consommation
hédonique

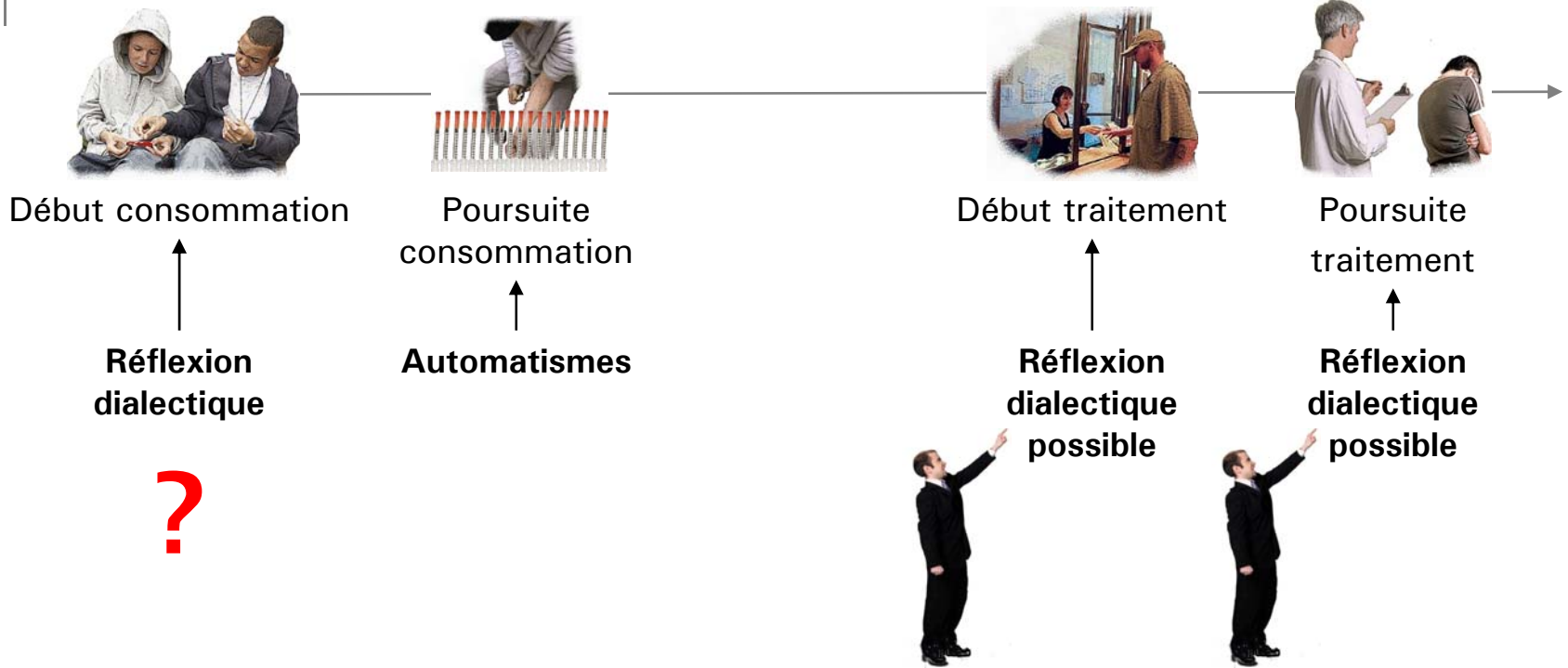
«Plaisir»



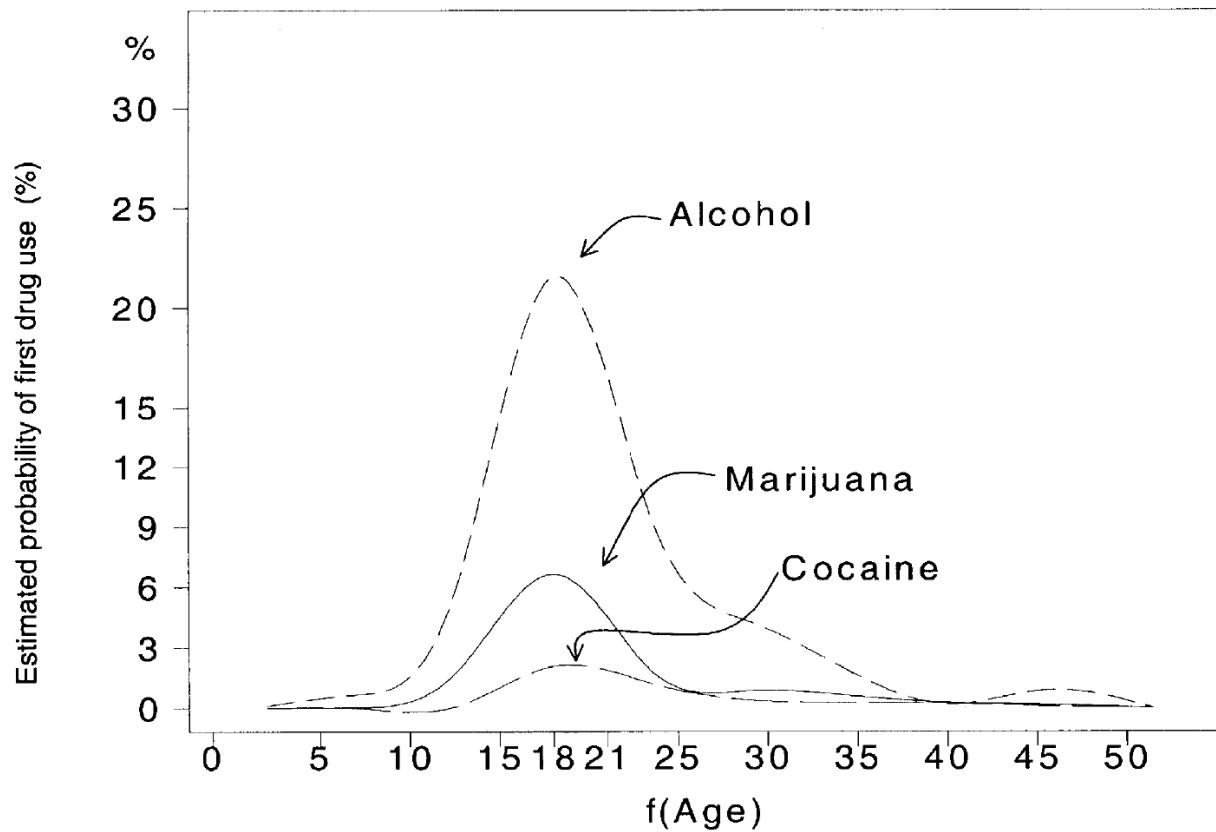
Addiction

Automatisation

Quelle décisions pourrait-on exiger ?

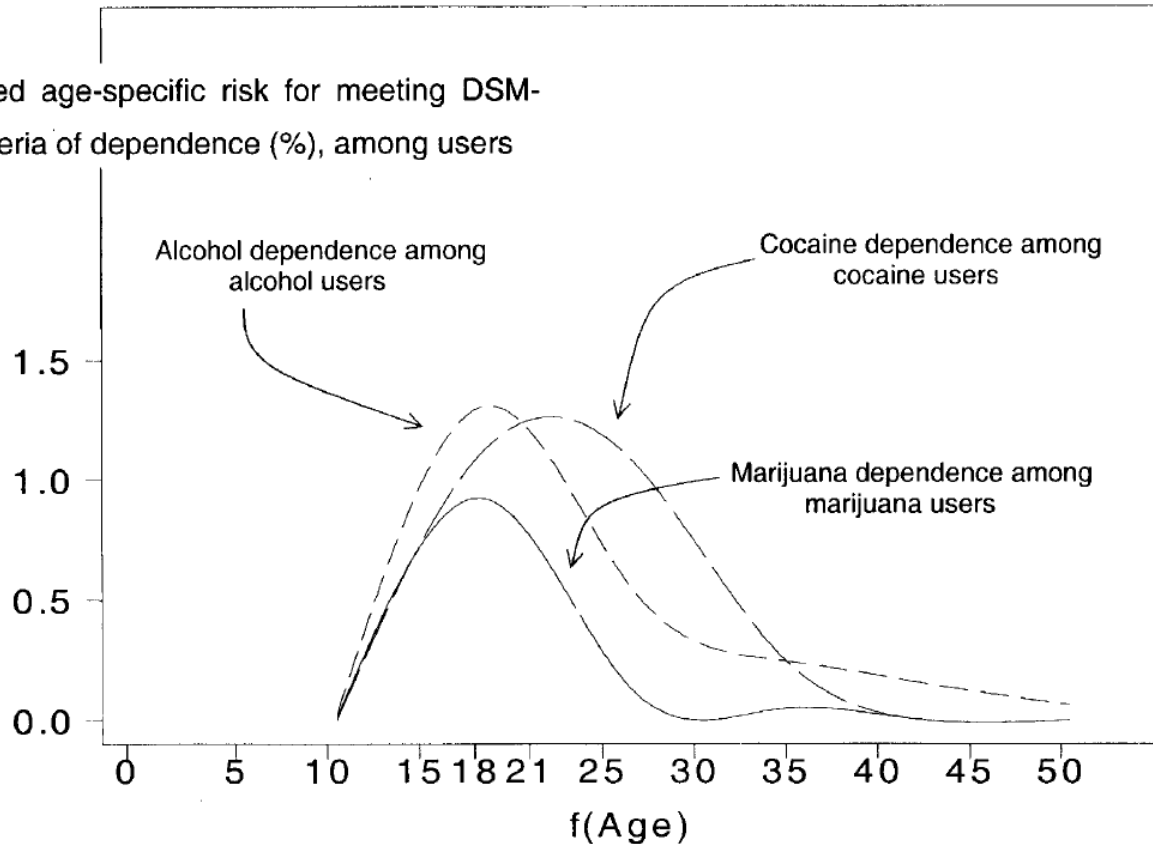


Risque initiation: NCS

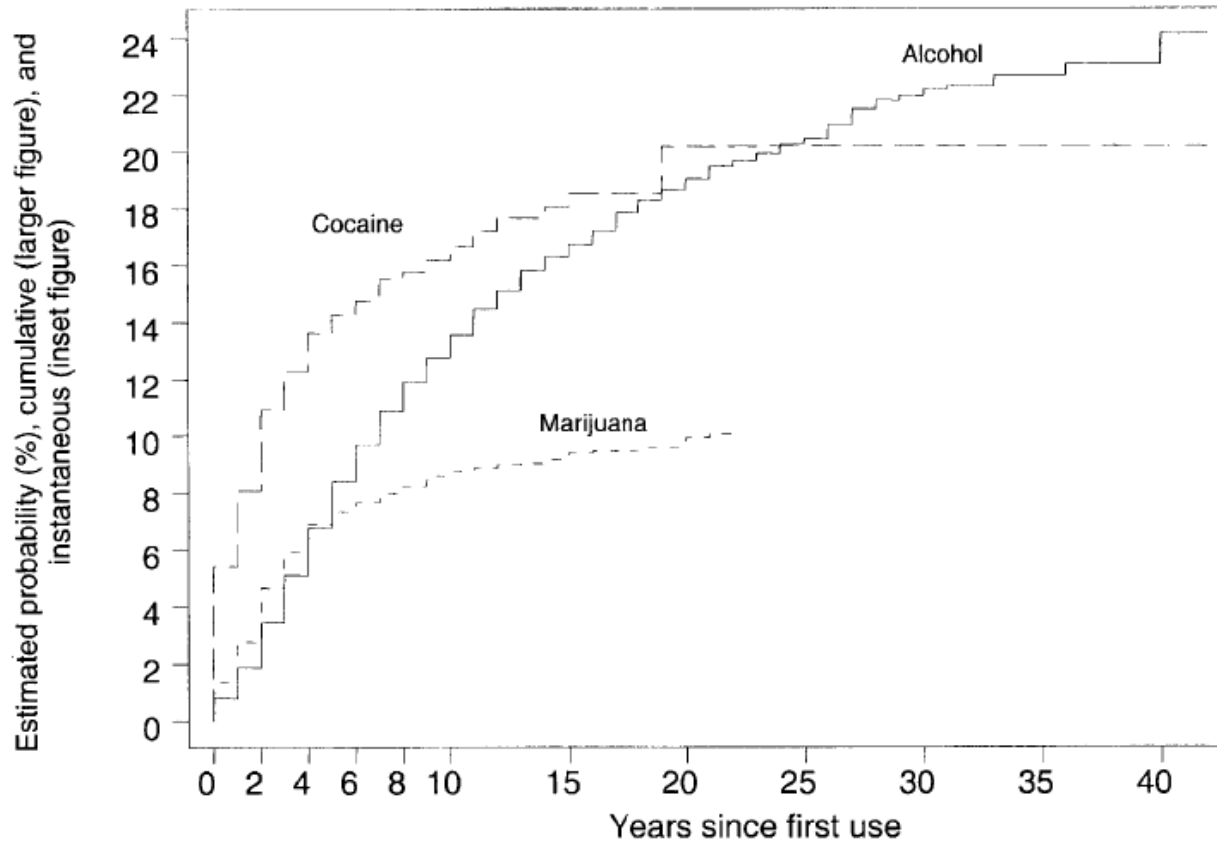


Risque Addiction: NCS

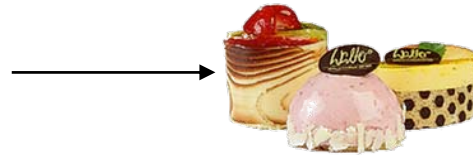
Estimated age-specific risk for meeting DSM-III-R criteria of dependence (%), among users



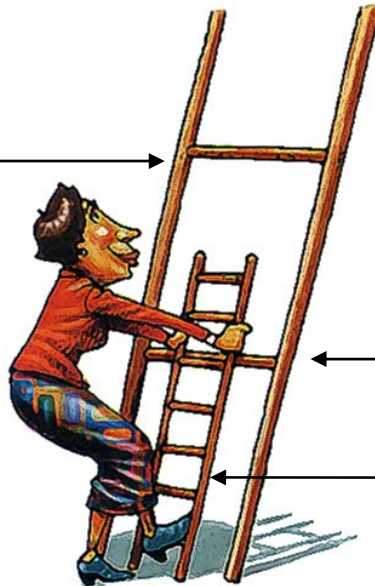
Risque Addiction: NCS



Objectif stratégique



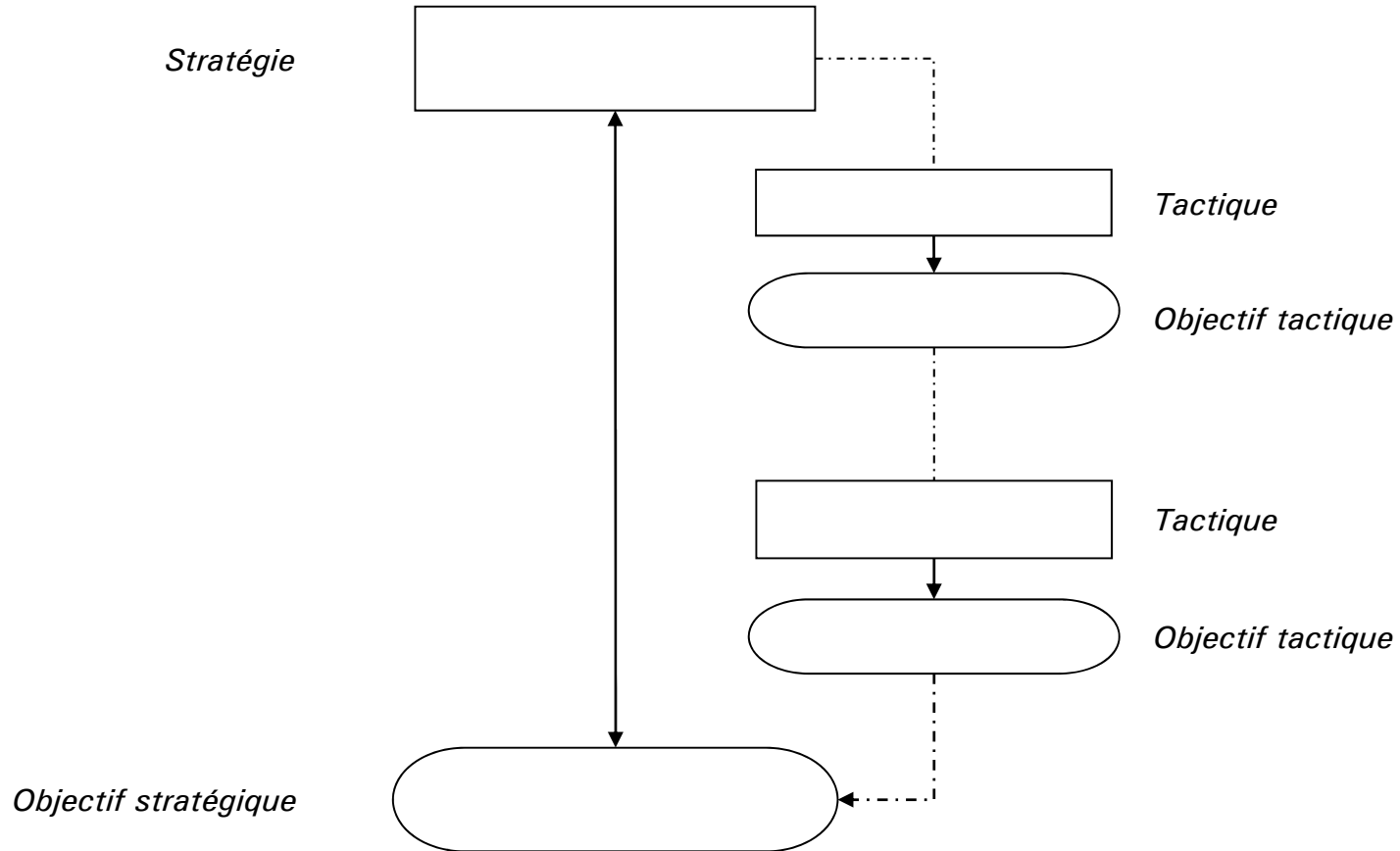
Stratégie



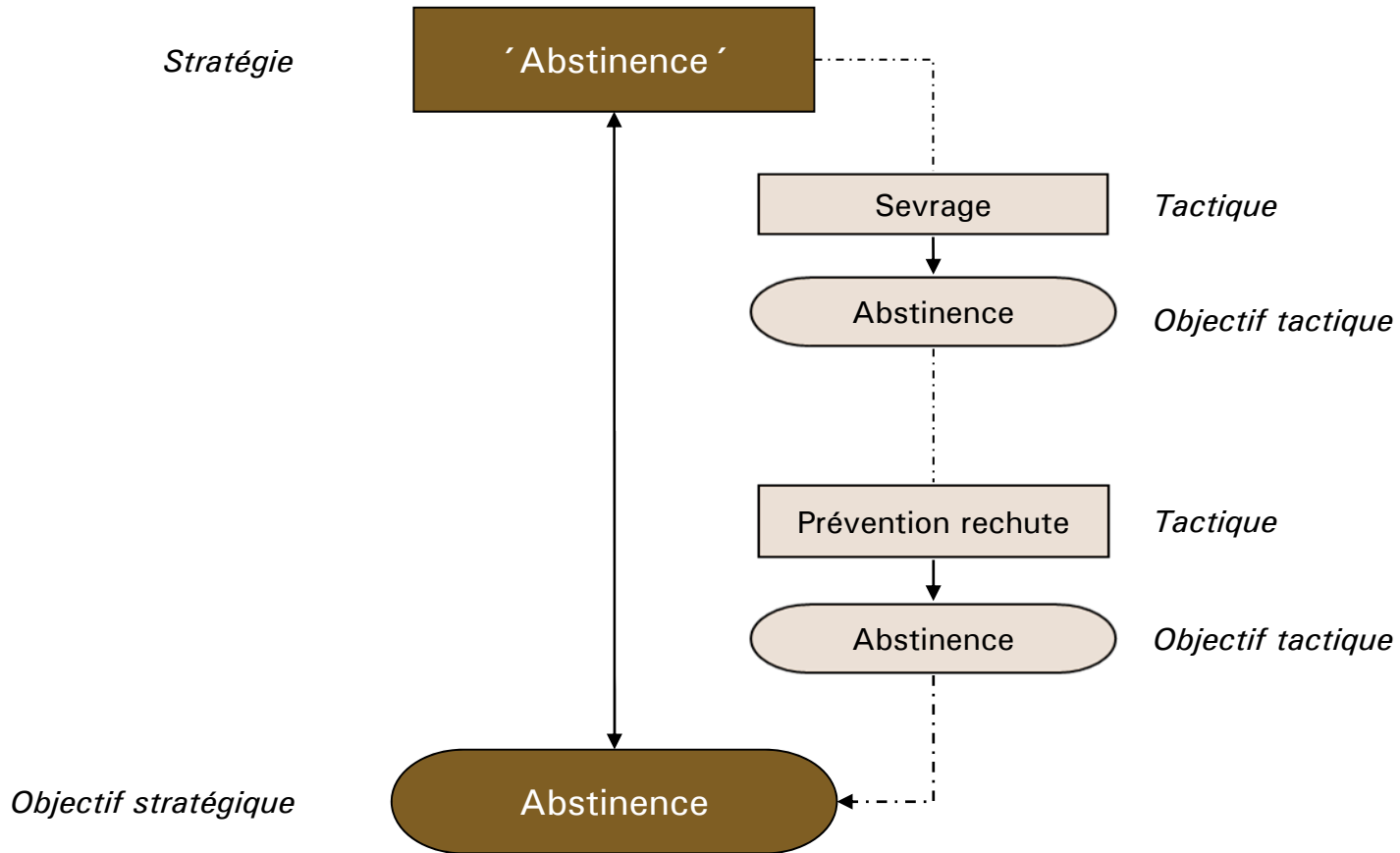
Objectif tactique

Tactique

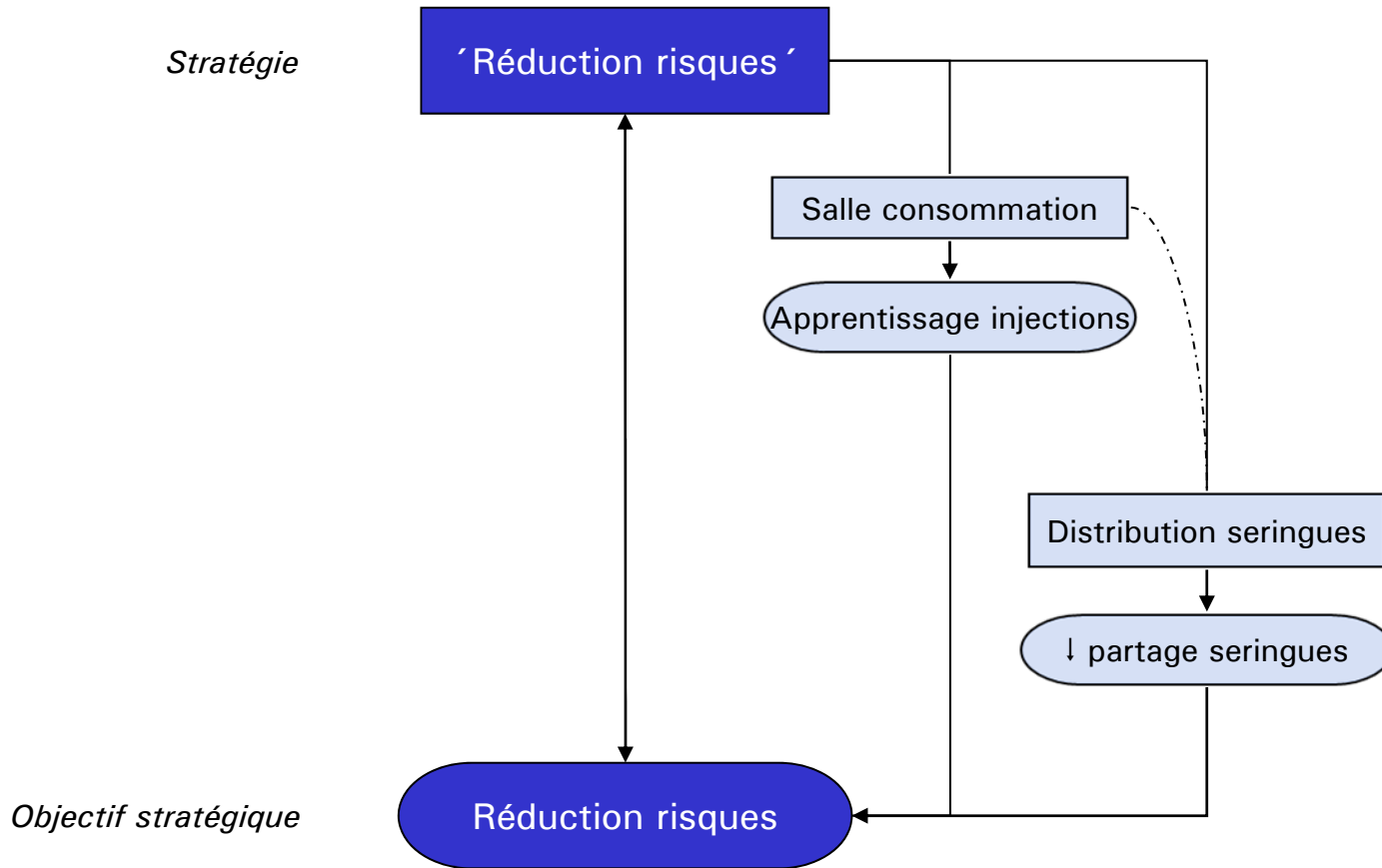
Modélisation des approches



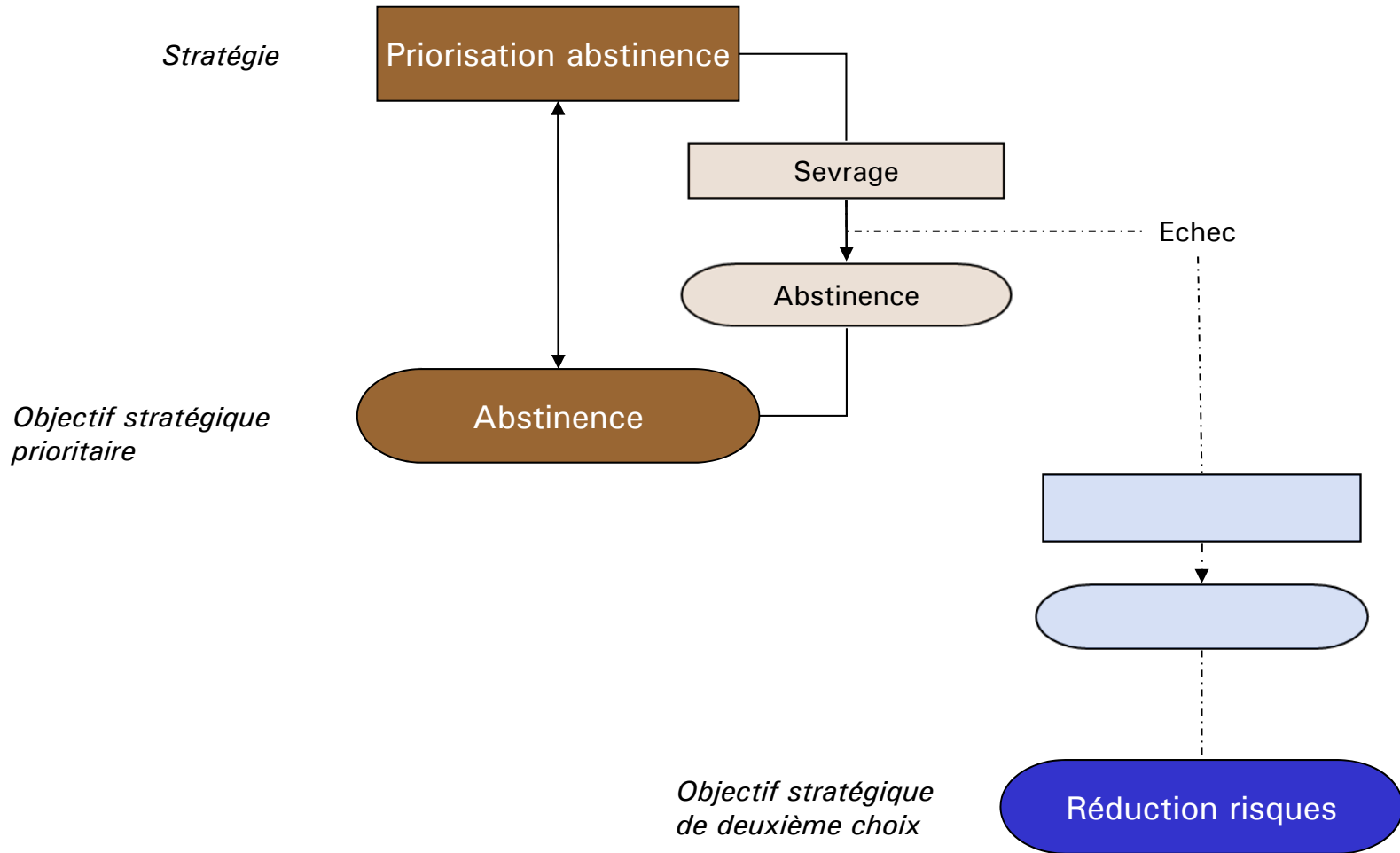
Abstentionnisme radical



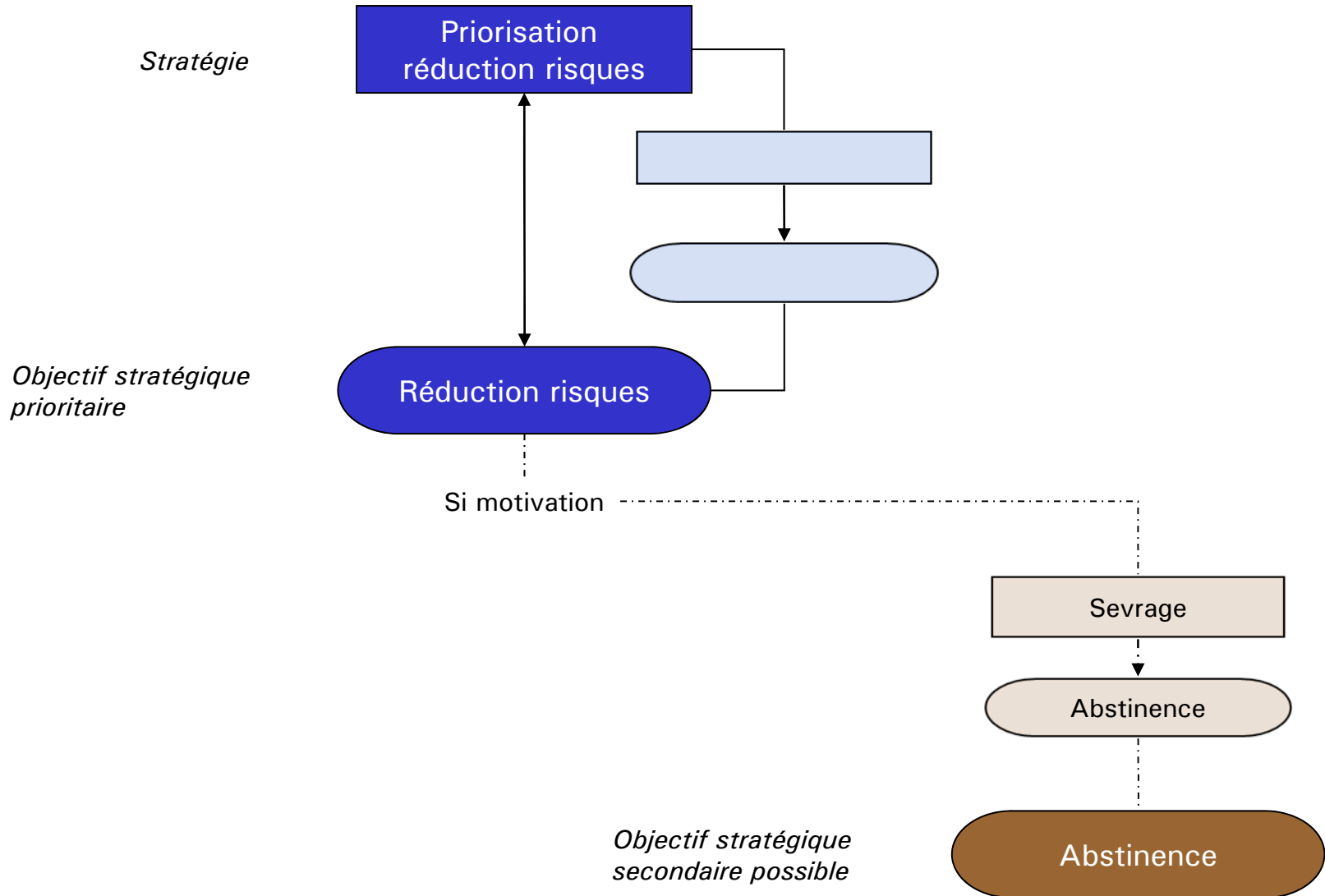
Réduction des risques radical



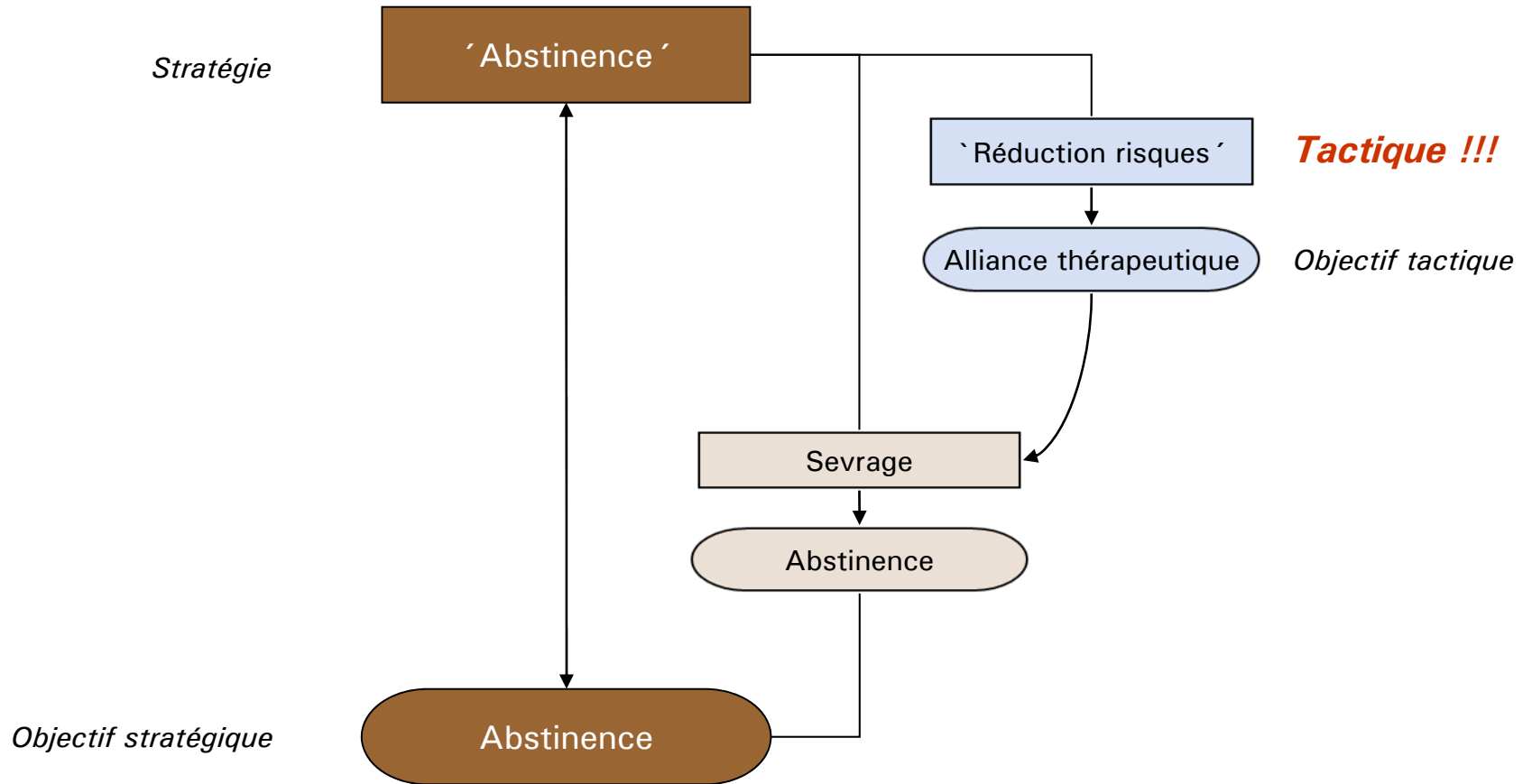
Réduction risques par désespoir



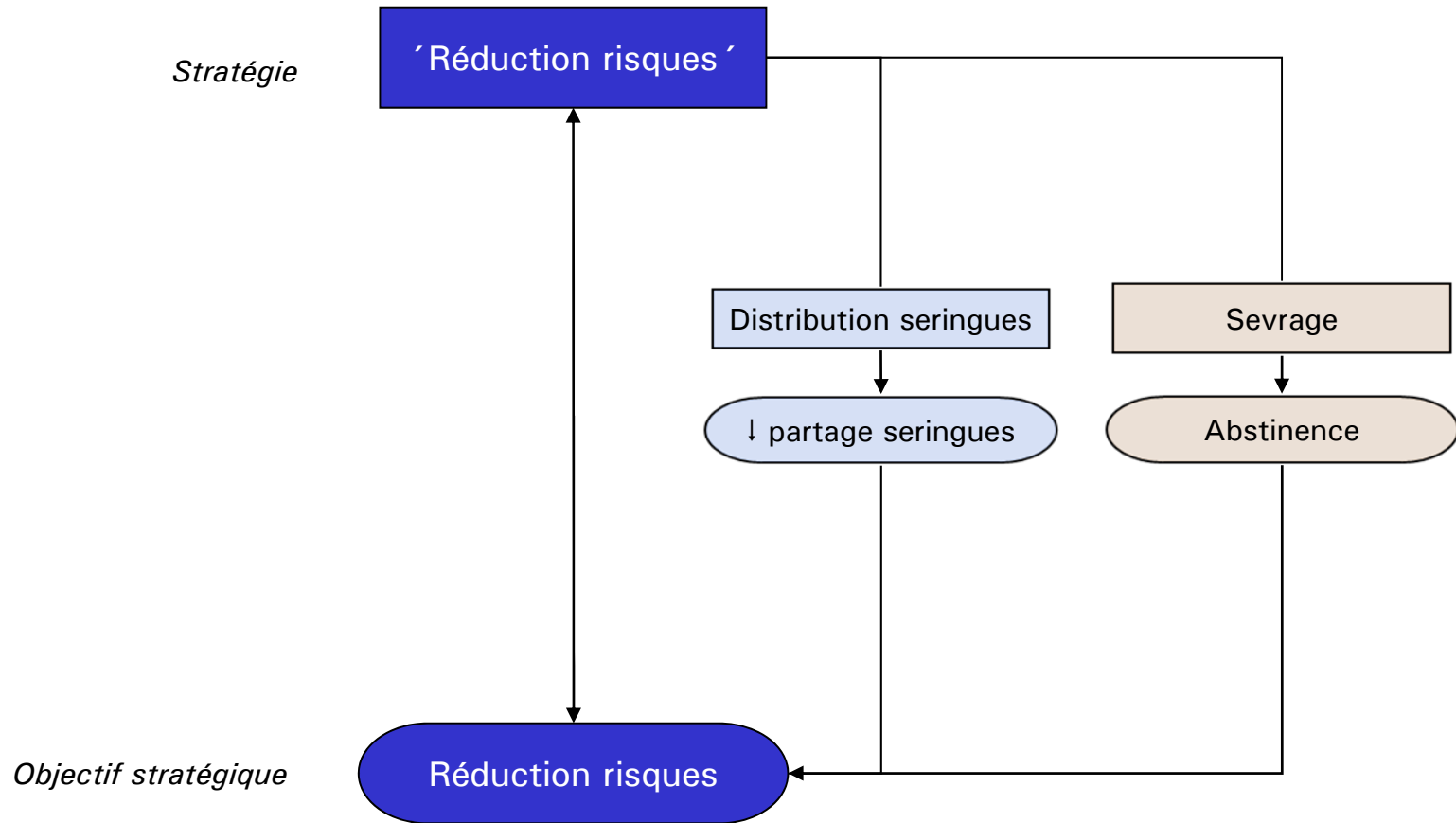
Abstentionnisme opportuniste



Abstentionnisme intégratif



Réduction des risques intégrative



Gradualisme

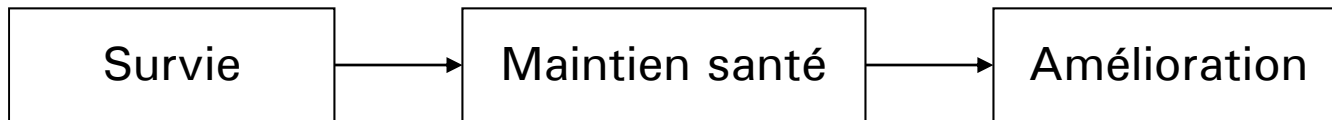
Kellog, 2003; Marlatt, 1996, 1998a, 1998b; Marlatt & Kilmer, 1998; Marlatt, Larimer, et al., 1993; Marlatt, Somers, & Tapert, 1993; Marlatt et al., 2001

Création continuum



Utilisation meilleurs éléments des deux paradigmes

Objectifs progressifs



Cadre temporel



immédiat



long terme

Approche basée sur...

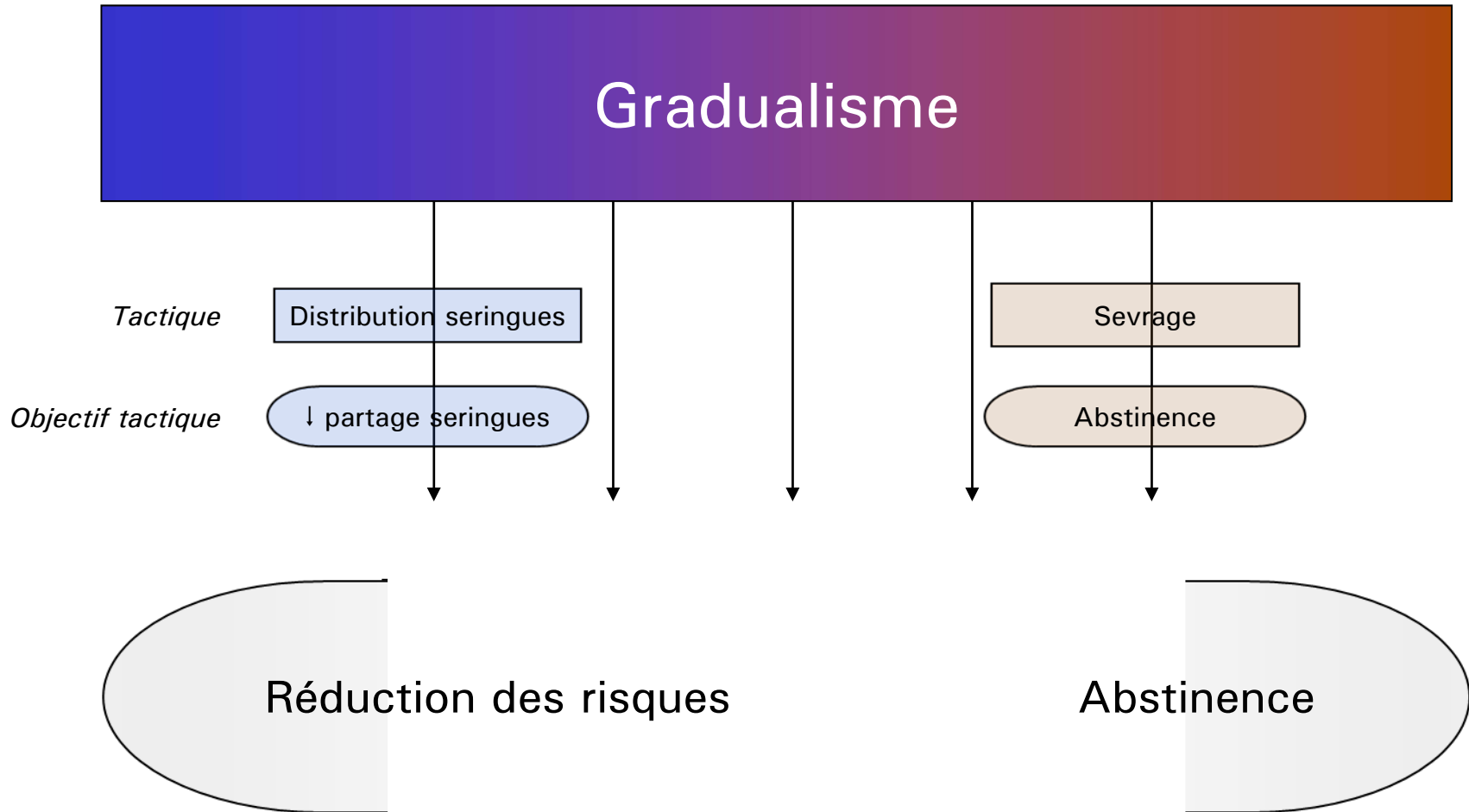


distribution matériel
et dissémination savoir



Relation thérapeute
- patient

Gradualisme



Politique des 4 piliers

Traitement



Prévention



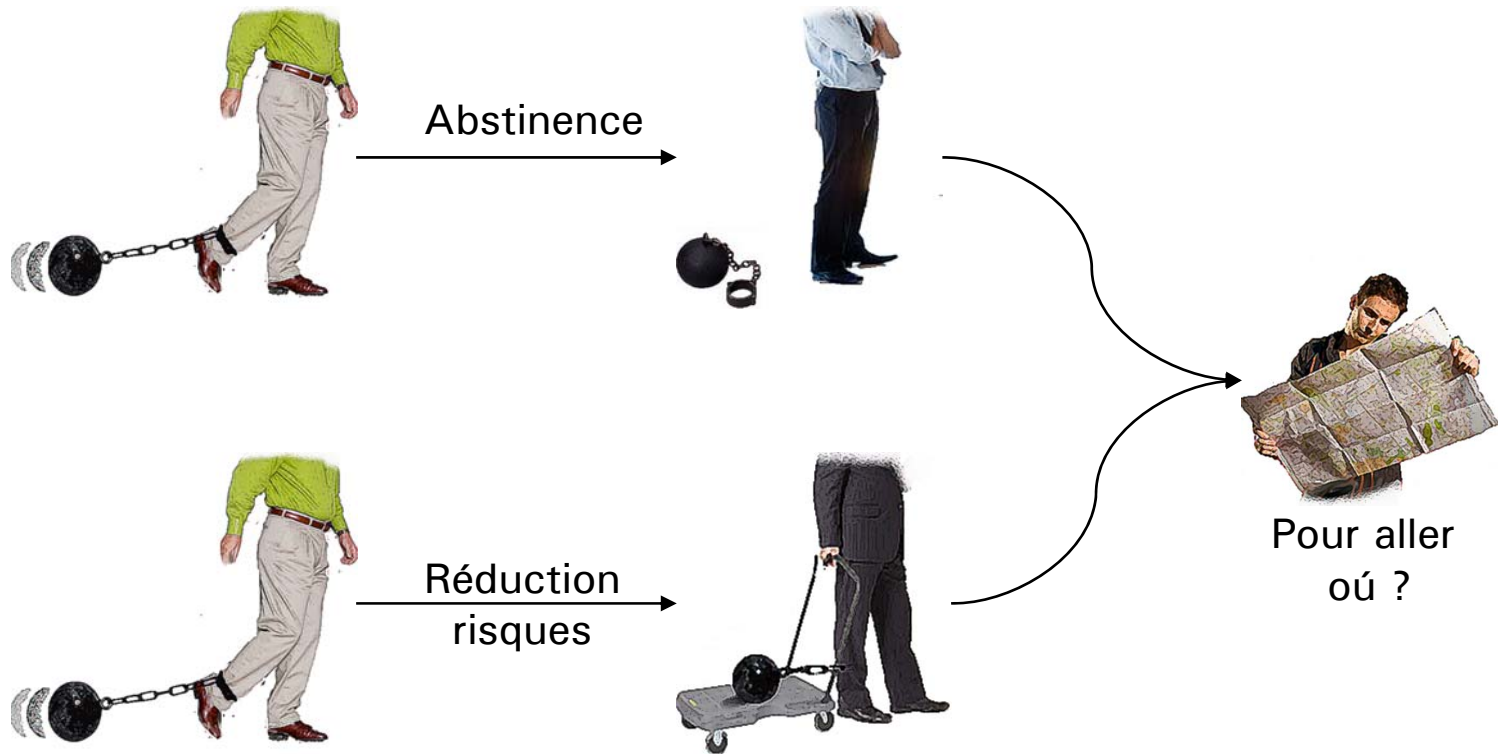
Réduction
des méfaits



Répression



Objectifs addictologie ?



Liberté négative vs. positive

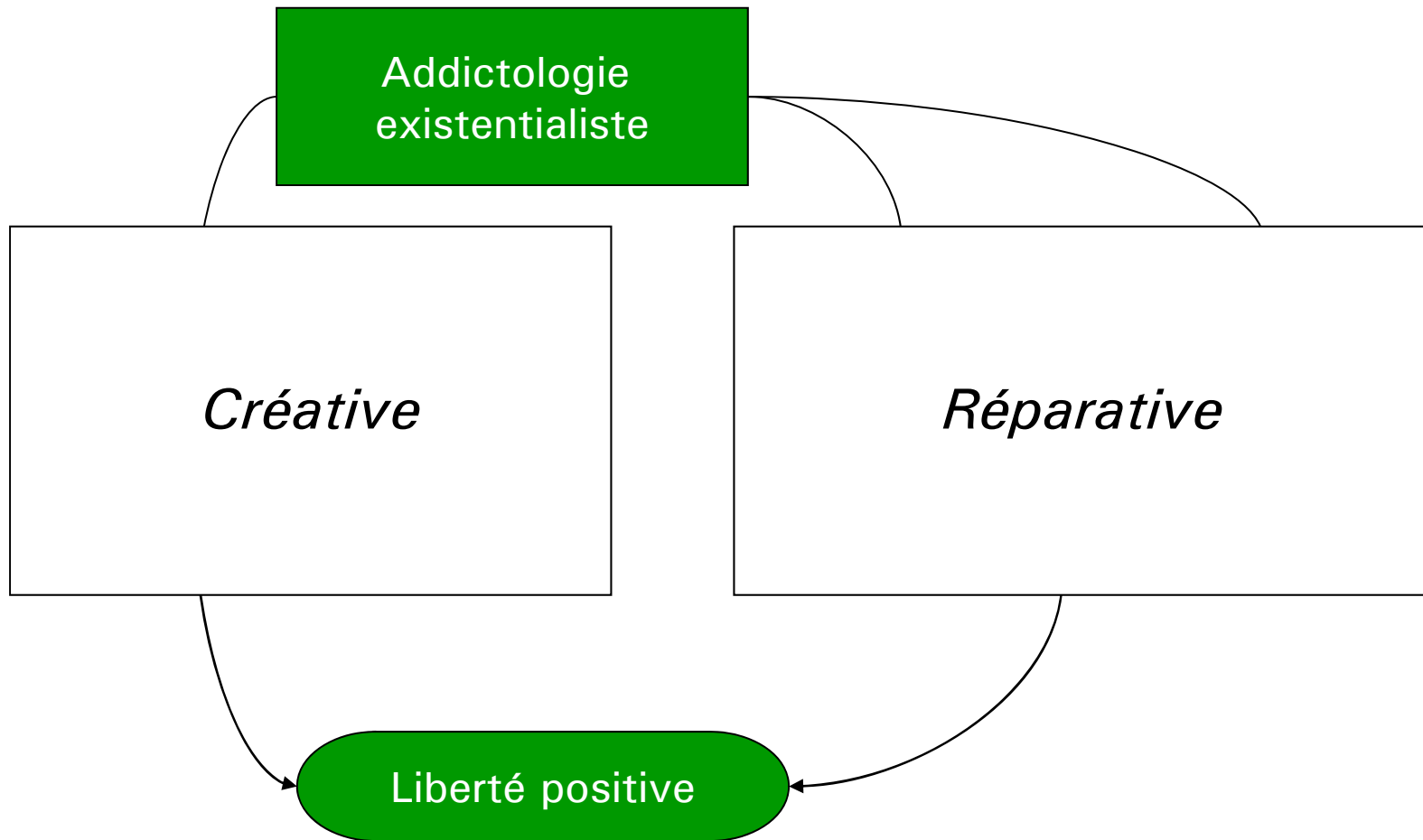


Liberté négative



Liberté positive

Addictologie existentialiste





ISAM

14-18 Oct 2012, Geneva





**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE



Hôpitaux Universitaires de Genève

Service d'addictologie



WHO collaborating center