

STRESS ET ADDICTIONS

Dr Dan VELEA
Psychiatre - Addictologue
Paris
danvelea@aol.com

**La perte des capacités d'auto-
régulation est la pathologie
majeure de notre époque**

- **Baumeister RF, Heatherton TH, Tice DM : *Losing control. How and why people fail at self-regulation*, (1994) cité par M Le Moal**

- **HYPOTHÈSES**
- **CONCEPT D'ADDICTION**
- **NEUROBIOLOGIE DU STRESS ET DES ADDICTIONS**
- **SUBSTANCES PSYCHOACTIVES STRESSOGENES**
- **ADDICTION ET ADAPTATION**

- **HYPOTHÈSES**
- **CONCEPT D'ADDICTION**
- **NEUROBIOLOGIE DU STRESS ET DES ADDICTIONS**
- **SUBSTANCES PSYCHOACTIVES STRESSOGENES**
- **ADDICTION ET ADAPTATION**

■ **L'ADDICTION COMME ADAPTATION AU STRESS**

- Le **STRESS (chronique)** favorise l'usage de substances psychoactives dans un objectif **d'ADAPTATION (situation allostatique)**



AUTO-MEDICATION

■ **LE STRESS COMME CONSEQUENCE DES ADDICTIONS**

- L'usage toxicomanogènes des substances psychoactives (**OPIACES, PSYCHOSTIMULANTS, CANNABIS, HALLUCINOGENES**) peut dans certains cas engendrer et maintenir le **STRESS**

- **HYPOTHÈSES**
- **CONCEPT D'ADDICTION**
- **NEUROBIOLOGIE DU STRESS ET DES ADDICTIONS**
- **SUBSTANCES PSYCHOACTIVES STRESSOGENES**
- **ADDICTION ET ADAPTATION**

CRITÈRES DE LA DÉPENDANCE DSM-IV

- La **dépendance**
 - mode d'utilisation inapproprié d'une substance,
 - entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif

- 1. tolérance**
- 2. sevrage**

CRITÈRES DE L'ADDICTION GOODMAN (1990)

- A.** Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement
- C.** Plaisir ou soulagement pendant sa durée
- D.** Sensation de perte de contrôle pendant le comportement

ZUCKERMAN – SENSATION SEEKING SCALE

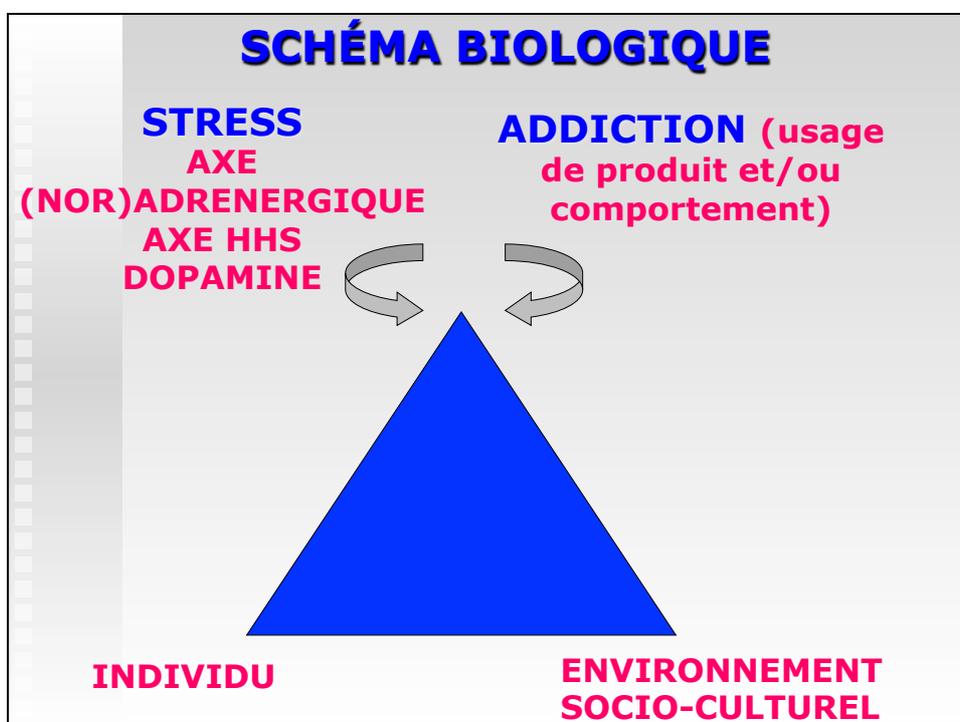
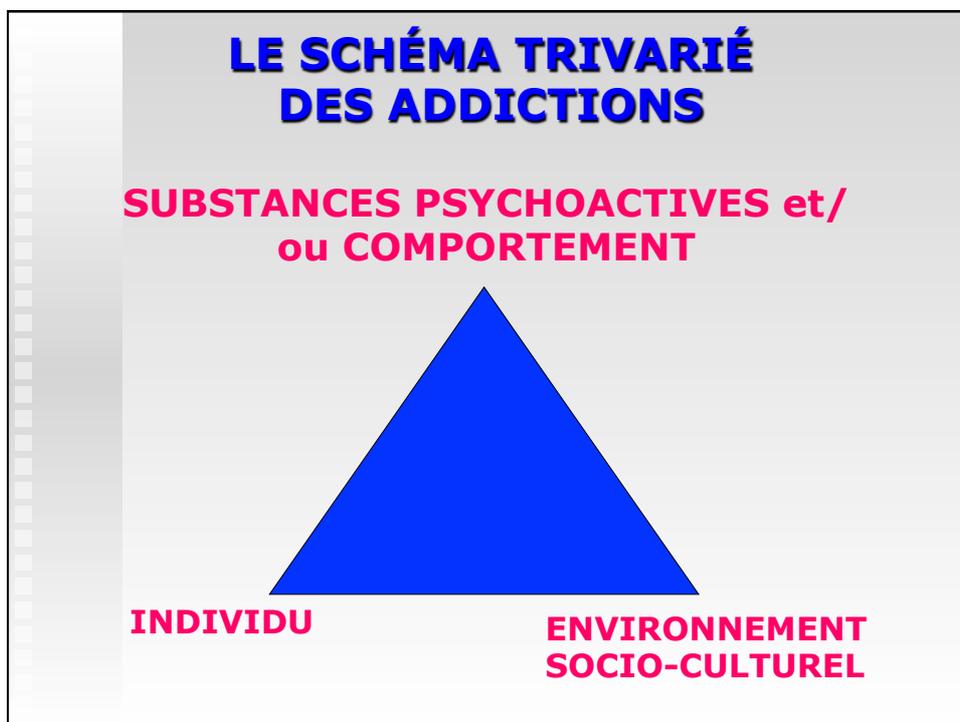
- Besoin d'expériences nouvelles, complexes et variées
- Volonté de prendre des risques physiques et sociaux
- Obtenir et de maintenir un niveau optimal élevé d'activation cérébrale
 - recherche de **danger/aventure**
 - recherche **d'expériences nouvelles**
 - **désinhibition** - attrait pour l'alcool, les excès sexuels
 - susceptibilité à **l'ennui**

SYNDROME GÉNÉRAL DE COMPOTEMENT À RISQUE (Jessor, 1998)

- **Usage de substances psychoactives** licites ou illicites
 - Comportements dangereux sur la route (vitesse, alcool et drogues, non-port de la ceinture et du casque)
 - Rapports sexuels non-protégés
 - Fugues
 - **Conduites ordaliques** (jeu du foulard, roulette russe) et **suicidaires**
 - Pratique des sports extrêmes
-
- L'**addiction au risque** (Michel, 2003)

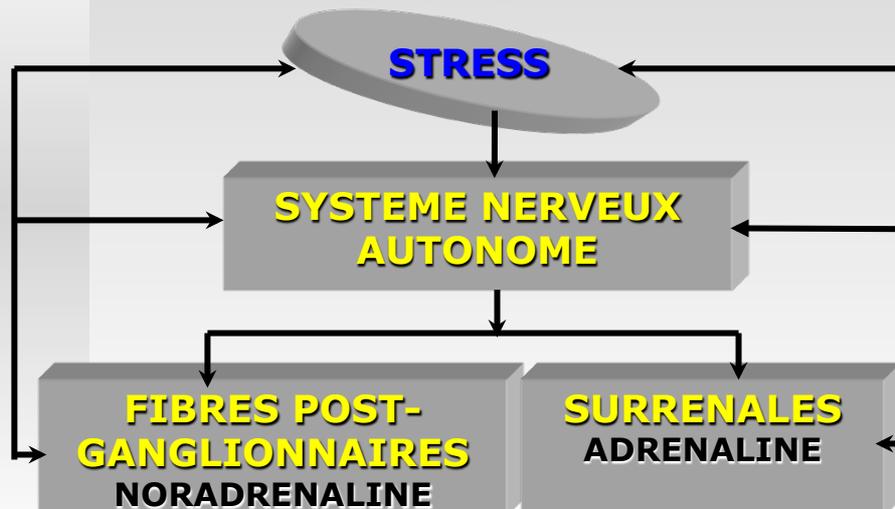
FACTEURS DE RISQUE ET VULNÉRABILITÉ EN TOXICOMANIE

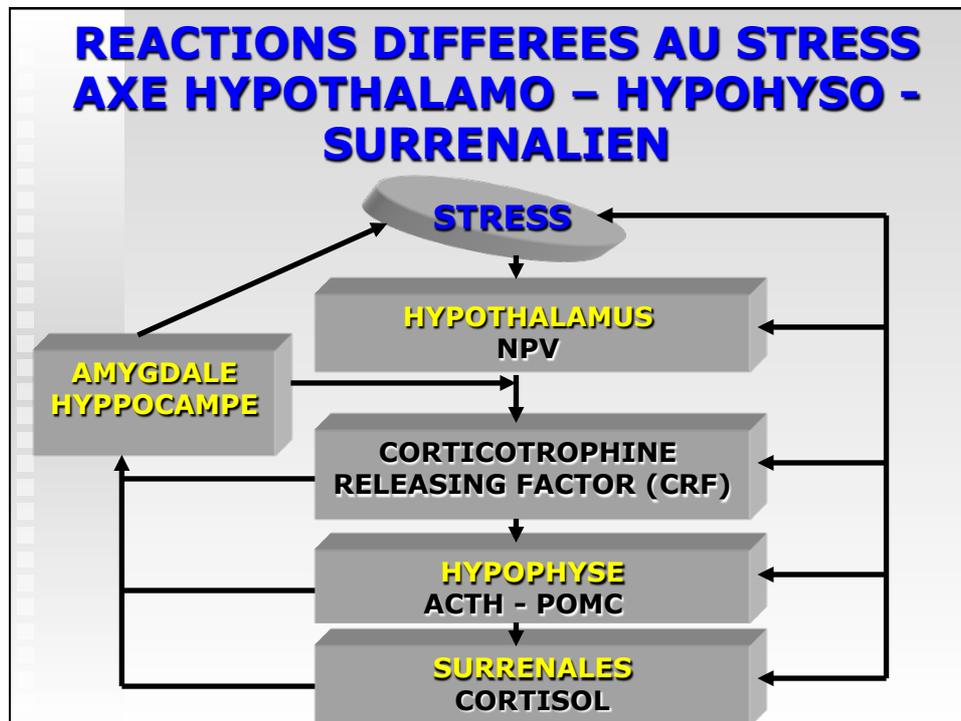
- Interaction de trois facteurs :
 - facteurs de risque liés aux produits (**P**)
 - facteurs individuels de vulnérabilité (**I**)
 - facteurs de risque environnementaux (**E**)



- **HYPOTHÈSES**
- **CONCEPT D'ADDICTION**
- **NEUROBIOLOGIE DU STRESS ET DES ADDICTIONS**
- **SUBSTANCES PSYCHOACTIVES STRESSOGENES**

REACTIONS IMMEDIATES AU STRESS - SYSTEME NERVEUX AUTONOME





- Une **cortisolémie élevée** préalable au début de l'usage des drogues – **indicateur de vulnérabilité**

- Les événements stressants augmentent le risque d'addiction dans cette population vulnérable

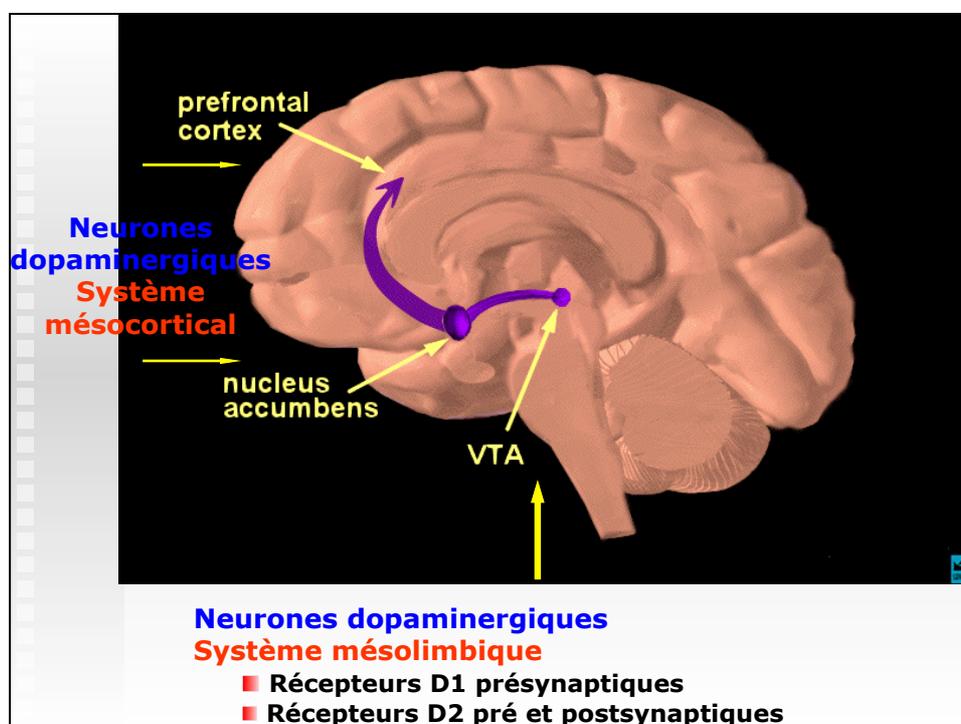
- Rao *et al.* Mechanisms Underlying the Comorbidity Between Depressive and Addictive Disorders, *Am J Psychiatry*. Febr. 2009

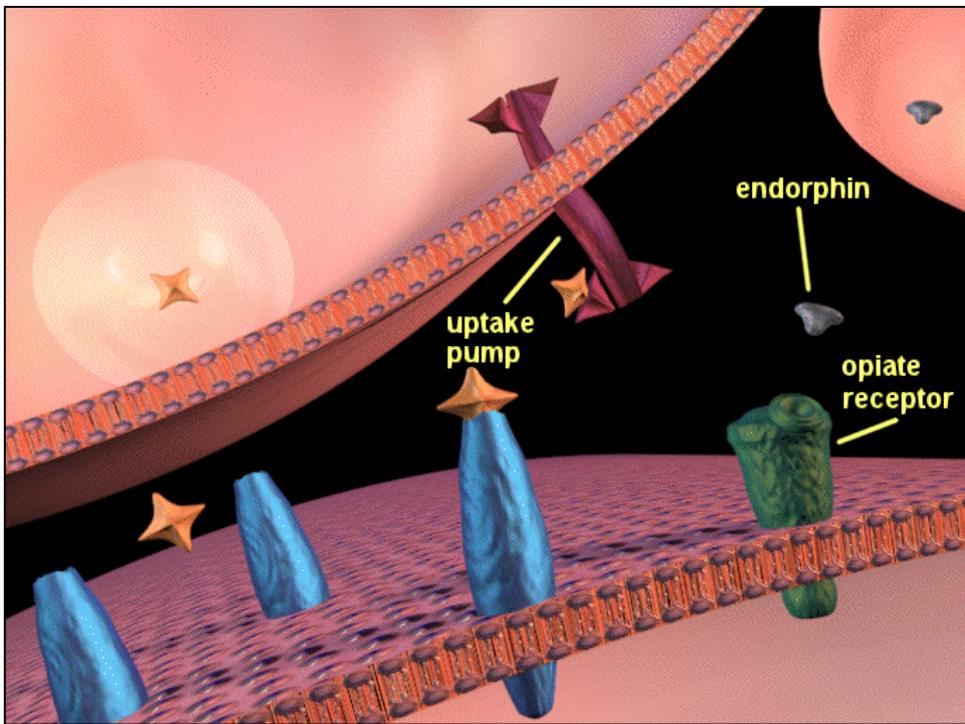
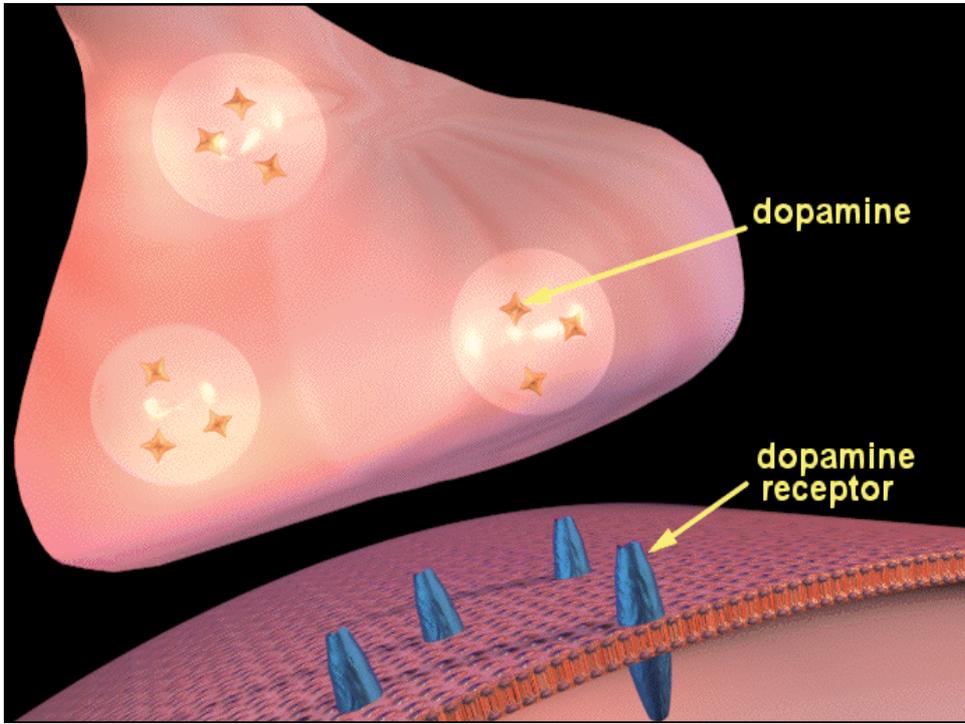
NEUROBIOLOGIE DES ADDICTIONS

- **Amines biogènes**
 - **dopamine**
 - **noradrénaline**
 - **sérotonine**
- **Implication récepteurs et neuro-médiateurs des addictions dans les mécanismes adaptatifs au stress**

- **Neurones dopaminergiques :**
 - **cortex préfrontal et cingulaire**
 - **noyau accumbens**
 - **aire tegmentale ventrale (ATV)**

- **Système dopaminergiques**
mésocortical (sensibilité aux situations anxiogènes)
- **Système dopaminergique**
mésolimbique (réactions comportementales liées à l'émotivité et au stress, le contrôle des conduites affectives et les conduites d'apprentissage)
- **Système de récompense dopaminergique – SRD – (Olds et Milner – 1954)**





- **HYPOTHÈSES**
- **CONCEPT D'ADDICTION**
- **NEUROBIOLOGIE DU STRESS ET DES ADDICTIONS**
- **SUBSTANCES PSYCHOACTIVES STRESSOGENES**
- **ADDICTION ET ADAPTATION**

OPIACÉS ET STRESS

- Il existe des **opiacés endogènes** (méthionine-enképhaline et leucine-enképhaline) et **opiacés exogènes**
- **Récepteurs opiacés** - μ (mu), δ (delta) et κ (kappa) - dans les zones cérébrale impliquées dans l'intégration des informations sur la douleur (**système limbique, corne postérieure de la moelle épinière** et l'**hypothalamus**)

Effets biologiques :

- **Réduction activité HHS** (antagoniste activité corticostérone → modification activité neurones dopaminergiques)
- Chez les héroïnomanes de longue date, les **concentrations sérique d'ACTH** et la **cortisolémie** sont souvent diminuées

Effets psychiques :

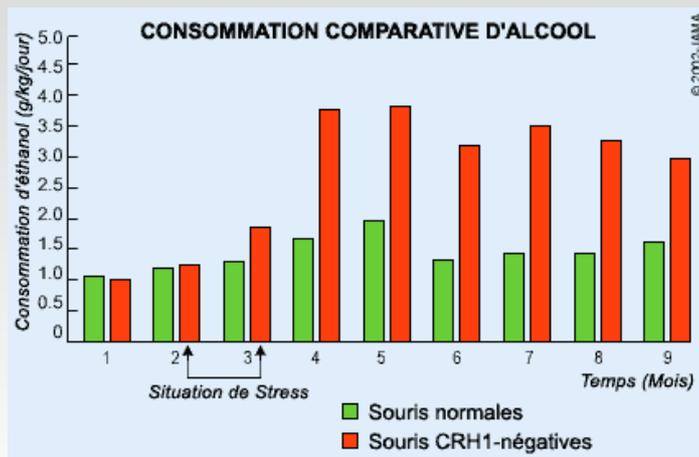
- ◆ Euphorie
- ◆ Analgésie
- ◆ Anesthésie morale et affective

ALCOOL ET STRESS

- Les souris dont le génome ne comporte pas le **gène CRH1** (corticotropin-releasing hormone) boivent plus d'alcool que les souris normales lorsque soumises à une situation stressante

ALCOOL ET STRESS

- Les neurones des souris CRH1 négatives contiennent une quantité plus importante d'une protéine - **NR2B** - responsable de la formation de N-méthyl-D-aspartate (**NMDA**) - récepteur au glutamate
- Augmentation significative dans le *nucleus accumbens* (mécanismes de récompense) et l'*hippocampus* (mécanismes d'apprentissage)



ALCOOL ET STRESS

- Identifier les individus sensibles à l'alcoolisme ou à la rechute en cas de stress

- **Sillaber I, Rammes G, Zimmermann S, Mahal B, Zieglgänsberger, Wurtst W, Holsboer F, Spanagel R.** *Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors.* **Science 2002 May ; 296 : 931-933**

STRESS ET TABAC



LE FAIT DE FUMER RÉDUIT-IL LE STRESS ?

Pourquoi fumez vous ?
« ça me calme »

- Motif du tabagisme invoqué: **réduction du stress**
- Enquêtes rétrospectives et subjectives: **efficacité réelle du tabagisme discutée**

LE STRESS FAVORISE T-IL LA POURSUITE DU TABAGISME ?

- En cas de stress professionnel, familial, social, difficultés financières...
- En cas de stress majeur ou expérimental
- **→ augmentation du tabagisme**

Fumeurs plus stressés que les ex-fumeurs ou les jamais-fumeurs

LE STRESS FAVORISE T-IL LA POURSUIVE DU TABAGISME ?

- Chez l'animal stressé, auto-administration de nicotine **augmentée**
- Identique avec cocaïne, héroïne, alcool



PARADOXE DE NESBITT

effets stimulants



Nicotine



effets sédatifs

PSYCHOSTIMULANTS

- **Psychostimulants (cocaïne, amphétamines, ecstasy) :**
 - action rapide et violente
 - forte excitation psychique (agitation, euphorie, sentiment d'invincibilité et de toute puissance, des **sensations d'angoisse, de peur, des attaques de paniques**) → **STRESS**
 - apparition **BDA** et **éléments psychotiques** → **STRESS**

COCAINE – INTERACTIONS ET MODIFICATIONS NEURONALES

- L'administration chronique de cocaïne produit des modifications profondes à long-terme au niveau des **systèmes neurochimiques et neuroendocriniens**
- Au niveau comportemental – **action sur les mécanismes de renforcement positif** et **stimulation des systèmes de récompense**

COCAINE, DOPAMINE (D1), GLUTAMATE

- **Activation des récepteurs D1** dans l'envie de consommation de la cocaïne (**craving**)
- Les souvenirs associés aux expériences cocaïniques, stimulent l'activation des récepteurs D1 et l'augmentation de la DA dans le noyau accumbens
- A court terme, l'effet de renforcement positif est dû majoritairement à la **dopamine (plaisir)**, mais les effets à long terme sont imputables aux **glutamates (apprentissage et mémorisation)**

RECEPTEUR 5-HT1b

- L'autoadministration de cocaïne augmente la DA extracellulaire, mais aussi la sérotonine (5-HT)
- Les récepteurs 5-HT1b impliqués dans le syndrome de sevrage à la cocaïne

CART PEPTIDE (Cocaine- and Amphetamine- Regulated Transcript)

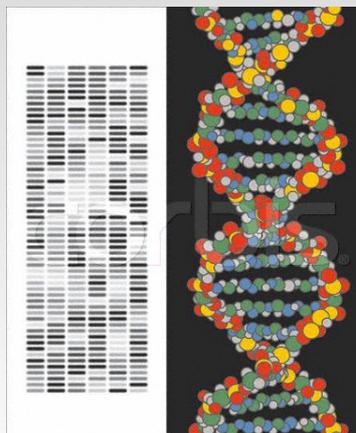
- **CART peptide**, un neurotransmetteur d'origine naturelle agit comme une **cocaïne endogène**
- Les rats ressentent un sentiment d'euphorie et de bien-être (tendance à retourner à l'endroit de délivrance) (Kuhar, 2002)

COCAINE - NEUROADAPTATION - STRESS

- **Neuroadaptation** – processus opposé aux effets de renforcement des drogues (**perte des effets**)  augmentation des doses
- Le **sevrage de cocaïne** altère la **libération** de Corticotrophin Releasing Factor (**CRF**) dans les noyaux de l'amygdale
- Ce mécanisme explique en partie les manifestations d'anxiété et les réactions stress-like dans le sevrage cocaïnique

GENE DELTA-FOS B

- **Delta-FosB** est une molécule qui rajoutée à la prise de cocaïne chez des rats, augmente la sensation de plaisir et les effets renforçants de la cocaïne
- Augmentation de l'activité glutamatergique (**GluR2 dans le N.Accumbens**) en relation avec l'augmentation de l'activité delta-FosB



COCAINE, SEX, STEROIDS

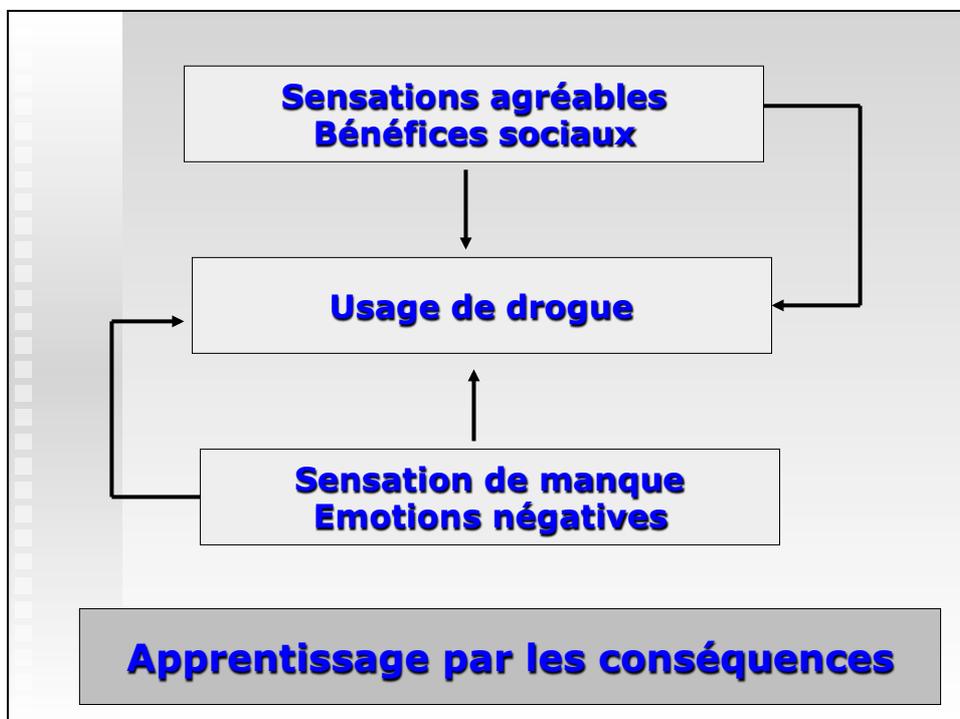
- Chez les femmes, le **SRD** est plus sensible aux modifications hormonales
- Les doses de cocaïne, la fréquence des administration varient en fonction des phases lutéales ou les cycles



- C. M. KUHN, Q. D. WALKER, K. A. KAPLAN, S. T. LI (2001) Department of Pharmacology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA

CONDITIONNEMENT OPÉRANT (SKINNER, 1953)

- Apprentissage d'un comportement par les conséquences de l'action



CANNABIS

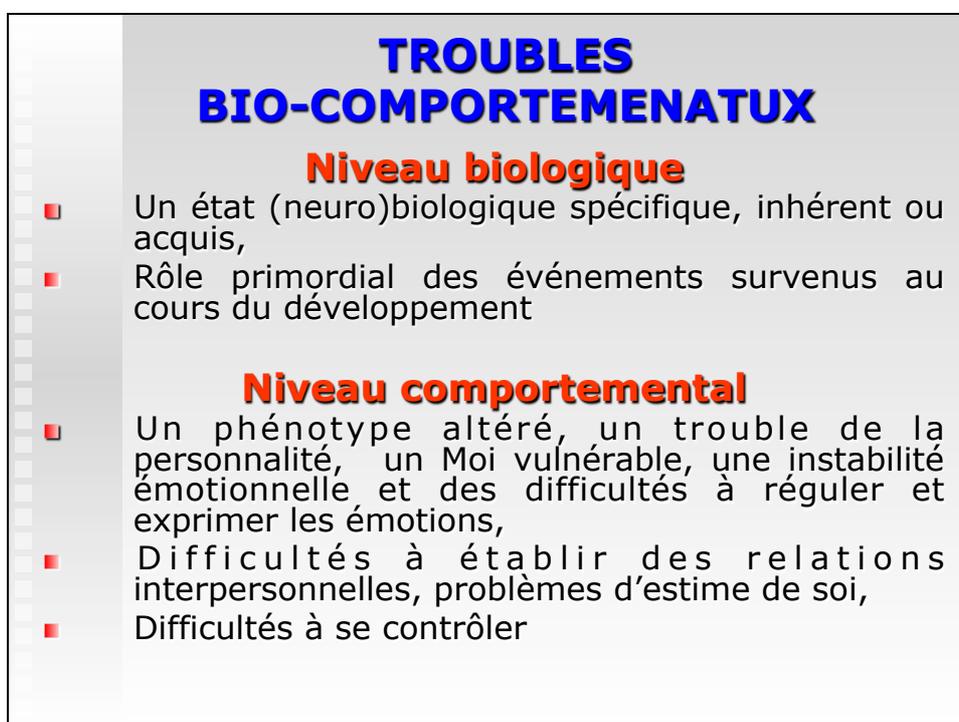
- Principe actif - **delta 9 tetrahydrocannabinol** (Δ^9 -THC)
- **Endocannabinoïdes** (anandamide et 2-arachidonoylglycerol)
- **Récepteurs cannabinoïdes** : **CB1** et **CB2**
- Interférence cannabinoïdes – SRD
- Chez certaines personnes, le cannabis peut déclencher une **psychose cannabique** (interprétations, persécutions, voire des hallucinations), facteur aggravant du **stress**

HALLUCINOGENES

- Effets psychiques du **LSD** – à court, moyen et long terme - peuvent générer le stress :
 - **Expérience psychédélique** (perceptions visuelles de type pseudo-hallucinatoires, distorsions temporelles, perceptions spatiales déformées, perception déformée de son corps)
 - Chez les **utilisateurs inexpérimentés**, ou dans un **état psychique de tension ou d'anxiété** « **bad trip** » (pertes d'identité, sensation de désintégration, hallucinations terrifiantes, des états paranoïdes, des passages à l'acte auto et hétéroagressifs)

- « **flash back** » - troubles hallucinatoires persistants qui apparaissent spontanément, après un intervalle libre (quelques jours) sans usage du LSD, mais qui rappelle l'expérience vécue sous LSD (**similitudes PTSD ?**). Les flashbacks durent peu de temps (quelques minutes) et peuvent être vécus comme des expériences plaisantes « free trips » ou des attaques de panique.
- Les **épisodes psychotiques aigus** (de type schizophrénie paranoïde) peuvent apparaître avec une seule prise de LSD – **pharmacopsychose**.
- Expériences très angoissantes, facteurs de **stress**

- **HYPOTHÈSES**
- **CONCEPT D'ADDICTION**
- **NEUROBIOLOGIE DU STRESS ET DES ADDICTIONS**
- **SUBSTANCES PSYCHOACTIVES STRESSOGÈNES**
- **ADDICTION ET ADAPTATION**



TROUBLES BIO-COMPORTEMENTAUX

L'addiction - une tentative de réponse (stratégie d'adaptation)

- Un « état » pour lequel la prise de drogues (ou tout autre désordre dans le domaine des interactions socio-comportementales), **sont des réponses**
- Ces réponses sont des modalités d'auto-régulation, une manière de s'ajuster à ce qui est insupportable

De l'allostase à la maladie

- Cet « état » reflète à la fois des mécanismes neurobiologiques - comportementaux et des dynamiques environnementales
- Il caractérise la transition des équilibres allostatiques vers la pathologie (addiction)

ADDICTION - ADAPTATION AU STRESS

- Concept d'**intégration psychosociale à travers l'addiction**
- La **centration** sur les substances psychoactives ou sur les addictions comportementales représente une **manière adaptative**

- L'**insuffisance de l'intégration sociale**
 - précondition de l'addiction
- Utilisation temporaire de l'addiction – **identités transitoires**
- En situation de stress majeur, **coping** « adapté » à travers l'addiction :
 - Auto-contrôle de l'**agressivité**
 - Réduction des **états de tension**
 - Contrôler les **états de stress**

STRESS - RECHERCHE DES SENSATIONS ET ADAPTATION

- Guerre du Viêt-Nam :
 - stress quotidien,
 - inconfort de vie,
 - danger,
 - absence de support social
 - ennui
 - lutte contre le sentiment de honte
- Selon les sources de l'armée américaine, 3/4 des soldats auraient consommé de la drogue - **recherche de sensations à travers un médiateur externe et coping**

STRESS POST-TRAUMATIQUE

- Le **PTSD (Post Traumatic Stress Disorder)** résulte de l'**exposition** à un **événement traumatique** qui provoque chez l'individu de la peur, de la détresse ou de l'horreur. Ce trouble se manifeste par une **reviviscence persistante de l'événement traumatique**, des **comportements d'évitement** des stimuli associés au traumatisme, un **émoussement de la réactivité générale** et un **état d'hyperactivité neurovégétative**

PTSD ET ADDICTION

- **Théorie traumatogène de la pharmacodépendance** chez les anciens combattants du Viêt-Nam
- Dépendance aux drogues dures comme une **manière adaptative au PTSD** (échappatoire à l'anxiété chronique, à l'insomnie et aux cauchemars qui caractérisent le PTSD)
- Débute par un usage détourné des traitements anxiolytiques et passage à l'alcool et aux drogues dures (Veterans Hospitals)

- L'usage de drogues n'atténue pas les souvenirs, les sentiments de honte et de culpabilité
- L'usage de drogues augmente les sentiments de désespoir et de culpabilité et n'améliore pas l'estime de soi
- **Absence de corrélation** entre l'**intensité des combats** et des **situations vécues** sur le front et l'interaction PTSD - usage de drogues