

# PRINCIPES DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'ADDICTION

M. SAADAN (1), J. SCUVEE-MOREAU (2), V. SEUTIN (3)

**RÉSUMÉ :** La prise en charge de l'addiction constitue une tâche ardue. La meilleure connaissance des mécanismes neurobiologiques impliqués dans cette maladie a néanmoins permis d'identifier des cibles pharmacologiques intéressantes au niveau du circuit de récompense et des régions associées à ce circuit. Les thérapies actuellement efficaces ou prometteuses sont basées sur l'interaction avec les effets aigus de la drogue sur la transmission dopaminergique, sur la réactivation du circuit de récompense en l'absence de drogue, sur la réduction des signes de sevrage, ainsi que sur l'interaction avec les systèmes associés au circuit de récompense. Au niveau de ces systèmes, des neurotransmetteurs tels que le GABA, le glutamate et les opioïdes endogènes jouent un rôle crucial dans le développement de l'addiction. Les approches thérapeutiques médicamenteuses de la dépendance à l'alcool, à la nicotine et aux opiacés sont plus particulièrement développées dans cet article.

**MOTS-CLÉS :** *Addiction - Dépendance - Pharmacologie - Alcool - Nicotine - Opiacés*

## PRINCIPLES OF THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DRUG ADDICTION

**SUMMARY :** Treatment of addiction is extremely complex. Identification of neurobiological mechanisms involved in this disease has made it possible to identify interesting pharmacological targets in the reward circuit and regions associated with this circuit. Current treatments are based on interactions with the acute effects of the drug on dopaminergic transmission, on the reactivation of the reward circuit in the absence of drug, on the reduction of withdrawal symptoms, or on interactions with systems associated with the reward circuit. In these systems, neurotransmitters such as GABA, glutamate and endogenous opioids play a crucial role in the development of addiction. In this article, we focus on the pharmacological management of addiction to alcohol, nicotine and opiates.

**KEYWORDS :** *Addiction - Dependence - Pharmacology - Alcohol - Nicotine - Opiates*

## INTRODUCTION

L'addiction est définie par le NIDA («National Institute on Drug Abuse» des USA) comme étant une maladie chronique et récurrente dans laquelle il existe une recherche compulsive de la drogue malgré des effets néfastes. Ainsi, selon Norman Miller (1) l'addiction est caractérisée par :

- la préoccupation : le toxicomane accorde la priorité à l'obtention de la drogue au détriment des relations sociales et professionnelles;
- la compulsion : le toxicomane continue à consommer la drogue malgré les effets néfastes qui lui sont associés;
- la rechute : face aux conséquences néfastes de cette consommation, le toxicomane tente en vain d'arrêter cette consommation.

Avant d'envisager les principes du traitement de l'addiction, il est important de préciser les bases neurobiologiques de cette maladie. Celles-ci sont décrites en détail dans l'article intitulé «Neurobiologie de l'addiction» (J. Scuvée-Moreau), paru dans ce numéro thématique. Un bref résumé est cependant nécessaire pour identifier les cibles thérapeutiques potentielles.

## BASES NEUROBIOLOGIQUES ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES

Différentes substances peuvent mener à l'addiction. Bien que ces substances aient des cibles pharmacologiques distinctes, elles ont toutes la propriété commune de stimuler le circuit de récompense. Les éléments essentiels de ce circuit sont les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) se projetant vers le *nucleus accumbens* et le cortex préfrontal. Brièvement, on peut dire que, de manière commune, les différentes substances toxicomanogènes augmentent la libération de dopamine au niveau du *nucleus accumbens*. L'augmentation de la transmission dopaminergique s'accompagne d'un renforcement positif qui pousse à reconsommer la drogue (on dit que celle-ci «usurpe» le circuit). Une première possibilité d'intervention pharmacologique se situe donc au niveau du circuit de récompense, le but étant d'interférer avec les effets aigus de la drogue sur ce circuit.

### INTERACTION AVEC LES EFFETS AIGUS DE LA DROGUE SUR LA TRANSMISSION DOPAMINERGIQUE AU SEIN DU CIRCUIT DE RÉCOMPENSE

Théoriquement, différentes possibilités d'interaction existent. Une modification au niveau des processus impliqués dans la synthèse, le stockage et la libération de la dopamine, ou une interaction au niveau de la fixation de la dopamine sur ses récepteurs, devrait influencer les effets liés à la prise aiguë de drogue. Les études réalisées chez l'animal confirment

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Chargé de cours adjoint, (3) Professeur ordinaire, Service de Pharmacologie et Laboratoire de Neurophysiologie, Giga-Neurosciences, Université de Liège.

cette théorie. Ainsi, des expériences réalisées chez la souris indiquent qu'une inactivation du gène codant pour la tyrosine hydroxylase, enzyme nécessaire à la synthèse de dopamine, réduit la réponse aiguë à une drogue (2). Par ailleurs, le blocage des récepteurs D2 par l'administration d'antipsychotiques réduit les effets de renforcement positif des drogues. Chez l'animal, l'administration d'antipsychotiques réduit le comportement d'auto-administration de drogue. Les essais réalisés chez l'homme, et plus particulièrement chez les cocaïnomanes, n'ont cependant pas montré d'effet bénéfique reproductible d'un tel traitement (3). L'utilisation d'antipsychotiques n'est pas recommandée chez les toxicomanes en raison des effets indésirables de ces produits (émoussement affectif, anhédonie\*, effets extrapyramidaux).

L'anhédonie, en particulier, risque d'être très contre-productive. De plus, empêcher l'accès de la drogue à sa cible pharmacologique au sein du circuit de récompense après des prises répétées risque de précipiter l'apparition du «cra-ving» et des signes de manque.

#### *RÉACTIVATION DU CIRCUIT DE RÉCOMPENSE EN ABSENCE DE DROGUE*

Avec la répétition de la consommation, des modifications cellulaires et moléculaires durables apparaissent au sein du circuit de récompense et des régions associées. On note plus particulièrement une sensibilisation aux effets de renforcement positif des drogues lorsque celles-ci sont consommées. Cependant, parallèlement à cette sensibilisation, on observe une diminution compensatoire du fonctionnement de base du circuit de récompense (phénomène de tolérance) en absence de drogue. Cela s'accompagne d'une réduction des réponses aux «récompenses» naturelles et pourrait expliquer le mal-être du toxicomane en absence de drogue. Une autre stratégie thérapeutique serait de compenser cette hypoactivité du circuit de récompense afin de rendre leur valeur aux récompenses naturelles et permettre au toxicomane de s'engager dans des activités autres que la recherche de drogue. L'utilisation d'agonistes D2 a montré des effets intéressants chez l'animal, mais ces effets n'ont pas été reproduits chez l'homme. Certaines études ont suggéré des effets positifs lors de l'administration d'inhibiteurs de la monoamine oxydase

de type B (IMAO-B) à des fumeurs en quête d'abstinence tabagique, mais des études ultérieures plus robustes n'ont pas montré d'efficacité supérieure au placebo (4).

#### *RÉDUCTION DES SIGNES DE SEVRAGE*

Une autre conséquence des modifications neuronales entraînées par la prise répétée de drogue est la survenue d'un syndrome de sevrage lors de la privation de drogue. Les manifestations du sevrage sont généralement opposées à celles observées lors de la prise aiguë de drogue. Spécifique à chaque type de produit utilisé, ce syndrome est à la base même du malaise physique et psychique ressenti par le consommateur à l'arrêt de la prise de drogue. La consommation de drogue devient nécessaire pour éviter les signes de manque (ce que les psychologues appellent le renforcement négatif). Durant la phase de sevrage, l'objectif du traitement pharmacologique sera de réduire l'intensité des troubles liés à l'arrêt de la consommation. Le traitement est de durée variable et il est spécifique à chaque produit utilisé. Durant cette période, on peut avoir recours à un traitement de substitution. Il s'agit de remplacer la drogue par une substance qui imite ses effets tout en ayant, par exemple, des propriétés pharmacocinétiques différentes. Si la quantité de produit de substitution est suffisante pour annuler les effets du sevrage, le traitement de substitution va permettre de rétablir l'équilibre au niveau des systèmes perturbés (voir l'exemple de l'éthanol ci-dessous). Ensuite, une réduction progressive de la posologie du produit de substitution permet idéalement de restaurer l'homéostasie initiale. Le risque de la substitution est cependant de remplacer une dépendance par une autre. Des traitements de substitution sont couramment utilisés pour traiter la dépendance aux morphiniques ou à la nicotine (voir ci-dessous). La substitution n'est pas une méthode validée chez les consommateurs de psychostimulants (5).

L'activation des systèmes impliqués dans le stress (notamment les systèmes noradrénergique et adrénérergique) joue un rôle prépondérant dans le mal-être du toxicomane et l'expression de différents signes de manque lors de l'abstinence. Des stratégies thérapeutiques visant à réduire l'hyperexcitabilité noradrénergique se sont révélées efficaces lors du sevrage des héroïnomanes, des alcooliques et des fumeurs (voir ci-dessous).

\* NDLR : perte de la sensibilité au plaisir (Th. Ribot, 1896)

*INTERACTION AVEC LES SYSTÈMES DE NEURO-  
TRANSMETTEURS MODULANT L'ACTIVITÉ DU CIRCUIT DE  
RÉCOMPENSE*

Bien qu'il soit certain que la dopamine joue un rôle central dans la mise en place des processus de dépendance, d'autres neurotransmetteurs tels que le GABA, le glutamate et les endorphines, modulent l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV et la libération de dopamine au niveau du *nucleus accumbens*. Ces systèmes de neurotransmetteurs sont aussi affectés par les phénomènes de neuroadaptation. L'interaction avec les systèmes GABAergiques, glutamatergiques et opioïdes constitue une piste thérapeutique validée.

Ainsi, diverses substances potentialisant les effets du GABA ont été testées dans les modèles animaux de dépendance. Les résultats obtenus ont été encourageants et les études ont été étendues chez l'homme. Le baclofène, plus particulièrement, a suscité beaucoup d'enthousiasme ces dernières années. Le baclofène est un médicament indiqué au départ dans le traitement des états spastiques. Il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs GABA<sub>B</sub>. Ces récepteurs sont notamment localisés dans l'ATV, au niveau des neurones dopaminergiques et sur des afférences glutamatergiques excitatrices. Les études chez l'animal ont montré que le baclofène s'oppose à l'effet activateur de l'alcool sur la libération de dopamine au niveau du *nucleus accumbens*. Il empêche non seulement les effets de renforcement positif de l'alcool, mais il réduit aussi les signes de sevrage. Des données cliniques préliminaires semblent confirmer l'intérêt du baclofène dans la prévention de la rechute de l'alcoolisme (6), même s'il est nécessaire d'attendre les résultats d'études cliniques en cours pour se faire une idée définitive à ce sujet. Les benzodiazépines trouvent également leur place dans la prise en charge de diverses dépendances.

De nombreuses études réalisées sur des modèles animaux ont pu mettre en évidence le rôle capital que joue la transmission glutamatergique dans l'activation du circuit de récompense, le développement de l'addiction et la rechute. Diverses substances susceptibles de moduler la plasticité synaptique glutamatergique ont été testées dans l'addiction avec des résultats intéressants. La N-acétylcystéine, qui module la transmission glutamatergique en activant l'échangeur cystine/glutamate, inhibe la recherche de drogue chez l'animal. L'addiction s'accompagne d'une augmentation de l'expression des récepteurs AMPA (alpha-Amino-3-hydroxy-5-Méthylisozol-4-Propio-

nate) et d'une augmentation du rapport entre récepteurs AMPA et NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate). Des antagonistes des récepteurs AMPA (une propriété du topiramate) ou des modulateurs allostériques positifs des récepteurs NMDA (comme la D-cyclosérine ou l'acamprosate) sont étudiés dans le traitement de l'addiction et la prévention de la rechute (7). L'expérience clinique large que l'on a, à présent, avec l'acamprosate montre que son efficacité est limitée en termes de pourcentage de patients alcooliques chez qui l'abstinence peut être maintenue. Une étude récente a montré un effet légèrement positif de la N-acétylcystéine sur la consommation de cannabis chez des adolescents dépendants (8).

Les systèmes opioïdes endogènes jouent un rôle important dans le processus de récompense (9). Une interaction avec les systèmes opioïdes endogènes est également efficace pour le traitement de certaines toxicomanies. L'utilisation d'antagonistes des récepteurs opiacés est efficace dans le traitement de l'alcoolisme et du tabagisme (voir ci-dessous).

*IMMUNOTHÉRAPIE*

Le but de l'immunothérapie est d'empêcher que la drogue accède au cerveau en développant un vaccin basé sur un anticorps anti-drogue. Les essais cliniques réalisés avec des vaccins anti-cocaïne et anti-nicotine semblent donner des résultats intéressants (10).

**ÉLÉMENTS CONTEXTUELS**

De nombreux facteurs influencent de manière simultanée le mode de consommation des drogues et le passage de la consommation simple à l'abus, puis à la dépendance. La consommation de drogues est conditionnée aussi bien par des facteurs individuels (âge, sexe, prédisposition génétique) que par des facteurs contextuels (le milieu social dont est issu le consommateur, le niveau d'accessibilité de la drogue) ou encore par la nature et le mode d'administration de la substance (les voies IV et l'inhalation entraînent des effets «flash» qui augmentent le risque de développer une dépendance). Tous les comportements de consommation sont conditionnés et résultent d'un apprentissage. La consommation de drogues est renforcée par les effets pharmacologiques positifs induits. Dans un même temps, l'utilisateur associe des ambiances spécifiques, des situations ou des facteurs environnementaux avec les effets agréables de la drogue. L'association entre ces signaux et les

effets attendus de la drogue constitue un type de conditionnement. Par exemple, l'association entre le tabagisme et des événements répétés, comme, par exemple, fumer après un repas ou en cas de stress, provoque la genèse de situations environnementales propices à devenir de puissants inducteurs de l'envie de fumer. Ainsi on peut définir le «craving» comme un mode de consommation lié de façon complexe au phénomène de mémorisation, dans lequel le consommateur ressent une envie irrésistible de reprendre de la drogue après une longue période d'abstinence. Le conditionnement constitue une cause de rechute importante après une période d'abstinence de durée variable. Il doit être traité en tant que tel, par exemple par une thérapie de type comportemental.

De plus, la prise répétée de drogue, en particulier si elle s'accompagne d'une toxicité neuronale directe (comme c'est le cas pour des doses élevées d'éthanol ou de cocaïne) produit une modification progressive de la circuiterie synaptique dans les zones cérébrales qui sont en communication avec l'aire tegmentale ventrale. On observe, par exemple, des modifications de densité des épines dendritiques dans le noyau *accumbens*. Il est vraisemblable que ces modifications histologiques contribuent au dysfonctionnement des régions corticales frontales antérieures, qui, lui-même, sous-tend les altérations majeures de l'évaluation du rapport bénéfice-risque et de la prise de décision chez ces patients.

Pour être efficace, la prise en charge doit comprendre trois étapes : 1) la désintoxication avec la prise en charge des signes de manque, 2) le traitement du toxicomane avec la prise en charge des problèmes psychiques et physiques associés à la toxicomanie et 3) la prévention de la rechute. C'est au niveau de cette étape que nous sommes particulièrement dépourvus en termes de traitement pharmacologique. Dans tous les cas, les traitements sont de longue durée et nécessitent tant une approche psychothérapeutique que pharmacologique. Le fait que de nombreux toxicomanes consomment plusieurs produits complique souvent la prise en charge. A l'heure actuelle, les taux de succès à long terme sont faibles.

Des stratégies thérapeutiques reconnues existent actuellement pour l'addiction aux opiacés, au tabac, à l'alcool et aux psychostimulants. La prise en charge de la dépendance au cannabis est en voie d'exploration. Certains traitements utilisés sont à base de médicaments développés spécifiquement pour le traitement

des addictions tandis que d'autres sont des traitements à base de médicaments reconnus pour leur efficacité dans des pathologies diverses sans lien avec l'addiction. Par exemple, la naltrexone, un antagoniste morphinique initialement développé dans le cadre du traitement des intoxications aux morphiniques et du traitement de la constipation liée à l'utilisation des morphiniques, est couramment utilisée dans le traitement de la dépendance à l'alcool alors que cette indication ne figure pas sur le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit). En Belgique, les seuls médicaments spécifiquement approuvés dans la prise en charge des dépendances sont la nicotine, la bupropione et la varénicline pour la cessation tabagique, le disulfiram et l'acamprosate dans l'alcoolodépendance et la buprénorphine et la méthadone dans le cadre du traitement de dépendance aux opiacés. Nous n'aborderons pas, dans ce qui suit, le vaste domaine des co-morbidités psychiatriques.

#### TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'ALCOOLISME

L'éthanol est capable d'interférer avec de nombreux systèmes de neurotransmetteurs. Ses cibles principales sont les récepteurs GABA<sub>A</sub>, sur lesquels il exerce un effet de modulation allostérique positive, et les récepteurs NMDA du glutamate, sur lesquels il exerce un effet antagoniste. La consommation répétée d'alcool s'accompagne progressivement d'une diminution de l'expression et/ou de la sensibilité des récepteurs GABA<sub>A</sub> et d'une augmentation de l'expression et/ou de la sensibilité des récepteurs NMDA. Cette neuroadaptation est due à la modification progressive de l'expression de gènes par les neurones, caractéristique de la dépendance physique. Celle-ci engendre un état de fausse homéostasie dans lequel les systèmes inhibiteurs (GABAergiques) et excitateurs (glutamatergiques) atteignent un nouvel équilibre, pour autant que le patient consomme de manière continue. L'éthanol module également la libération des peptides opioïdes endogènes.

Le traitement de l'alcoolodépendance va viser, d'une part, à combattre les symptômes de sevrage et, d'autre part, à prévenir les risques de rechute (11).

Le syndrome de sevrage est dû à la rupture de l'état de fausse homéostasie. En l'absence d'éthanol, les systèmes excitateurs prédominent : on observe une hyperexcitabilité neuronale qui se manifeste, notamment, par des



tremblements, des convulsions, parfois du délire. Pour réduire ce syndrome, on a le plus souvent recours à l'utilisation de benzodiazépines à durée d'action intermédiaire (par exemple, le lorazépam ou l'oxazépam) ou longue (par exemple, le diazépam). À l'instar de l'alcool, les benzodiazépines sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA<sub>A</sub>, ce qui leur permet de potentialiser la transmission GABAergique. Le sevrage de ces molécules s'effectue, en général, en plus ou moins une semaine pour permettre aux systèmes GABAergique et glutamatergique de retrouver leur état natif. L'hydratation et la supplémentation en vitamines sont systématiques. On peut également avoir recours à l'utilisation d'antiépileptiques, comme la carbamazépine, pour réduire l'hyperexcitabilité neuronale.

La prévention de la rechute se fait, quant à elle, principalement par l'utilisation de deux types d'interventions.

Le premier type d'intervention a pour but d'établir une aversion vis-à-vis de l'alcool afin de fortifier les alcooliques dans leur désir d'abstinence. Le composé utilisé est le disulfiram (Antabuse<sup>®</sup>) qui inhibe l'aldéhyde déshydrogénase, enzyme essentielle à la métabolisation de l'acétaldéhyde produit par l'alcool déshydrogénase. L'inactivation de l'aldéhyde déshydrogénase conduit à l'accumulation d'acétaldéhyde qui est responsable d'effets inconfortables (maux de tête, nausées, vomissements,...) ressentis par l'utilisateur en cas d'administration concomitante d'alcool et de disulfiram. En plus de ces effets inconfortables relativement peu graves, il existe un risque non négligeable de collapsus cardiovasculaire en cas de consommation d'alcool et de disulfiram. Il est, dès lors, primordial d'informer le patient sur les risques encourus lors de l'utilisation concomitante du disulfiram et de l'alcool.

Le second type d'intervention vise à réduire l'appétence alcoolique pour favoriser le maintien de l'abstinence. Les composés utilisés sont l'acamprosate (Campral<sup>®</sup>) et la naltrexone (Nalorex<sup>®</sup>). Le mécanisme d'action de l'acamprosate n'est pas clairement élucidé, mais il est capable d'inhiber les récepteurs NMDA et de réduire les risques de rechute (fréquence et intensité). La naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opiacés. Elle permet d'inhiber l'effet lié à la libération d'endorphines endogènes lors de la prise d'alcool. Associés à une psychothérapie, l'acamprosate comme la naltrexone permettent d'augmenter le nombre d'abstinents par rapport à un groupe

placebo traité uniquement par psychothérapie. Le baclofène pourrait aussi avoir sa place dans la prévention des rechutes. Diverses nouvelles pistes thérapeutiques sont actuellement explorées dans le but de prévenir les rechutes; parmi celles-ci, on peut citer les antagonistes des récepteurs CRHR1 du CRF, des antagonistes D3 et des bloqueurs du transporteur de la glycine (12).

#### TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU TABAGISME

La principale substance addictive présente dans les cigarettes est la nicotine. Une fois inhalée, elle pénètre très rapidement dans le cerveau où elle va stimuler les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Cette stimulation s'accompagne de l'augmentation de la libération de divers neurotransmetteurs dont la dopamine. Les effets de renforcement positif de la nicotine sont d'autant plus intenses qu'elle pénètre rapidement dans le cerveau. L'élimination rapide également s'accompagne de signes de malaise poussant à la reconsommation. Idéalement, le traitement pharmacologique du tabagisme devrait à la fois bloquer les effets de renforcement positif de la nicotine et prévenir ou réduire l'apparition de symptômes de sevrage. Par ailleurs, il serait également avantageux que le traitement pharmacologique vise spécifiquement les sous-types de récepteurs spécifiquement impliqués dans la dépendance à la nicotine (principalement les récepteurs nicotiques hétéromériques de type  $\alpha_4\beta_2$ ), sans affecter les récepteurs qui, s'ils sont activés, produiraient des effets négatifs indésirables.

On distingue deux types d'approches pharmacologiques (11). La première utilise un traitement à base de nicotine sous différentes formes (gomme à mâcher, emplâtre transdermique, spray nasal, inhaler et comprimé sublingual). Ces traitements permettent de maintenir des taux plasmatiques de nicotine relativement stables, en évitant les fluctuations des taux sanguins observés chez le fumeur. Cela facilite l'arrêt du tabac en réduisant les symptômes de sevrage et le «craving». L'efficacité de ce type de traitement est clairement établie et les chances d'arrêter de fumer sont plus grandes avec une substitution nicotinique qu'avec un placebo : 18% *versus* 11%. Le choix de la forme pharmaceutique ainsi que du dosage de nicotine sont des paramètres clés dans la cessation tabagique. Ces paramètres doivent être évalués avec le patient de manière à répondre le

plus adéquatement possible aux besoins et aux attentes de ce dernier.

La seconde approche regroupe tous les produits qui ne sont pas à base de nicotine. On y retrouve la bupropione, la varénicline, la clonidine et la sélégiline.

La bupropione (Zyban®) est un antidépresseur atypique enregistré en Belgique pour le traitement du sevrage tabagique. C'est un inhibiteur de la recapture de dopamine et, dans une moindre mesure, de la recapture de noradrénaline. La bupropione aurait aussi un effet antagoniste sur les récepteurs cholinergiques nicotiques qui limite l'effet de renforcement positif induit par la nicotine. Dans le cadre du sevrage tabagique, la bupropione augmente les chances de succès de 10 % par rapport au placebo, mais un traitement prolongé par bupropione ne permet pas d'éviter une rechute après un sevrage réussi. Par ailleurs, ce médicament est grevé d'effets indésirables graves, tels qu'accoups hypertensifs, hyperthermie et convulsions.

La varénicline (Champix®) est un agoniste partiel au niveau des récepteurs nicotiques de type  $\alpha 4\beta 2$ . Son efficacité dans le sevrage tabagique est établie, et son caractère d'agoniste partiel lui permet à la fois de réduire le plaisir de la prise de nicotine et les symptômes de sevrage. Des questions subsistent néanmoins quant à son innocuité à long terme, en particulier concernant la précipitation de dépressions et l'accroissement du risque d'accidents cardio-vasculaires. Des antécédents psychiatriques constituent une contre-indication.

Il existe quelques indications quant à l'efficacité de la clonidine (Catapressan®), un antihypertenseur à action centrale agoniste des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, et de la sélégiline (Eldepryl®), un inhibiteur de monoamine oxydase de type B, mais celles-ci ne sont pas recommandées comme traitements de premier choix en raison de leurs effets indésirables.

Il n'est pas prouvé que les antagonistes morphiniques (par exemple, la naltrexone) aient un effet dans le sevrage tabagique.

#### TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA DÉPENDANCE AUX OPIACÉS

Le caractère pénible du syndrome de sevrage aux opiacés est bien connu. Ses signes sont: agitation, nausées, vomissements, crampes abdominales, douleurs, hypertension, lacrymation, transpiration, rhinorrhée. Les traitements de substitution visent à supprimer les signes

de manque et le « craving » en maintenant des taux sanguins stables d'opiacés. Deux opiacés à longue durée d'action sont utilisés pour la détoxification et la maintenance: la méthadone ou la buprénorphine. La substitution de l'héroïne illégale par des médicaments à prescription contrôlée favorise la réintégration sociale du toxicomane et permet d'enrayer la propagation d'infections par le VIH et les virus de l'hépatite B ou C.

La méthadone est un agoniste complet («full agonist») des récepteurs aux opiacés de type mu. Dans le cadre du traitement de dépendance aux opiacés, elle est uniquement disponible sous forme de préparation magistrale destinée à l'usage oral (gélule ou sirop); son temps de demi-vie plasmatique ( $T_{1/2}$ ) est de 24h. Ses effets sont analogues à ceux provoqués par les opiacés illégaux (analgésie, renforcement positif, dépression respiratoire et myosis), avec cependant moins d'euphorie en raison d'un passage plus lent de la barrière hémato-encéphalique. Un certain nombre de médecins, lorsqu'ils prescrivent de la méthadone dans le cadre d'un traitement de substitution, n'hésitent pas à prescrire en même temps une benzodiazépine (diazépam ou flunitrazépam, parfois à hautes doses). La prescription de benzodiazépines doit se faire avec beaucoup de précautions vu le risque d'usage abusif. La buprénorphine, administrée par voie sublinguale, est également un opiacé à longue durée d'action ( $T_{1/2} > 24h$ ). Il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs mu. Cela implique que, lors de l'administration de buprénorphine, les effets d'un agoniste complet des récepteurs mu seront partiellement bloqués et qu'un plafond assez bas de stimulation des récepteurs sera produit. Cette substance peut donc agir comme un substitut sans entraîner, par exemple, un niveau dangereux de dépression respiratoire.

La clonidine (Catapressan®) est parfois utilisée dans la phase de détoxification pour réduire les signes de sevrage liés à l'hyperactivité des systèmes noradrénergiques. L'usage de naltrexone est limité, mais des formes à libération prolongée sont à l'étude (11, 13). La «ultra-rapide opioïd detoxification» (voir article N. Dubois et al., «Concentrations plasmatiques des antagonistes morphiniques et des métabolites de l'héroïne et de la méthadone lors d'un sevrage rapide aux opiacés sous anesthésie (RODA)», dans ce volume) est encore parfois utilisée pour des patients souhaitant se sevrer, mais qui craignent les symptômes de sevrage. Elle peut faciliter le démarrage d'un traitement

par naltrexone (P. Verbanck, communication personnelle).

Enfin, notons que, dans les cas particulièrement difficiles, l'administration médicalement assistée d'héroïne peut être envisagée pour faciliter une réinsertion sociale du patient. Des études effectuées dans divers pays européens ont montré des résultats encourageants et une étude effectuée à Liège est en cours d'analyse.

## PERSPECTIVES

Les traitements actuellement disponibles pour les diverses toxicomanies ne sont pas satisfaisants. En particulier, peu de molécules sont disponibles et efficaces dans la prévention de la rechute. Ceci est dû au fait qu'un médicament idéal devrait vraisemblablement «reprogrammer» le circuit de récompense et les zones en relation avec lui, de manière à réduire l'attractivité de la drogue pour le patient et également rendre d'autres activités attirantes à ses yeux. A cet égard, il est possible qu'à l'avenir, des techniques de stimulation cérébrale profonde donnent des résultats intéressants, à l'instar des succès tangibles obtenus dans la maladie de Parkinson. Trois essais de stimulation du *nucleus accumbens* sont en cours (voir le site [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)).

## CONCLUSION

La prise en charge adéquate de l'addiction est complexe compte tenu des nombreuses interactions qui existent au niveau des systèmes de neurotransmetteurs ainsi que des nombreux facteurs influençant les différentes phases de l'addiction. À l'heure actuelle, les médicaments disponibles dans le cadre du traitement de l'addiction agissent sur différents aspects de la maladie, mais la prévention de la rechute reste un challenge.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Miller N.— Addiction psychiatry : current diagnosis and treatment. New York: John Wiley & Sons, 1995, 310.
2. Hommel JD, Sears RM, Georgescu D, et al.— Local gene knockdown in the brain using viral-mediated RNA interference. *Nat Med*, 2003, **9**, 1539-1544.
3. Amato L, Minozzi S, Pani PP, et al.— Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, **18**, CD006306.
4. Weinberger A, Reutenauer E, Jatlow P, et al.— A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of oral selegiline hydrochloride for smoking cessation in nicotine-dependent cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*, 2010, **107**, 188-195.
5. Miles SW, Sheridan J, Russell B, et al.— Extended release methylphenidate for treatment of amphetamine/methamphetamine dependence: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Addiction*, 2013, doi: 10.1111/add.12109. [Epub ahead of print]
6. Gorsane M-A, Kebir O, Hache G, et al.— Is baclofen a revolutionary medication in alcohol addiction management? Review and recent updates. *Substance Abuse*, 2012, **33**, 336-349.
7. Kalivas PW, Volkow ND.— New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry*, 2011, **16**, 974-986.
8. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, et al.— A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry*, 2012, **169**, 805-812.
9. Trigo JM, Martin-Garcia E, Berrendero F, et al.— The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend*, 2010, **108**, 183-194.
10. Shen X, Kosten TR.— Immunotherapy for drug abuse. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011, **10**, 876-879.
11. Edens E, Massa A, Petrakis I.— Novel pharmacological approaches to drug abuse treatment. *Curr Topics Behav Neurosci*, 2010, **3**, 343-386.
12. Spanagel R, Vengeliene V.— New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. *Curr Topics Behav Neurosci*, 2013, **13**, 583-609.
13. Lobmaier P, Gossop M, Waal H, et al.— The pharmacological treatment of opioid addiction – a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, **66**, 537-545.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr V. Seutin, Service de Pharmacologie, Université de Liège, Belgique.  
Email : V.Seutin@ulg.ac.be