



exercer 2017;129:24-31.

Taking care of addictions in general medicine.
Part 1– Loss of control of desire invaded by need:
addiction is a brain disease

Le terme d'addiction est d'apparition relativement récente. Issu du droit romain où il désignait la contrainte par corps d'un sujet incapable d'honorer sa dette, il a d'abord été utilisé en anglais pour désigner les passions dévorantes. Introduit en France vers 1975, ce concept a supplanté progressivement les termes de toxicomanie et dépendance en rapprochant les modes de consommation où dominant la perte de contrôle et l'obsession, appelée « *craving* »¹⁰. Le terme d'addiction est actuellement étendu à des compor-

129 - Janvier 2017

tements sans produit, le jeu pathologique, l'usage des écrans et, avec un abus de langage, à toutes sortes d'autres comportements. Même la publicité s'en est emparée sous une forme de passion positive : « *Nike-addiction* ». Dans la dernière version de l'ouvrage de référence en psychiatrie, le mot n'est pas encore un diagnostic en raison « *d'une définition encore incertaine et de sa connotation potentiellement négative* » (DSM-5). Il se trouve dans la rubrique des troubles sévères liés à l'utilisation de substances psychotropes. La gravité y est hiérarchisée à partir de 11 critères dont 8 sont liés à la perte de contrôle (**encadré**). Pour être synthétique et rendre compte des différents niveaux d'altération du contrôle décisionnel et émotionnel de cette pathologie, nous proposons de définir l'addiction comme « *la maladie de la perte de contrôle du désir envahi par le besoin* ».

Une approche physiopathologique

L'addiction est une maladie du cerveau au même titre que l'eczéma est une maladie de la peau : une perturbation de l'organe à partir de multiples déterminants génétiques, psychologiques et environnementaux. Elle s'installe toujours à la suite de la rencontre répétée d'un produit, d'une personne et d'un environnement¹¹. Les progrès de la neurobiologie, encore très incomplets, permettent de suivre de mieux en mieux cette transformation cérébrale dominée par un besoin acquis, conditionné, envahissant, et échappant au contrôle volontaire¹². C'est pourquoi nous examinerons d'abord comment se développent et s'organisent les différentes instances de contrôle du comportement, puis comment les produits psychoactifs viennent les perturber. Notre approche reste très schématique et réductrice de la complexité, mais elle permet au professionnel de santé de se faire une représentation plus scientifique et utile afin de pouvoir communiquer avec le patient et situer l'intervention thérapeutique.

Mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois.

Présence de 2 à 3 critères = addiction LÉGÈRE ; 4 à 5 critères = addiction MODÉRÉE ; 6 critères ou plus = addiction SÉVÈRE.

1. Le produit est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu.
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir le produit, utiliser le produit ou récupérer des effets.
4. *Craving* ou envie intense de consommer le produit.
5. Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
6. Utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du produit.
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit.
8. Utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
10. Tolérance définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes du produit pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité du produit.
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage du produit caractérisé (cf. diagnostic du syndrome de sevrage du produit) ;
 - b. le produit (ou une substance proche) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Encadré - Évaluation de l'addiction : DSM-5

Source : American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.)

LES INSTANCES DES CONTRÔLES ET LEUR FONCTIONNEMENT

Une évolution anatomique

L'acquisition du contrôle de soi est un processus de maturation cérébrale lent, fonctionnel et anatomique qui se développe entre le 4^e mois de grossesse et l'âge de 25 ans environ. Entre 6 et 12 ans se développe une surproduction de synapses créant un foisonnement de connexions, plus précoce chez les filles

que chez les garçons. À l'adolescence, le cerveau se spécialise : les neurones cérébraux inactifs subissent un élagage progressif atteignant 15 % de la masse totale tandis que les actifs sont renforcés par une myélinisation permettant l'accélération de l'influx¹³. Ce processus est programmé génétiquement, mais l'épigénétique nous apprend qu'il est fortement influencé par les échanges avec l'environnement, qui modulent l'expression des gènes de façon plus ou moins durable¹⁴.



Les « trois cerveaux »

Les contrôles des comportements résultent très schématiquement de trois instances cérébrales qui ont des croisances décalées. Un modèle général de fonctionnement cérébral « triunique » évoque dans la croissance cérébrale de l'enfant une répétition accélérée de la phylogenèse (évolution des espèces). Ce processus décrit un emboîtement successif de trois cerveaux où le plus récent commande au plus ancien¹⁵. Ce modèle a été invalidé sur le plan anatomique par les découvertes récentes qui décrivent des interactions plus complexes. Cependant, il permet une représentation simplifiée distinguant les 3 instances de contrôle qui prévalent à notre comportement.

Le contrôle instinctif du cerveau « reptilien » (tronc cérébral et cervelet) est mature dès la naissance. Cette partie du cerveau reçoit les informations sensorielles brutes qu'il traite de façon automatique sous une influence essentiellement génétique. Dominé par la sensation, son moteur est le besoin. C'est l'instance de gestion de la survie

animale : manger, dormir, se reproduire, agresser, fuir. Il est le siège du « tempérament ».

Le contrôle analogique du cerveau « mammifère » (essentiellement limbique et une partie des aires associatives et corticales) se développe selon l'interaction avec l'environnement. Mature vers l'âge de 7 ans, il intègre l'ensemble des stimuli dans l'hypothalamus et traite ces informations de façon analogique par confrontation aux mémoires émotionnelles dans l'amygdale, et procédurales ou de travail dans l'hippocampe. Ce niveau de contrôle est construit par le bain éducatif et culturel (non choisi) des pourvoyeurs de soins : parents, puis école. Dominé par le conditionnement et l'émotion, son moteur est le désir, qui maîtrise progressivement les besoins reptiliens. C'est l'instance de l'adaptation à l'environnement. Il détermine le « caractère ».

Le contrôle cognitif du cerveau humain (aire préfrontale et sus-orbitaire) émerge vers 7 ans et mature lentement jusqu'à 25 ans¹⁶. Il traite de façon logique par des choix conscients les informa-

tions filtrées par le cerveau « mammifère » et leur attribue une valeur relative appelée « saillance ». Dominé par la réflexion logique, son moteur est le projet, qui organise le désir. C'est l'instance du choix et de la planification. Il détermine la « personnalité »¹⁷.

Les différences d'âge de maturité des 3 instances entraînent à l'adolescence un décalage de gestion entre sensation, émotion et réflexion, entre besoin, désir et projet. En effet, le contrôle cognitif est encore en gestation tandis que l'amygdale est mature et hyperactive dans le limbique émotionnel et conditionné^{16,18}. Ainsi, les adolescents sont plus sensibles aux récompenses que les adultes mais ont plus de mal à leur attribuer un sens.

Une image résumant ces interactions pourrait être celle du besoin d'un dragon, reptilien impulsif aux réactions automatiques, contenu par le désir d'un cheval, mammifère grégaire émotionnel, lui-même maîtrisé par le cavalier, humain singulier, lucide et réflexif qui poursuit son projet. Cet équipage accompagnera notre réflexion : l'image permet de visualiser le propos dès le début de la métaphore et s'accorde bien avec sa légende.

Le traitement de l'information

Le cerveau intègre l'ensemble des informations d'origine interne ou environnementale que perçoit l'individu et lui donne sens. Celles-ci partent du capteur, transitent par le tronc cérébral et le thalamus où le traitement est automatique, puis vont d'arrière en avant. Filtrées par les aires associatives et le limbique où les mémoires donnent un sens analogique, c'est-à-dire des correspondances d'expériences (par exemple : lait = chaud = sourire), elles aboutissent aux lobes frontaux où le traitement devient conscient, logique et choisit par évaluation et projection¹⁹ (figure 1). Un exemple simple illustre ce mécanisme et sa chronologie. Dans le bâillement en public, l'ouverture de la bouche relève du reptilien (réflexe issu du tronc cérébral), la main devant la bouche relève du limbique (conditionnement acquis mémorisé) et la parole d'excuse relève du cerveau frontal (choix conscient à partir d'une valeur relative donnée au contexte).

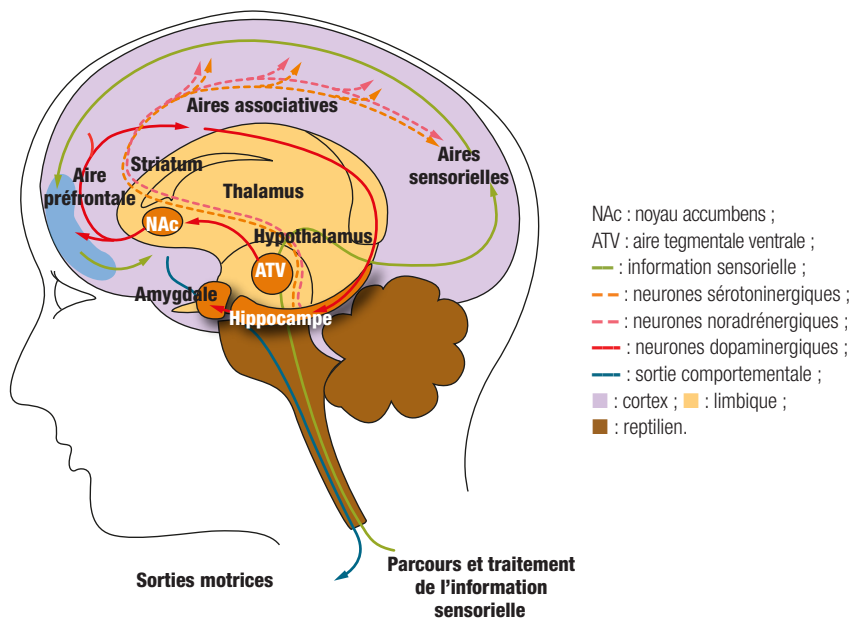


Fig. 1 - Le circuit de la récompense parmi les voies sensorielles et de régulation

Dans cette séquence, le signal est évalué par des neurones modulateurs de trois types et qui représentent à peine 1 % des 100 milliards de cellules du cerveau. Les neurones noradrénergiques augmentent la vigilance et la focalisation de l'attention. Les sérotoninergiques amortissent les stimuli trop intenses et nous évitent de sur-réagir. Ils s'équilibrent par couplage. Puis viennent les dopaminergiques qui délivrent plaisir ou anxiété dans le circuit dit « de la récompense », modulateurs finaux des sorties motrices ou psychiques²⁰.

Les informations circulent entre dragon, cheval et cavalier mais sont traitées en décalé et de façon différente. L'harmonie de l'équipage ne va pas de soi.

Le circuit de la récompense dans le processus du contrôle adaptatif

Le circuit de la récompense est un faisceau de neurones destiné à équilibrer les réponses pour maintenir la survie et développer l'adaptation. Situé essentiellement dans le cerveau limbique, il est un carrefour de multiples projections. Il prend son origine dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) et envoie ses projections dans le cortex frontal et les aires associatives et limbique, l'amygdale et l'hippocampe. Il est connecté avec le système moteur et extrapyramidal. Son carrefour principal est le noyau accumbens (NAc)²¹ (figure 1). Pour remplir sa mission, il fait intégrer les expériences par le mécanisme de renforcement positif suivant : un comportement amenant des effets positifs pour l'organisme ou satisfaisant le désir-besoin-projet déclenche un processus amenant plaisir, apaisement et enregistrement. Il crée une décharge de dopamine dans le NAc, et donc de plaisir. Puis les projections neuronales frontales ralentissent l'activité du néocortex donnant la sensation de détente tout en organisant la réponse active utile. Enfin, les prolongations dans les aires associatives et limbique créent des associations contextuelles positives mémorisées dans l'amygdale pour

l'émotion et dans l'hippocampe pour la procédure. Ainsi cette séquence a créé un codage de récompense. Il est lié à la source de la satisfaction mais aussi aux signaux environnementaux neutres qui lui sont associés²². Cela est observé lors de la satisfaction alimentaire ou sexuelle mais aussi lors des interactions relationnelles comme l'engagement maternel où l'intensité du soin manifesté est corrélé à l'ampleur du signal dopamine enregistré chez le petit²³. La répétition de l'expérience « sensibilise » le sujet par réflexe pavlovien, avec deux conséquences : 1) les signaux associés ne sont plus neutres et déclenchent la dopamine dans le NAc²⁴, et 2) de nouvelles synapses se créent puis se stabilisent en connexions durables et anatomiques fonctionnant en boucles hors du contrôle frontal. Cette neuroplasticité morphologique est à la base de l'apprentissage²⁵.

À l'inverse, les situations présentant des effets négatifs ou aversifs, un besoin-désir-projet non satisfait, un stress déclenchent irritation anxieuse, agitation et enregistrement. La sensation désagréable vient des molécules anxiogènes dysphoriques et anti-opioïdes cholécystokinine (CCK) et dynorphine (DyN) libérées dans le NAc²⁶ mais aussi de la *corticotropin releasing factor* (CRF) dans l'amygdale limbique où l'émotion est anxieuse, agressive ou dépressive²⁷. Les projections dans le cortex déterminent hypervigilance et agitation en recherche de solutions. Les mémoires enregistrent ces paramètres avec un codage négatif des causes et des signaux associés. Le sujet acquiert une expérience qui permettra l'alerte anticipatoire en cas de nouvelle exposition mais avec mobilisation du préfrontal. Ainsi, la répétition des expériences discordantes ou stressantes entraîne une mobilisation permanente des contrôles préfrontaux, et donc une pauvreté d'intégration sous-corticale des apprentissages. C'est ce que l'on observe chez l'enfant lors des dysfonctionnements des processus d'attachement précoce : une agitation avec faible attention, des réactivités émotionnelles excessives et

un moindre évitement du danger par faible intégration des expériences²⁸. À l'adolescence, l'importance du rôle de l'amygdale émotionnelle encore peu contrôlée par un cortex préfrontal en croissance favorise les comportements d'exploration, valorise le contexte social et affectif, et pousse l'adolescent à prendre des risques et chercher des récompenses ou des sensations fortes²⁹.

Ce circuit régule les échanges entre dragon, cheval et cavalier. Dans l'effort adaptatif, l'expérience réitérée réussie est confiée par le cavalier à une complicité cheval-dragon. Le cavalier est alors disponible pour un nouvel objectif dans une spirale d'acquisition vertueuse. Lors d'un échec, il recommence pour trouver d'autres solutions, mais, irrité et préoccupé, son adaptation stagne.

Un circuit sous influence

Ce circuit est sensible aux activations et inhibitions extérieures par de nombreux récepteurs. Il est d'abord lié au bon couplage des afférences noradrénergiques et sérotoninergiques. Les récepteurs CB1 régulent la transmission. Ceux sensibles à l'acétylcholine interviennent dans la réponse au stress. Les récepteurs aux opioïdes de type « mu » sont équilibrés par les « kappa » qui s'y opposent ; ils sont inhibés par les très nombreux neurones à GABA et stimulés par les neurones à médiateur glutamate, présents à la fois dans les mémoires et dans le préfrontal. L'équilibre est complexe et subtil.

Les interfaces entre les instances de l'équipage s'organisent ainsi : les sabots du cheval contraignent le dragon. Le mors et les rênes du cavalier brident le cheval ; les éperons ou la cravache le stimulent. Informations et sensations circulent, le cavalier assure.

L'intervention des drogues psychoactives

Les drogues psychoactives interfèrent sur les équilibres subtils inter-neuronaux entretenus par les neuro-médiateurs naturels. Chacune a des cibles spécifiques, mais toutes vont perturber le circuit de la récompense et à terme modifier la plasticité cérébrale³⁰.



Les effets spécifiques de chaque drogue

Les particularités moléculaires de chaque produit leur confèrent des spécificités d'action³⁰.

La cocaïne inhibe la recapture de la dopamine dans la synapse et donc la contraint à être active jusqu'à épuisement. Cette action, très plaisante mais dépressogène, nécessite un influx et donc un contexte stimulant.

Les amphétamines sont actives par elles-mêmes car stimulent directement la production de dopamine et inhibent sa recapture synaptique.

Les opiacés remplacent massivement les opioïdes naturels dans les récepteurs « mu » et « delta » qui, au niveau central, bloquent les neurones à GABA inhibiteurs des neurones à dopamine³¹. Ils donnent le plaisir en débridant la libération de dopamine. Par les récepteurs delta, ils déclenchent l'agitation locomotrice et le ralentissement intestinal et respiratoire. En périphérie, les opiacés inhibent la libération de la substance P facilitante de l'influx nociceptif, ce qui bloque la remontée de la douleur d'origine périphérique.

L'alcool a une action très complexe et différente selon l'usage aigu ou chronique. Son action déborde les activations de récepteurs car il traverse les membranes cellulaires, modifie les cellules et altère leur expression génique dans le noyau. En usage chronique, il débride la dopamine comme les opiacés en bloquant les neurones inhibiteurs à GABA mais active aussi les neurones à glutamate excitateurs de la dopamine et, de plus, libère la dynorphine, qui rend irritable (récepteurs « kappa »)³². Alcool, héroïne et amphétamines ont une action stimulante quel que soit le contexte.

La nicotine du tabac mime l'acétylcholine qui potentialise les récepteurs « mu » et donc les neurones à dopamine³³. Son action est plus apaisante que stimulante.

Le THC du cannabis remplace l'anandamide sur les récepteurs CB1. Seul neuromédiateur non stocké, l'anandamide est synthétisée et libérée en post-synaptique « accusant réception » de l'influx. En la remplaçant, le THC est peu

stimulant mais dérègle les transmissions concernant la mémoire, l'émotion et l'activité motrice³⁴.

Un effet semblable sur le circuit de la récompense

Toutes les drogues psychoactives stimulent le circuit de la récompense et à terme en bousculent le subtil équilibre naturel sur au moins cinq aspects.

1) Elles dissocient le couple des neurones sérotoninergique et noradrénergique, dérégulant ainsi l'interprétation des signaux afférents²⁰.

2) Elles rendent le circuit de la récompense hyposensible. Remplaçant les stimulations des plaisirs naturels (aliments, sexe...), les drogues déclenchent une libération de dopamine dans le NAc. Mais, alors que les circuits tarissent cette production lors de la répétition des récompenses naturelles, ils deviennent insensibles à cette satiété naturelle lors de leur activation par les drogues psychoactives. Il en résulte une stimulation durable mais qui décline avec le temps car la répétition diminue le nombre des récepteurs à la dopamine et la réactivité des cellules dopaminergiques³⁵. Lors d'une addiction, il y a donc moins de dopamine disponible^{36,37}, et le circuit devient indifférent aux récompenses naturelles³⁸. À noter que cette carence en nombre et sensibilité des récepteurs peut aussi préexister à l'usage des drogues par une vulnérabilité essentiellement génétique³⁵.

3) Quelle qu'en soit l'origine, l'installation de cette hyposensibilité exigera des stimulations ou des doses supérieures pour obtenir un même effet.

4) Il lui est associé la réduction du contrôle inhibiteur du cortex favorisant ainsi les comportements impulsifs (gyrus cingulaire), compulsifs (orbitofrontal), et l'altération du jugement (dorsolatéral)³⁵.

5) Le circuit se protège de l'hyperstimulation des drogues par la production importante de molécules antagonistes (Dyn et Ckk) anxiogènes. C'est le principe des processus opposants. En l'absence de drogue, la rémanence de ces molécules anxiogènes entraînera une phase hautement dysphorique³⁹.

Certaines drogues attisent le feu du dragon, d'autres l'insensibilisent à la contrainte des sabots. Toutes ramollissent, et certaines dissolvent rênes, étriers et cravache. Débridé, le cheval s'emballe, émotionnellement attiré par son environnement et ses pairs. L'équipage « s'éclate » dans une joyeuse pagaille où le cavalier euphorique se sent libre, mais ne maîtrise plus rien.

La reconfiguration anatomique qui crée l'allostasie

Ces transformations vont être intégrées par neuroplasticité comme un apprentissage⁴⁰. Elles reconfigurent le circuit en boucles de satisfaction qui s'imposent à un contrôle cortical rendu progressivement inopérant ou qui avait déjà un endophénotype hypoactif^{41,42}. Ainsi, le sujet perd ou ne crée pas de capacités d'attribution de saillance, de flexibilité et d'autorégulation⁴³. Il devient à la fois sincère dans ses intentions d'arrêter et incapable de tenir durablement ses résolutions.

Dans cette intégration, les nombreux indices environnementaux neutres mémorisés comme associés à l'expérience du produit peuvent ensuite stimuler à eux seuls le circuit de la récompense⁴⁴. Plus l'attribut motivationnel associé au plaisir de la drogue est intégré comme important, plus le consommateur est prêt à supporter des efforts et désagréments considérables pour obtenir la récompense : c'est l'obsession, le « *craving* »⁴⁵. Un nouvel équilibre non homéostatique s'est installé, émotionnel négatif ; il nécessite des efforts de recherche du produit ou de compensation : c'est l'allostasie⁴⁶. La similitude du processus, quelle que soit la composition du produit, explique la sensibilisation croisée entre les différents produits psychoactifs. Les consommateurs passent d'un produit à un autre pour tenir l'allostasie de leur état intérieur.

Le cavalier n'a plus la main. Le cheval déploie des efforts violents et glacés pour contenir la surchauffe du dragon. Insensible à l'environnement, l'équipage excité et désordonné ne peut que s'aligner sur les besoins du dragon. Insatiable, ce

dermier cherche à se satisfaire en faisant feu de tout bois au prix d'efforts toujours plus intenses.

Les vulnérabilités génétiques et environnementales

Ces transformations s'exercent différemment selon les individus en fonction de leur vulnérabilité génétique et environnementale. La vulnérabilité génétique relève d'une combinaison de gènes différents et contribuerait à environ 50 % de la variance du risque à développer la maladie. On sait cependant qu'elle varie selon les produits avec une importance décroissante dans le sens tabac, cocaïne, alcool, cannabis et opiacés²⁷.

Mais la détermination génétique est elle-même modulée par l'impact de l'environnement. Cette notion récente qu'étudie l'épigénétique bouleverse nos représentations. Ainsi a-t-il été montré chez l'animal qu'un gène déterminant la vulnérabilité au stress pouvait voir son expression inactivée par un comportement maternel adapté de la mère alors qu'une carence de soins permettait l'expression de ce gène⁴⁷. Il a même été établi chez l'animal une proportionnalité entre la carence de soins maternels reçus dans l'enfance et le niveau d'addiction ultérieur⁴⁸. Ces études recoupent des observations chez l'homme : les traumatismes dans la petite enfance augmentent l'alcoolisme à l'âge adulte⁴⁹, les faibles compétences d'autocontrôle à 7 ans prédisent un mésusage d'alcool à 12 ans⁵⁰ et les troubles des conduites ou la recherche de sensations à 15 ans prédisent une addiction à 20 ans⁵¹. On notera cependant dans une étude prospective sur quatorze ans que les troubles anxiodépressifs de l'adulte sont plus liés au vécu d'une séparation parentale qu'à l'usage des drogues psychoactives à l'adolescence⁵². Qu'elles soient d'origine innées ou acquises, les altérations corticales frontales, l'impulsivité ou la recherche de la nouveauté prédisposent les jeunes à l'addiction⁵³. L'environnement peut cependant aussi avoir un impact positif : un enrichissement sensoriel prévient chez l'animal les comportements addictifs ou les rechutes⁵⁴.

La complexité de l'installation multifactorielle de l'addiction peut être figurée par la métaphore de l'ornière. De la même manière que la combinaison résultant de la puissance du psychoactif, sa fréquence de prise et la fragilité individuelle génétique ou éducative soumise aux aléas des stress environnementaux construit des boucles de récompense dont la rigidification anatomique détermine un comportement addictif, la combinaison du poids du véhicule, de la fréquence de passage, de la nature du terrain et des aléas climatiques creuse une ornière dont la profondeur crée un passage devenant obligé. L'éviter nécessite une capacité d'anticipation, et des efforts de défriement de nouveaux espaces⁵⁵.

Les effets du sevrage

L'arrêt d'un usage chronique des drogues psychoactives crée les perturbations suivantes :

- quelques produits ont un effet périphérique, comme les opiacés : l'arrêt des freins des voies nociceptives provoquent douleur, crampes et sueurs : « j'ai mal » ;
- tous les psychoactifs ont un effet au niveau central :
 - au NAC c'est une souffrance anxieuse : « je suis mal » ;
 - du limbique sortent émotion et irritation : « ça manque et ça m'énerve » ;
 - aux préfrontal et cortex moteur, c'est l'agitation exploratoire : « il m'en faut maintenant, j'y cours ».

Le contrôle raisonné du préfrontal est insuffisant à contrer le besoin et à faire face au stress. Il s'organise autour d'excuses pour justifier des comportements non contrôlés.

Le dragon fulmine de n'être plus alimenté, et comme le cheval a figé sa contrainte violente et glacée, alors la douleur envahit tout l'équipage. Éclairons cette métaphore à partir du tableau de Rubens Saint Georges et le dragon exposé au musée du Prado (figure 2). On y voit une scène tumultueuse de conflit où le cavalier sur un cheval affolé tente d'éteindre l'agressivité du dragon. La violence de cette scène est immédiatement comprise par quelqu'un qui connaît l'état



Fig. 2 - Pierre Paul Rubens : *Saint Georges et le dragon*, 1607 (musée du Prado, Madrid)

Dans *La légende dorée* dont Rubens s'est inspiré, l'image est plus riche. Pour sauver la fille du roi promise fatalement au dragon, saint Georges à cheval maîtrise le reptile et le montre en ville, pendant trois jours en le tenant en laisse avec la ceinture de la princesse⁵⁶.

Belle allégorie de l'interaction des différents niveaux de contrôle cérébraux, de leurs caractéristiques et de leur marge de manœuvre dont notre intervention tentera de restaurer l'équilibre.

de manque et qui voudrait bien d'un coup supprimer le besoin reptilien qui le tenaille. La princesse en arrière-plan est l'enjeu : elle est l'objet du besoin du dragon qui veut la dévorer, du désir du cheval de la rejoindre et du projet du cavalier de la sauver⁵⁶.

Les trois mécanismes de contrainte à la dépendance

Dans l'addiction, le patient est confronté à trois principales contraintes qui empêchent l'arrêt ou précipitent la reprise du produit : les troubles physiques, la souffrance psychique, et le conditionnement. Elles sont fortement intriquées, mais il convient de les considérer séparément pour savoir les faire comprendre aux patients et situer les réponses thérapeutiques adaptées.

Les troubles physiques surviennent lors du sevrage. Au niveau périphérique, les remontées nociceptives ne sont plus bloquées. Au niveau central, le retrait de la dopamine laisse agir les substances antagonistes qui équilibraient l'envahissement des drogues psychoactives provoquant anxiété, sueurs et agitation. Ces syndromes sont de nature, d'inten-



sité et de durée très variables selon les substances utilisées mais toujours résolutifs en quelques jours.

La souffrance psychique suit le sevrage. Le stress et autres troubles psychiques étaient apaisés, non par l'élaboration de réponses adaptées, mais par la drogue psychoactive, ce qui a fait son succès⁵⁷. Le sujet est devenu ou resté intolérant à la frustration. Ses capacités à gérer les stress ordinaires sont déficientes. L'arrêt de l'unique source de plaisir par le produit apporte l'ennui, voire la dépression majorée par la mésestime de soi.

Le conditionnement a installé de puissantes traces mnésiques des ambiances et signaux sensoriels qui ont accompagné la répétition des prises de produit. Même longtemps après leur arrêt, un signal, même anodin, suffit à déclencher le rappel du produit et installer rapidement une obsession à le reprendre. Ces « *flash-back* » déclenchent le « *craving* ». Ces signaux sont des sensations mais aussi des personnes côtoyées ou l'état mental du consommateur. Ces réactions conditionnées sont sous-corticales, ce qui explique le déni, et l'impuissance d'un contrôle volontaire non soutenu.

Le dragon s'est calmé et le cheval a desserré son étreinte. L'équipage infernal a retrouvé un calme fragile. Le dragon ne dort que d'un œil. Le cheval boite, irritable et ombrageux. Sabots, rênes et éperons sont abîmés. Anxieux, le cavalier reprend son contrôle. Des rênes de substitution sont une alternative. Handicapé, l'équipage aura besoin de temps, parfois toute une vie, pour retrouver un équilibre autonome et apaisé. Comment abordera-t-il les prochaines difficultés ?

CONCLUSION

Les apports des neurosciences amènent à considérer l'addiction comme une maladie du cerveau à sources multifactorielles. Cette maladie désensibilise les circuits de la récompense, affaiblit le contrôle préfrontal, décisionnel, et façonne des réponses rigides nécessitant une drogue psychoactive lors des

déstabilisations dues au stress ou au conditionnement généré. Cette maladie trouve un terrain favorable sur des vulnérabilités d'origine génétique qui se nourrissent de discordances environnementales, éducatives et sociales. Elle s'initie souvent à l'adolescence où les circuits des contrôles décisionnels encore inachevés peinent à réguler les réponses émotionnelles, impulsives et conditionnées. Ce concept de maladie, perte de

contrôle du désir envahi par le besoin, transforme profondément les représentations communes de responsabilité personnelle sur un choix hédoniste pouvant être résolu par une action volontaire. Ces avancées montrent comment de multiples facteurs se combinent pour altérer le contrôle du comportement en dérégulant les processus biologiques fondamentaux. Elles orientent les objectifs et moyens de la prise en charge. ♦

Résumé

Contexte. L'addiction est une maladie dont la prévention et la prise en charge peuvent être améliorées, particulièrement en soins primaires, car trop souvent sa représentation provient plus d'une opinion que d'une base scientifique. Or, les progrès des neurosciences permettent d'approcher sa physiopathologie : une perte du contrôle du désir envahi par le besoin. L'addiction nécessite la rencontre entre un mode externe de stimulation de plaisir, un individu avec ses vulnérabilités et un environnement facilitant. Les drogues psychoactives interfèrent sur les équilibres subtils interneuronaux entretenus par les neuromédiateurs naturels. Chacune a des cibles spécifiques mais toutes perturbent les systèmes modulateurs qui régulent la réponse comportementale aux besoins, aux désirs et aux projets. La répétition des expériences désensibilise le circuit de la récompense intervenant dans les apprentissages adaptatifs, affaiblit le contrôle inhibiteur préfrontal décisionnel et façonne avec les mémoires une réponse univoque où s'impose le produit stimulant. Progressivement, le processus devient anatomique par neuroplasticité et détermine trois mécanismes facteurs de dépendance durable : la douleur physique du manque, l'inadaptation au stress et l'emprise du conditionnement. L'addiction se développe graduellement sur un terrain de vulnérabilités d'origine génétique qui se nourrissent de discordances environnementales, éducatives et sociales précoces. Elle s'initie souvent pendant l'adolescence, période de grande neuroplasticité durant laquelle les circuits des contrôles décisionnels n'ont pas encore atteint leur maturité et peinent à réguler les réponses émotionnelles ou conditionnées. Dans une perspective pédagogique, ces bouleversements peuvent être compris, expliqués et transmis par diverses métaphores éclairant les dérèglements des processus biologiques qui conduisent à l'altération du contrôle volontaire des comportements. La compréhension de ces mécanismes peut améliorer chez les patients la conscience de leur trouble (l'*insight*) et chez le médecin généraliste l'orientation des objectifs et le choix des moyens de la prise en charge.

→ **Mots-clés** : addiction ; neurobiologie ; troubles liés à une substance ; médecine générale.

Summary

Background. Addiction is a disease, which prevention and management can be improved, particularly in primary care; too often, its representation is derived less from scientific fact, than from popular opinion. However, advances in the neurosciences have elucidated its pathophysiology: loss of control of desire, which is overwhelmed by need. Addiction requires the encounter of a stimulating pleasure, a vulnerable individual and a facilitating environment. Psychoactive drugs interfere with the refined interneuronal equilibria maintained by the natural neuromediators. While each substance has specific targets, all of them disrupt the modulator systems regulating behavioral responses to needs, desires and projects. Repetition of experiences with psychoactive drugs desensitizes the reward circuit intervening in adaptive learning, weakens prefrontal inhibitory decision-making control and fashions memories triggering an unequivocal response through which the stimulant imposes its hegemony. Little by little, with neuroplasticity, the process becomes anatomical and determines the three factors of durable dependency: withdrawal pain, maladjustment to stress, and predominance of conditioning. Addiction gradually develops in a context where genetic vulnerabilities are aggravated by early socio-educational environmental conflicts. It is often initiated during adolescence, a period of pronounced brain plasticity during which the decision-making control circuits have not achieved maturity and have difficulty regulating emotional or conditioned responses. Pedagogically speaking, this major upheaval can be understood, explained and transmitted using metaphors that shed light on the disturbances of biological processes leading to alteration of voluntary behavioral control. Comprehension of these mechanisms could improve both patients' insight and general practitioners' management choices.

→ **Key words**: behavior addictive; neurobiology; substance-related disorders; general practice.

Références

1. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1564-74.
2. Haut Conseil de la santé publique. Indicateurs de mortalité « prématurée » et « évitable » Paris : HCSP, 2013.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development. Tackling Harmful Alcohol Use: Economics and Public Health Policy. Paris : OECD Publishing, 2015.
4. Kaner E, Bland M, Cassidy P, et al. Effectiveness of screening and brief alcohol intervention in primary care (SIPS trial): pragmatic cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2013;346:e8501.
5. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD004148.
6. Brisacier AC, Collin C. Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes. *Tendances* 2014;94:1-6.
7. Teoli R, Haller D, Ingrand P, Binder P. Comparaison des représentations et comportements des médecins généralistes du Canton de Genève et du Poitou-Charentes. *Sante Publique* 2016;2:187-95.
8. van Boekel LC, Brouwers EP, van Weeghel J, Garretsen HF. Healthcare professionals' regard towards working with patients with substance use disorders: comparison of primary care, general psychiatry and specialist addiction services. *Drug Alcohol Depend* 2014;134:92-8.
9. Ketterer F, Symons L, Lambrechts MC, et al. What factors determine Belgian general practitioners' approaches to detecting and managing substance abuse? A qualitative study based on the I-Change Model. *BMC Fam Pract* 2014;15:119.
10. Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict* 1990;11:1403-8.
11. Olivenstein C. La drogue : drogues et toxico-manes, 3^e éd. Paris : Éditions universitaires, 1972.
12. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med* 2016;4:363-71.
13. 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;21:8174-9.
14. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003;33 Suppl:245-54.
15. Mac Lean PD. Les trois cerveaux de l'homme. Paris : Robert Laffont, 1990.
16. Holzer L, Halfon O, Thoua V. Adolescent brain maturation. *Arch Pediatr* 2011;5:579-88.
17. Cloninger C. R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-90.
18. Ernst M, Pine DS, Hardin M. Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychol Med* 2006;3:299-312.
19. Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnaker TA. Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends Neurosci* 2006;2:116-24.
20. Tassin JP. Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochem Pharmacol* 2008;1:85-97.
21. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med* 2006;12:559-66.
22. Schultz W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. *Behav Brain Funct* 2010;6:24.
23. Champagne FA, Chretien P, Stevenson CW, Zhang TY, Gratton A, Meaney MJ. Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat. *J Neurosci* 2004;17:4113-23.
24. Aarts E, Roelofs A, Franke B, et al. Striatal dopamine mediates the interface between motivational and cognitive control in humans: evidence from genetic imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010;9:1943-51.
25. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 1999;6731:66-70.
26. Koob GF, Le Moal M. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3113-23.
27. Naassila M. Neurobiologie de l'addiction. In : Addictions et comorbidités. Paris : Dunod, 2014.
28. Bowlby J. Attachement. In : Attachement et perte. Vol 1. Paris : Presses universitaires de France, 1978.
29. Geier CF, Terwilliger R, Teslovich T, Velanova K, Luna B. Immaturities in reward processing and its influence on inhibitory control in adolescence. *Cereb Cortex* 2010;7:1613-29.
30. Jutras-Aswad D, Bruneau J, Hurd Y. Neurobiologie de la toxicomanie : avancées récentes et nouvelles stratégies d'interventions. *Drogues, santé et société* 2009;8:22-73.
31. Johnson S, North R. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992;12:483-8.
32. Vengeliene V, Bilbao A, Molander A, Spanagel R. Neuropharmacology of alcohol addiction. *Br J Pharmacol* 2008;2:299-315.
33. Galeote L, Kieffer BL, Maldonado R, Berrendero F. Mu-opioid receptors are involved in the tolerance to nicotine antinociception. *J Neurochem* 2006;97:416-23.
34. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000;6:218-24.
35. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 2009;56 Suppl 1:53-8.
36. Müller CA, Geisel O, Banas R, Heinz A. Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:471-81.
37. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, et al. Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers. *Mol Psychiatry* 2014;19:1037-43.
38. Koob GF, Le Moal M. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3113-23.
39. Maldonado R. The endogenous opioid system and drug addiction. *Ann Pharm Fr* 2010;1:3-11.
40. Kourrich S, Calu DJ, Bonci A. Intrinsic plasticity: an emerging player in addiction. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:173-84.
41. Schoenbaum G, Roesch MR, Stalnaker TA. Orbitofrontal cortex, decision-making and drug addiction. *Trends Neurosci* 2006;2:116-24.
42. Gierski F, Hubsch B, Stefaniak N, et al. Executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands: toward a cognitive endophenotype? *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37 Suppl 1:E356-63.
43. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:652-69.
44. Jasinska AJ, Stein EA, Kaiser J, Naumer MJ, Yalchakov Y. Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:1-16.
45. Saddoris MP, Cacciapaglia F, Wightman RM, Carelli RM. Differential dopamine release dynamics in the nucleus accumbens core and shell reveal complementary signals for error prediction and incentive motivation. *J Neurosci* 2015;35:11572-82.
46. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001;2:97-129.
47. Hellstrom IC, Dhir SK, Diorio JC, Meaney MJ. Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone-serotonin-NGFI-A signalling cascade. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;1601:2495-510.
48. Francis DD, Kuhar MJ. Frequency of maternal licking and grooming correlates negatively with vulnerability to cocaine and alcohol use in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;3:497-500.
49. Widom CS, Hiller-Sturmhöfel S. Alcohol abuse as a risk factor for and consequence of child abuse. *Alcohol Res Health* 2001;1:52-7.
50. Griffin KW, Botvin GJ, Epstein JA, Doyle MM, Diaz T. Psychosocial and behavioral factors in early adolescence as predictors of heavy drinking among high school seniors. *J Stud Alcohol* 2000;4:603-6.
51. Palmer RH, Knopik VS, Rhee SH, Hopfer CJ, Corley RC, Young SE, Stallings MC, Hewitt JK. Prospective effects of adolescent indicators of behavioral disinhibition on DSM-IV alcohol, tobacco, and illicit drug dependence in young adulthood. *Addict Behav* 2013;9:2415-21.
52. Patton GC, Coffey C, Romaniuk H, et al. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. *Lancet* 2014;9926:1404-11.
53. Quinn PD, Harden KP. Differential changes in impulsivity and sensation seeking and the escalation of substance use from adolescence to early adulthood. *Dev Psychopathol* 2013;25:223-39.
54. Solinas M, Thiriet N, Chauvet C, Jaber M. Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment. *Prog Neurobiol*. 2010;92:572-92.
55. Zullino SD, Khazaal Y. Psychopharmacologie de l'addiction. In : Médecine et hygiène. Problèmes psychiatriques courants. Genève, Coroma. 2005:115-25.
56. de Voragine J. La Légende dorée de Jacques de Voragine illustrée par les peintres de la Renaissance italienne. Paris : Diane de Selliers, 2000.
57. Binder E. Des indications de l'opium dans les différentes formes d'aliénation mentale. Thèse de médecine : Université de Strasbourg, 1856.