# PTSD ET ADDICTIONS

## L'ADDICTION COMME ADAPTATION AU STRESS

## et

## LE STRESS COMME CAUSE DES ADDICTIONS

**Dr. Dan VELEA, Psychiatre**
**Centre Médical Marmottan, Paris**

# DEUX HYPOTHÈSES DE TRAVAIL

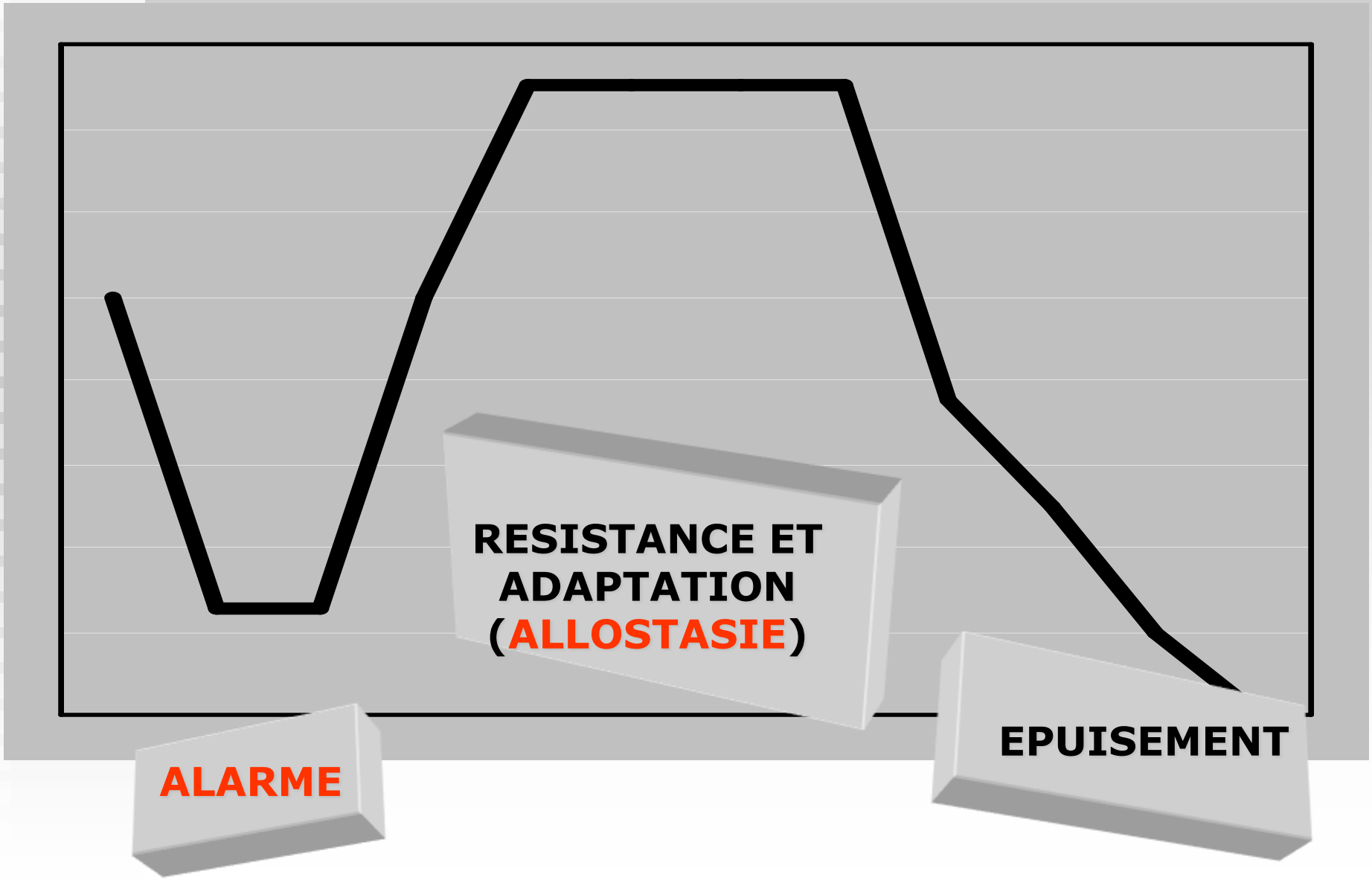
- **L'usage toxicomanogènes des substances psychoactives (OPIACES, PSYCHOSTIMULANTS, CANNABIS, HALLUCINOGENES) peut dans certains cas engendrer et maintenir le STRESS**

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

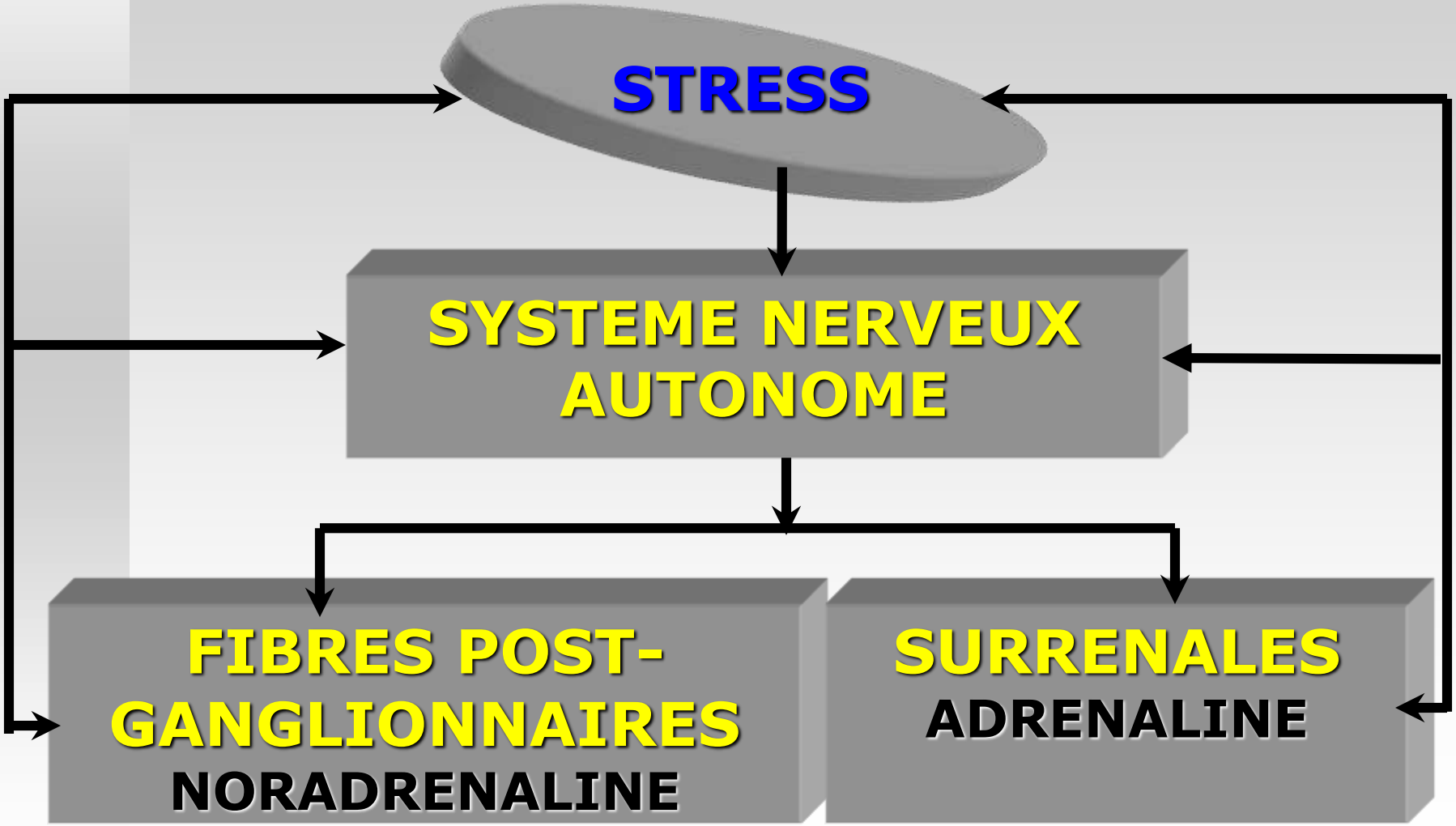
# CONCEPTS

- Stress, allostasie et charge allostatique
- Neurone - Récepteur - Médiateur
- Substance agoniste - antagoniste
- Systèmes
  - **Dopaminergique** (origine : locus niger)
  - **Sérotoninergique** (origine : noyaux du raphé)
  - **Cholinergique** (origine : noyaux de la base cerveau antérieur.)
  - Voies **gabaergiques** et **histaminergiques**

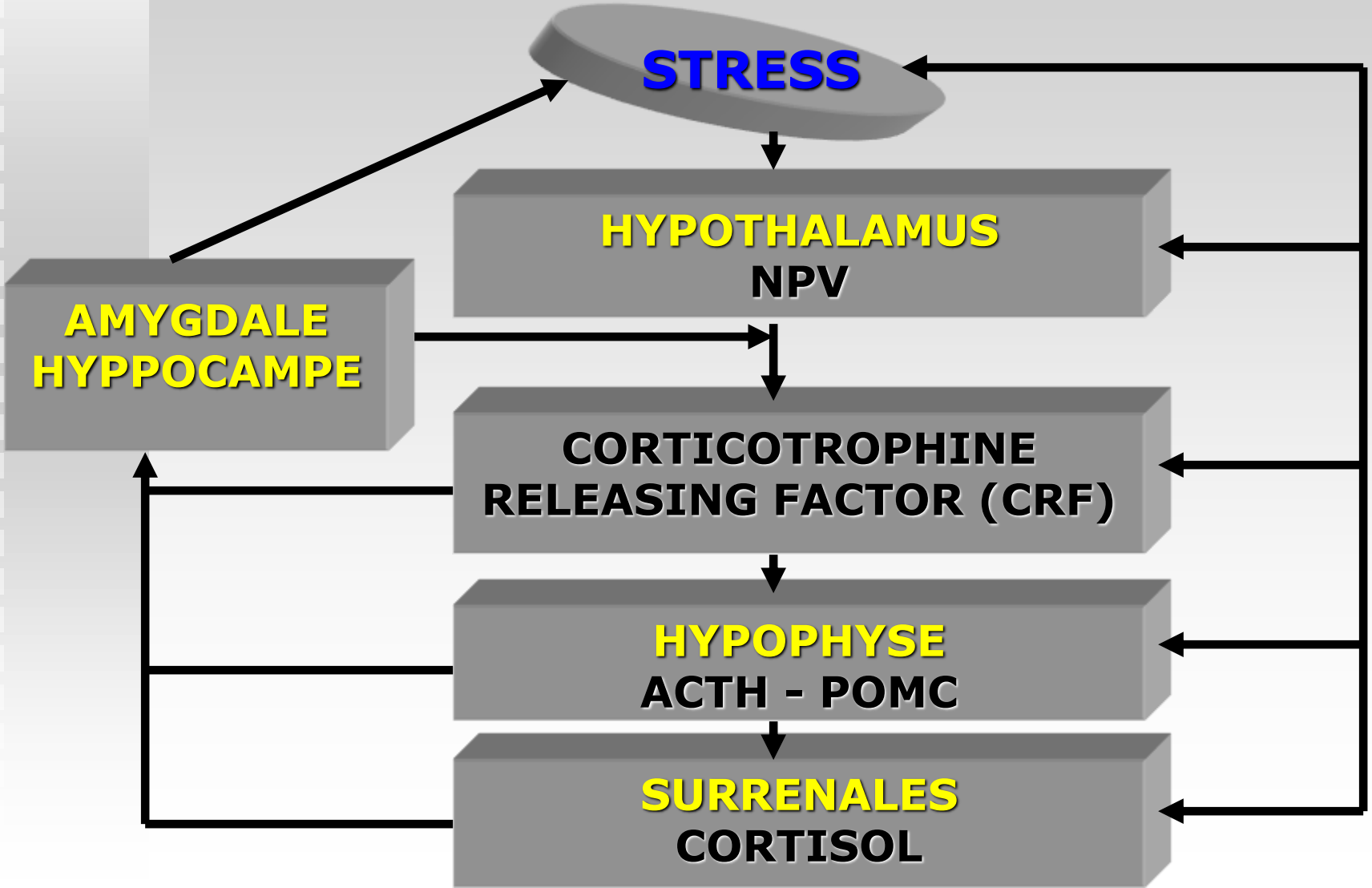
# STRESS EN PHASE ALLOSTATIQUE



# REACTIONS IMMEDIATES AU STRESS - SYSTEME NERVEUX AUTONOME



# REACTIONS DIFFEREES AU STRESS AXE HYPOTHALAMO – HYPOHYSO - SURRENALIEN



# CRITÈRES DE L'ADDICTION GOODMAN (1990)

**A.** Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.

**B.** Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.

**C.** Plaisir ou soulagement pendant sa durée.

**D.** Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.

**E.** Présence d'au moins cinq des neuf critères suivants :

# CRITÈRES DE L'ADDICTION GOODMAN (1990)

Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.

Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.

Plaisir ou soulagement pendant sa durée.

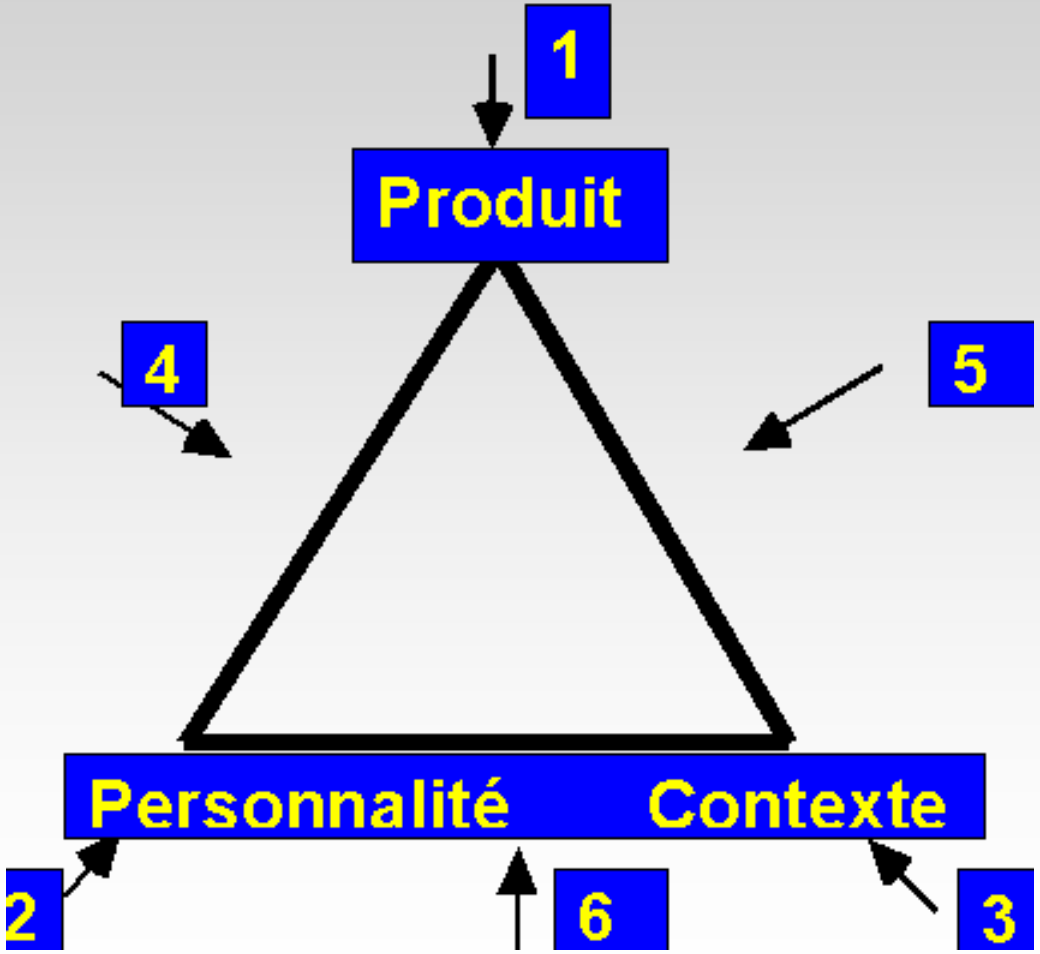
Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.

Tolérance marquée: besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.

# CRITÈRES DE LA DÉPENDANCE DSM-IV

- La **dépendance** est un mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois :
- ***tolérance***:
  - Besoin de quantités nettement majorées des la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
  - Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
- ***sevrage***

# LE SCHÉMA TRIVARIÉ DES ADDICTIONS



# NEUROBIOLOGIE DES ADDICTIONS

- **Les amines biogènes (dopamine, noradrénaline et sérotonine) interviennent de façon prépondérante dans les effets des substances psychoactives**

Neurones dopaminergiques

- Système mésocortical

- Système mésolimbique
  - Récepteurs D1 présynaptiques
  - Récepteurs D2 pré et postsynaptiques

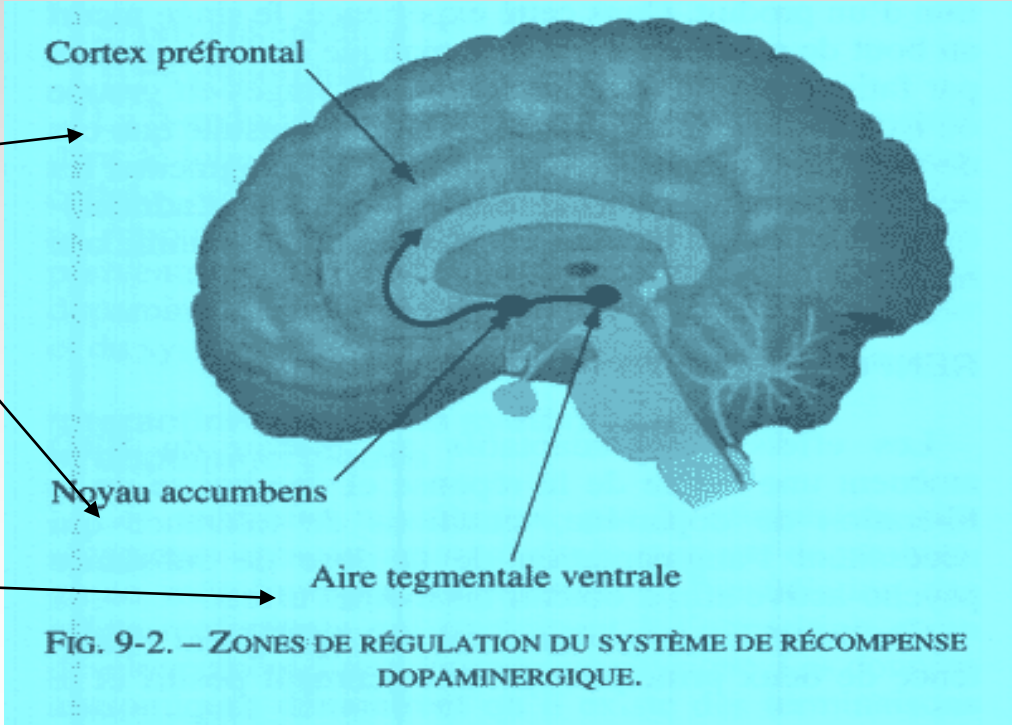


FIG. 9-2. – ZONES DE RÉGULATION DU SYSTÈME DE RÉCOMPENSE DOPAMINERGIQUE.

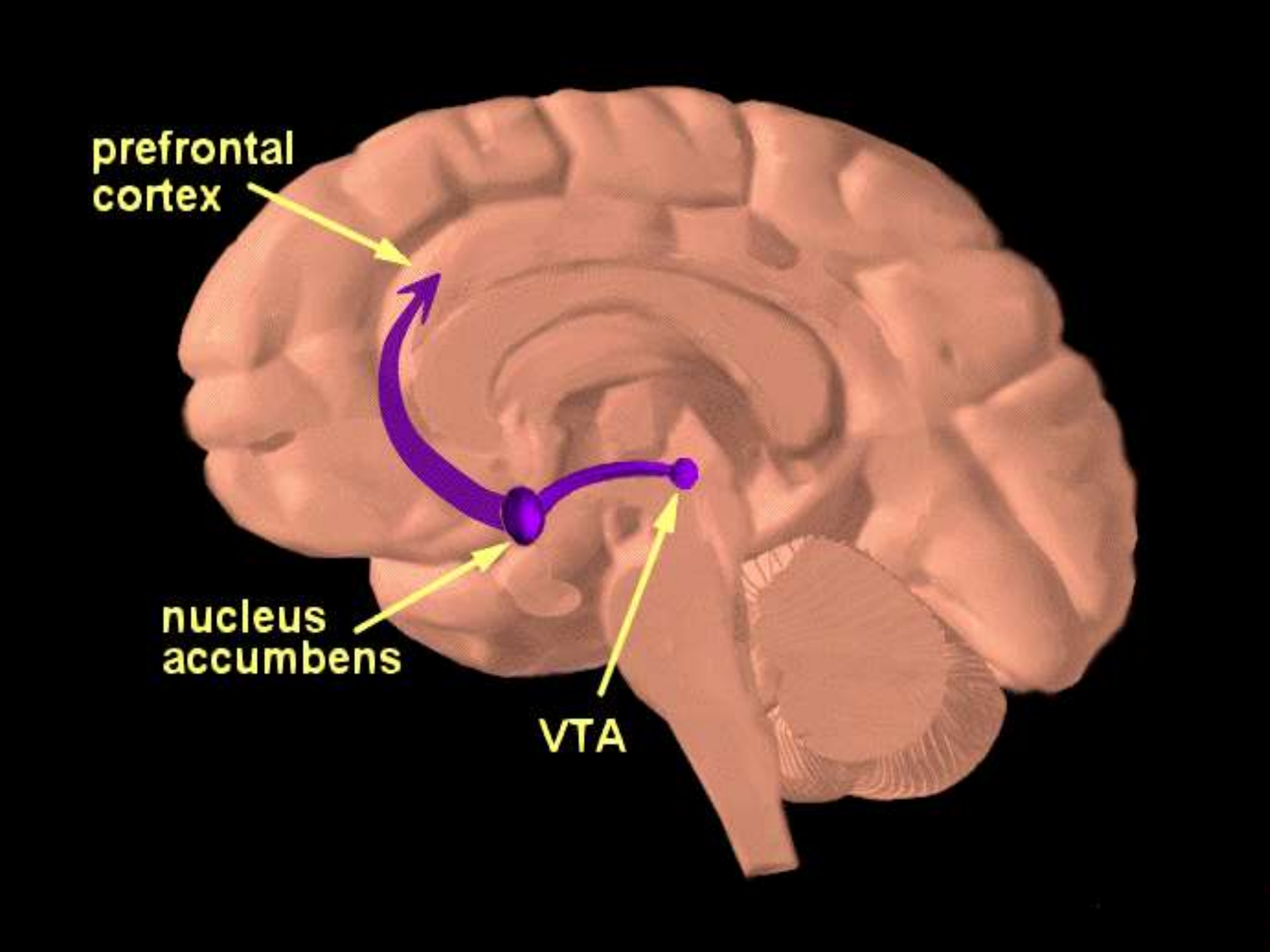
- **Comportements d'autostimulation des zones limbiques et « préférence » auto-administration substances psychoactives / nourriture (cue-induced experiences)**

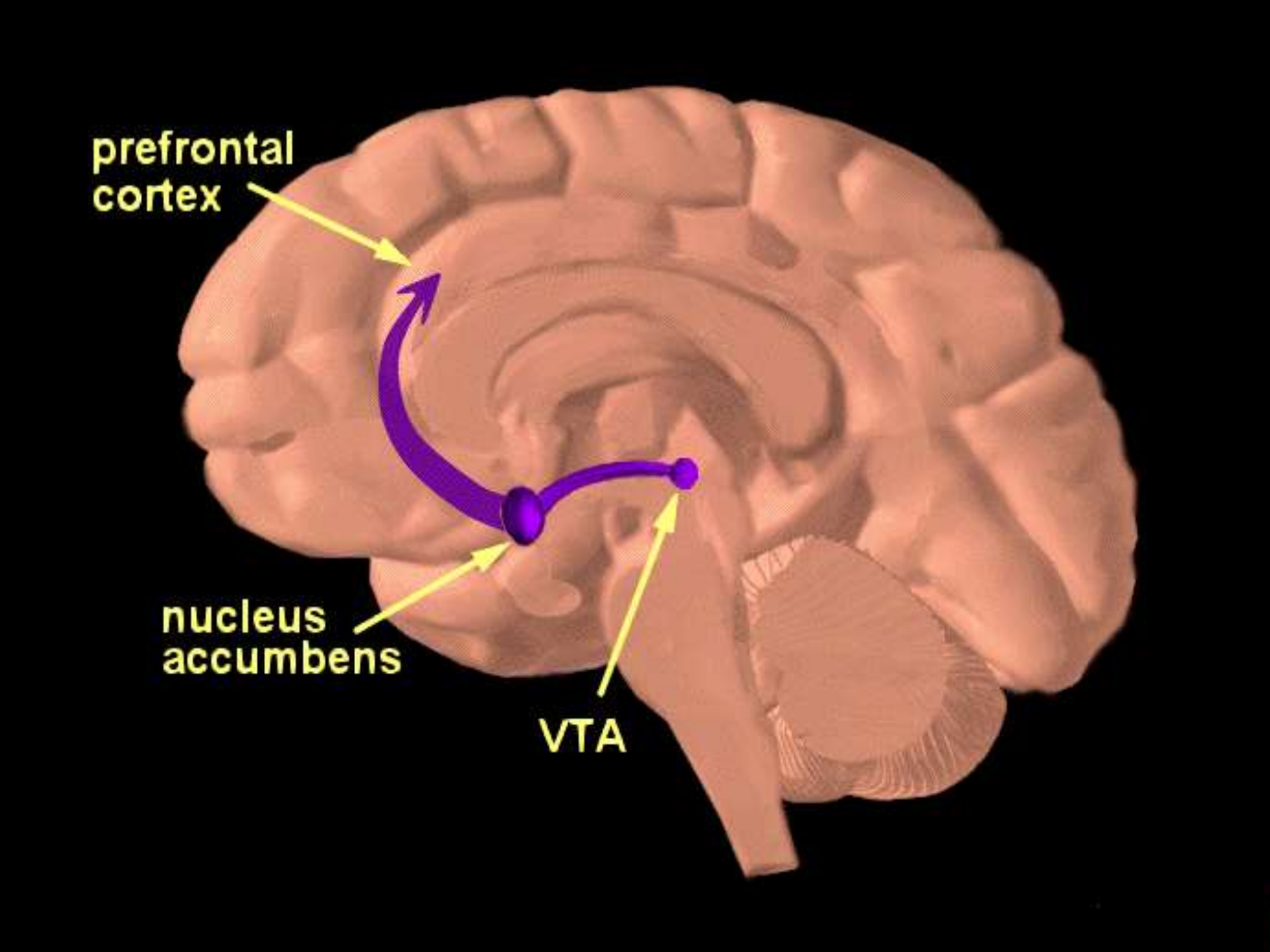
- Implication **récepteurs** et **neuro-médiateurs des addictions** dans les **mécanismes adaptatifs au stress**. La **sensibilité** et la **réactivité au stress** sont des facteurs déterminants dans l'installation d'une **pharmacodépendance**.

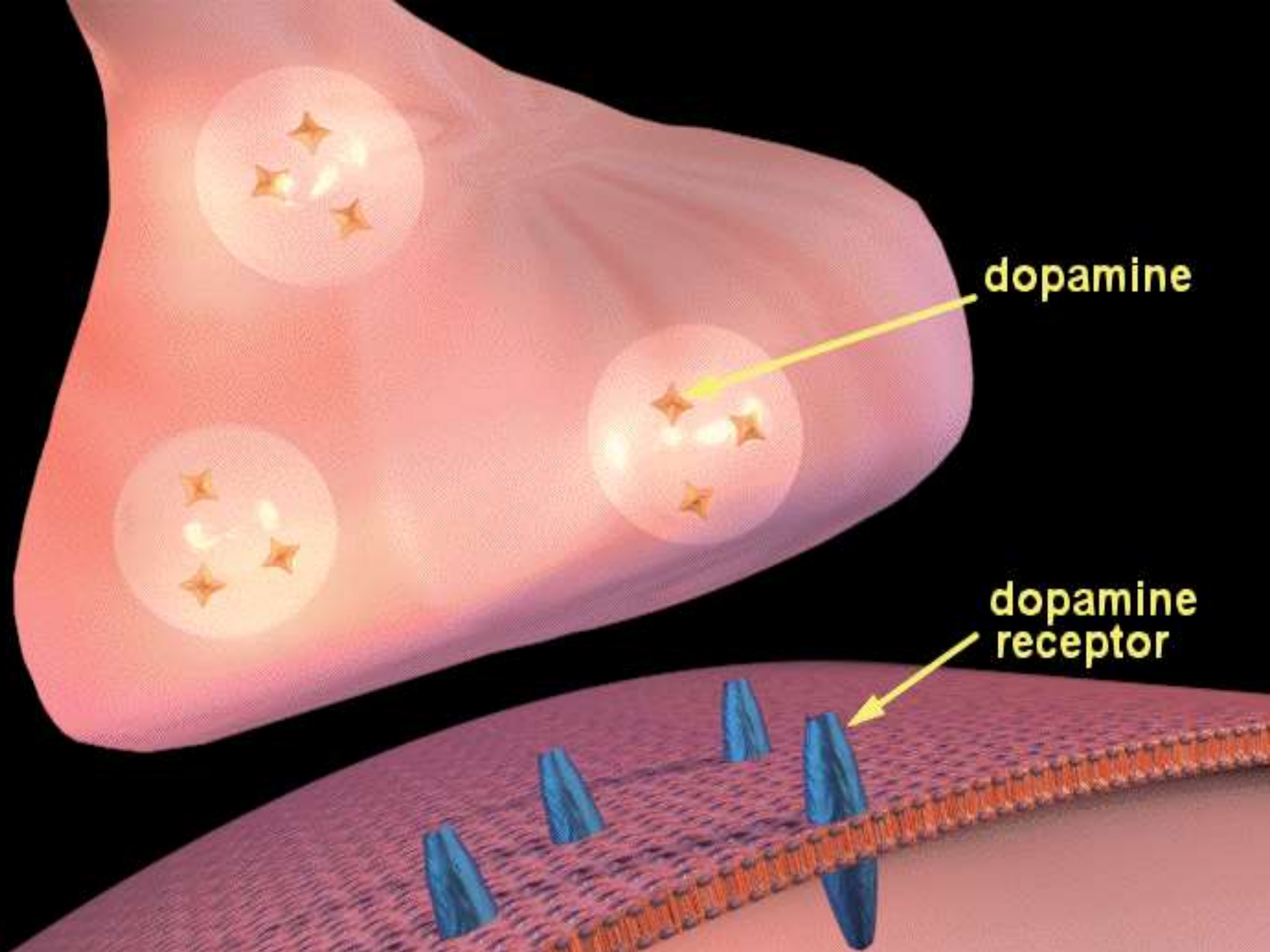
- **Neurones dopaminergiques** :
  - **cortex préfrontal** et **cingulaire**
  - **noyau accumbens**
  - **aire tegmentale ventrale** (**ATV**)

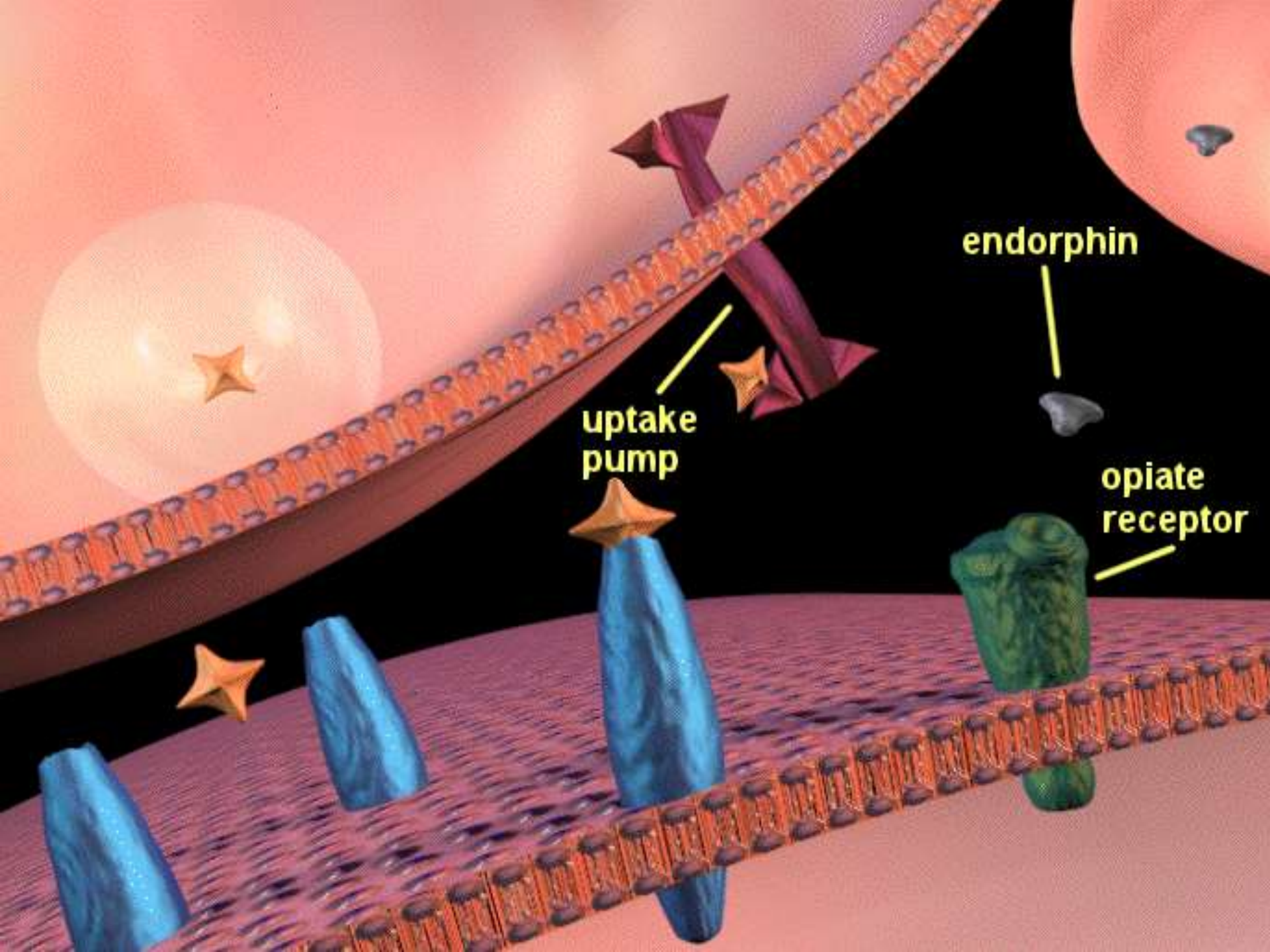
- Système dopaminergiques **mésocortical** (sensibilité aux situations anxiogènes)
- Système dopaminergique **mésolimbique** (réactions comportementales liées à l'émotivité et au stress et le contrôle des conduites affectives)
- Les connexions établies avec l'hypothalamus et le contrôle hypophysaire permettent une action sur les réactions de stress (via la libération de corticostérone)

- **Système de récompense dopaminergique – SRD** – (Olds et Milner – 1954).


prefrontal
cortex
nucleus
accumbens
VTA


prefrontal
cortex
nucleus
accumbens
VTA


dopamine
dopamine receptor


endorphin
uptake
pump
opiate
receptor

## STRESS QUOTIDIEN

- Insuffisance – défaillance de l'intégration
- Crise socio - économique
- Crise familiale
- Manque de l'estime de soi
- Environnement hostile

## RECHERCHE DES SOLUTIONS

## ADAPTATIONS

- Addiction (toxicomanies – substances licites ou illicites, alcoolisme)
- Jeu pathologique, sexualité compulsive, cyberaddiction
- Criminalité
- Refuge sectaire

# OPIACÉS ET ADDICTION

- 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
- Opioïdes entraînent **immunodépression**

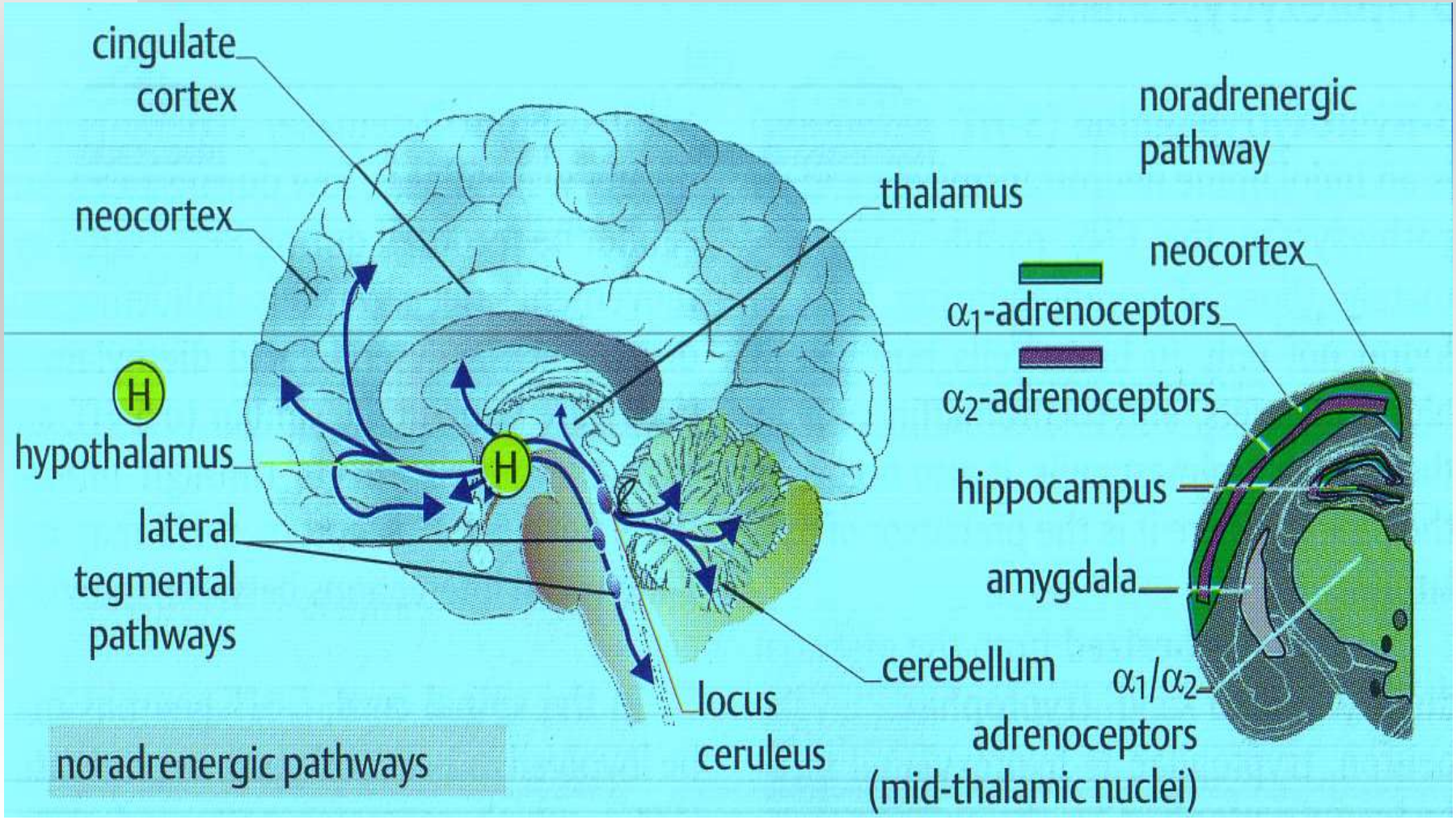
## Effets psychiques :

- Euphorie
- Analgésie
- Anesthésie morale et affective

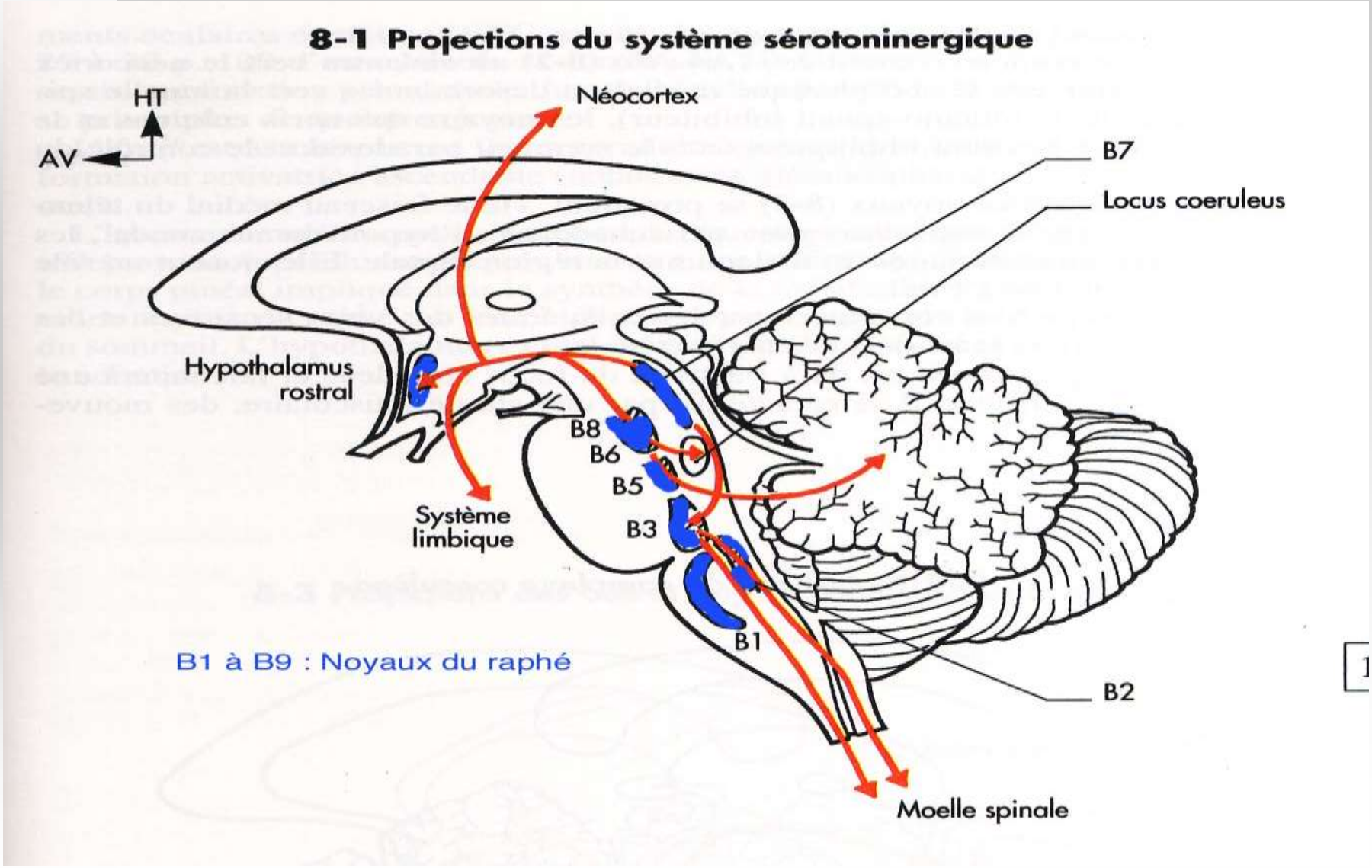
- **Relation opiacés et stress** :
  - En **situation de stress** - augmentation de la dopamine et de ses métabolites.
  - **Injections expérimentales de corticostérone** - augmentation de la libération de dopamine (en corrélation avec la libération d'opiacés endogènes).

# PSYCHOSTIMULANTS

- Action sur systèmes **dopaminergique, noradrénergique** et **sérotoninergique**



# Action sur systèmes dopaminergique, noradrénergiques et sérotoninergique



# 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).
  - chez certains usagers des éléments psychotiques qui peuvent aussi engendré une réaction de stress.

# COCAINE – INTERACTIONS ET MODIFICATIONS NEURONALES

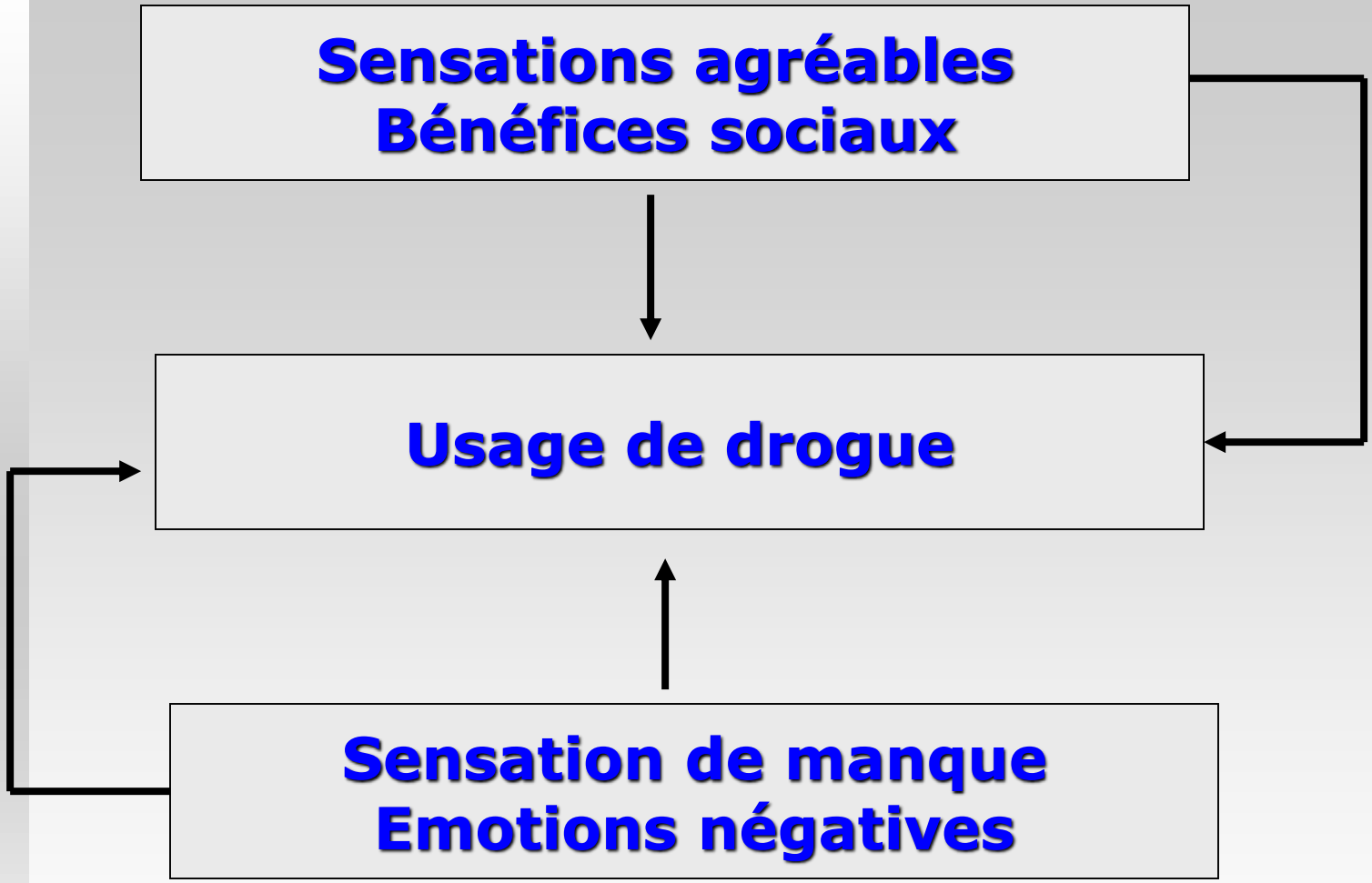
- L'administration chronique de cocaïne produit des modifications profondes à long-terme au niveau des systèmes neurochimiques et neuroendocriniens
- Au niveau comportemental – action sur les mécanismes de renforcement positif et stimulation des systèmes de récompense
- Le sevrage après une utilisation chronique influence négativement la recherche des récompenses naturelles (aliments, sex, interactions sociales)

# NEUROADAPTATION comme défensive

- Neuroadaptation – processus opposé aux effets de renforcement des drogues (**perte des effets**)
- Résulte un **“émoussement” du renforcement positif** - **renforcement négatif** qui va motiver la poursuite de la consommation de drogue

# CONDITIONNEMENT OPÉRANT (SKINNER, 1953)

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




# Apprentissage par les conséquences

# COCAINE, DOPAMINE (D1), GLUTAMATE

- **Activation des récepteurs D1** dans l'envie de consommation de la cocaïne (craving)
- Existence des stimuli et souvenirs associés aux expériences cocaïniques, capables de stimuler l'activation des 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 extracelullaire, mais aussi la sérotonine (5-HT)
- Les récepteurs 5-HT1b impliqués dans le syndrome de sevrage à la cocaïne, mais aussi dans la sensibilisation excito-motrice résultant des expériences chroniques d’autoadministration de cocaïne ;
- Ces mêmes récepterus se retrouvent impliqués dans le effets de renforcement positif de la cocaïne

# COCAINE - NEUROADAPTATION - STRESS

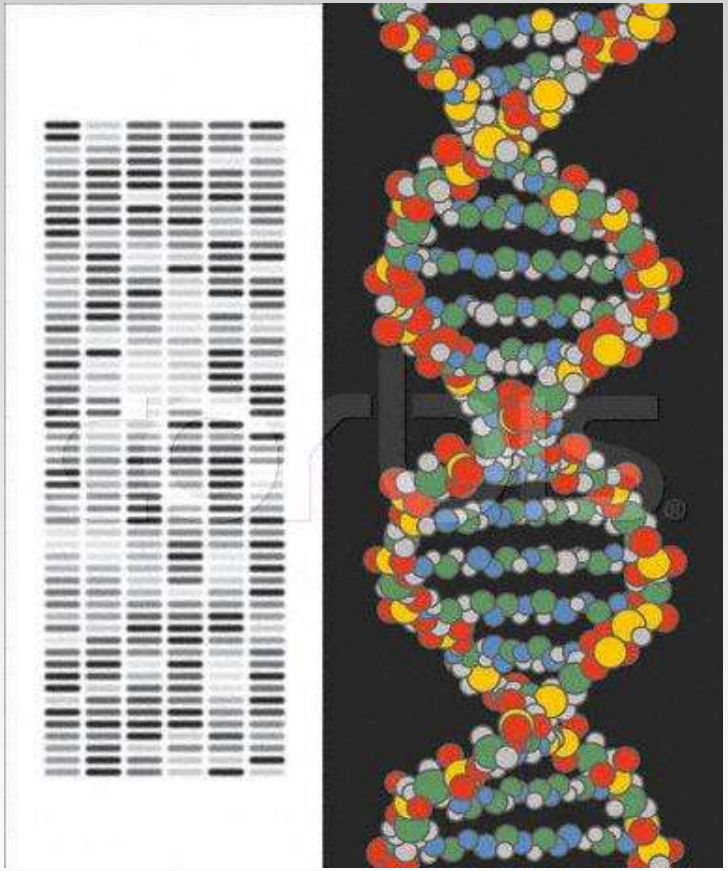
- Le **sevrage de cocaïne** altère la **libération** de Corticotrophin Releasing Factor **(CRF)** dans les noyaux de l'amygdale
- Ce mécanisme explique en partie les manifestations d'anxiété et les réactions stress-like dans le sevrage cocaïnique

# 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 de la cocaïne) (Kuhar, 2002)

# 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.**

# CANNABIS

- Principe actif - **delta 9 tetrahydrocannabinol** ($\Delta^9$-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.**

# ADDICTION, ADAPTATION AU STRESS

- L’apparition et le maintien de l'addiction représentent une forme d'adaptation aux conditions difficiles de vie, aux stress et sollicitations diverses (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.
- Certaines personnes utilisent l'addiction de manière temporaire et ils arrêtent leur comportement au moment ou leur situation se remédie ou avec la prise de conscience face aux dangers des produits.
- En situation de stress majeur, certaines personnes, réalise un « **coping** » adapté à travers l'addiction.
- La fonction adaptative de l'addiction se manifeste par :
  - Auto-contrôle de l'**agressivité**
  - Réduction des **états de tension**
  - Contrôler les **états de stress**

- L’analyse du caractère adaptatif de l'addiction doit tenir compte de plusieurs aspects :
  - le type et le **potentiel addictif** des substances psychoactives
  - la variabilité du potentiel addictif des substances en fonction des **facteurs culturels** et la **variabilité des individus** dans le cadre de la même culture (recherche de plaisir pour certains, recherche de sensations pour les autres)
  - les **variations individuels** (mode de vie, différentes identités transitoires et substituts adaptatifs)

# STRESS-RECHERCHE DES SENSATIONS

- Peele analyse brièvement les réactions aux conditions stressantes pendant la guerre du Viêt-Nam :
  - stress quotidien,
  - disconfort 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**.

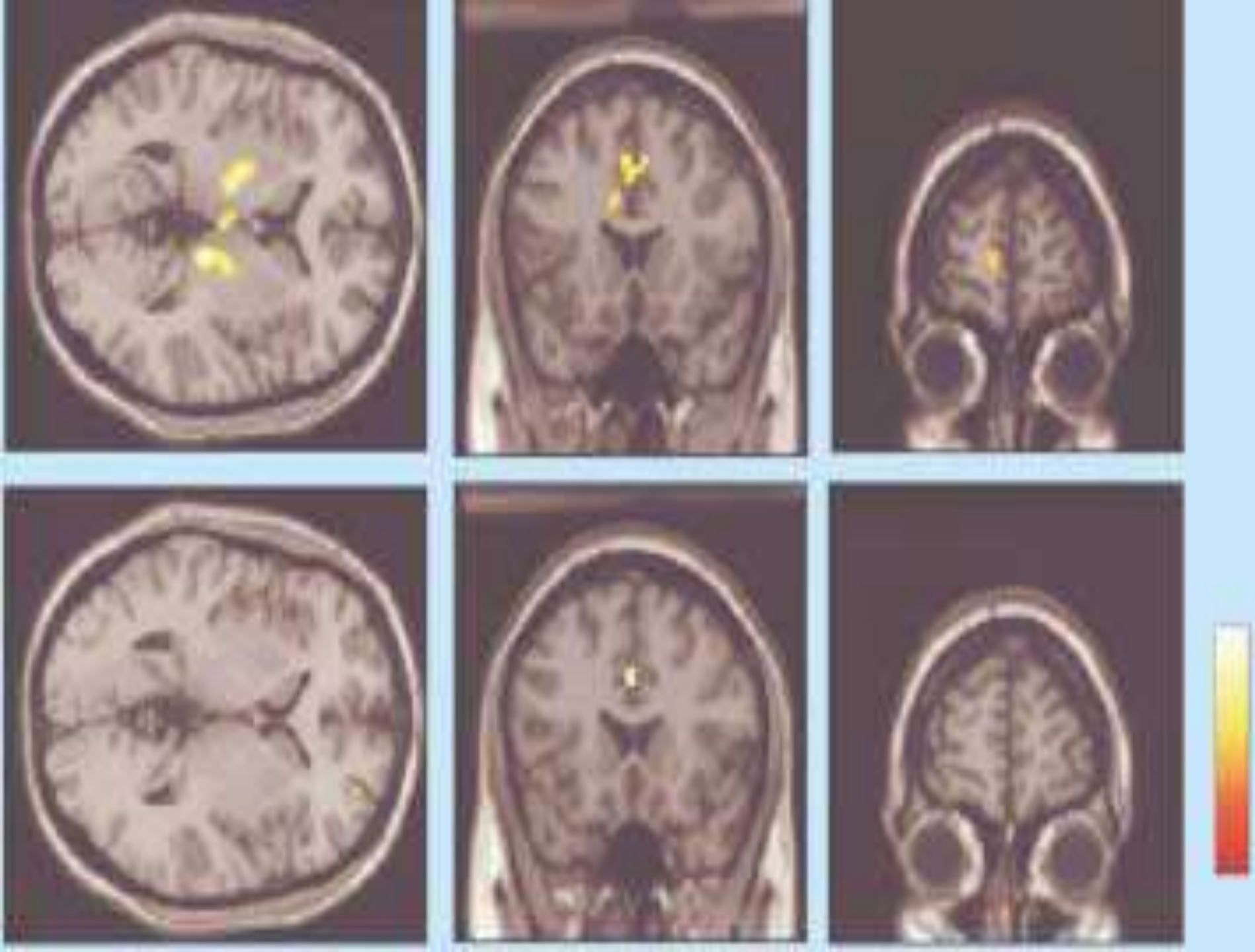
# ZUCKERMAN–SENSATION SEEKING SCALE

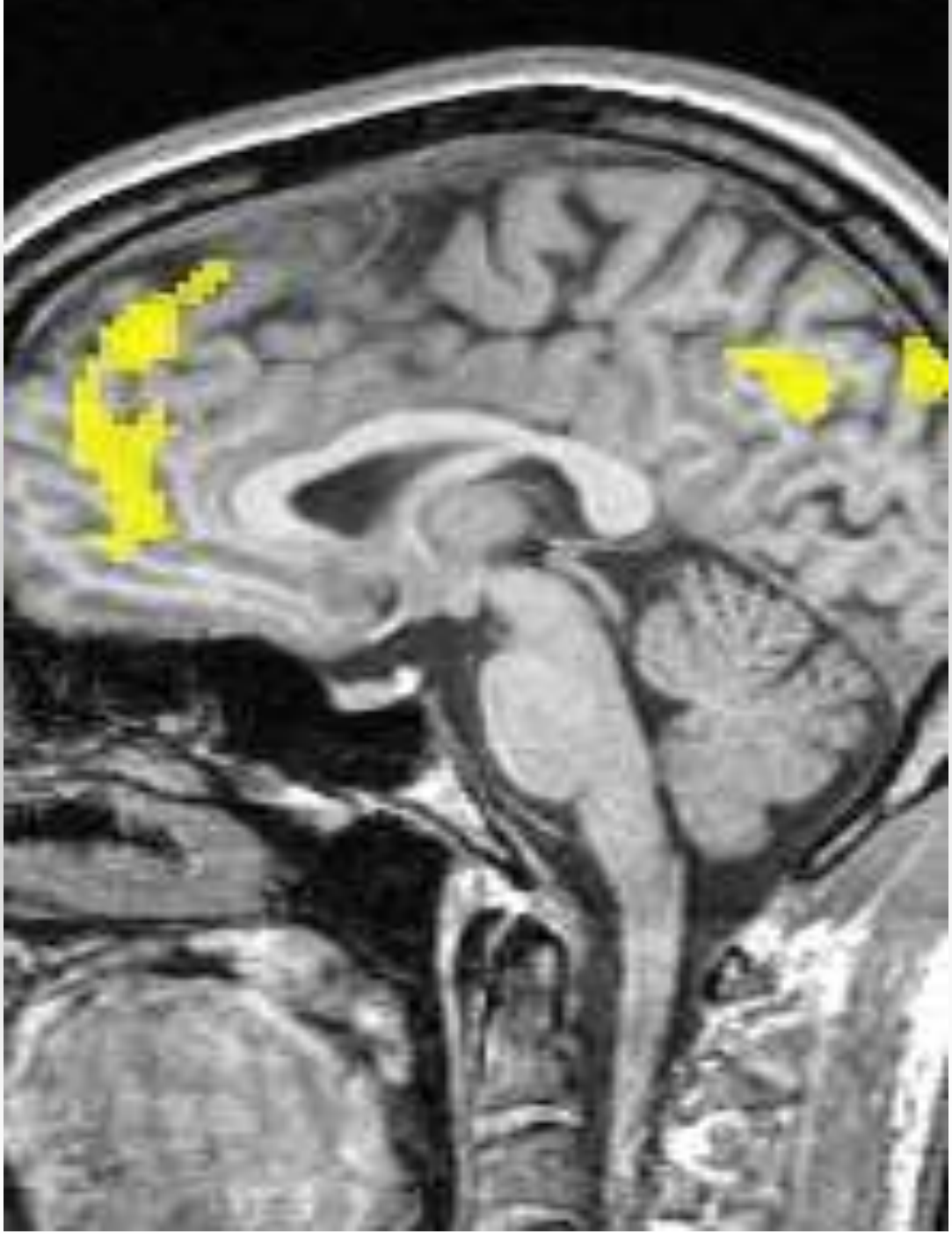
- Besoin d'expériences nouvelles, complexes et variées, la volonté de prendre des risques physiques et sociaux dans le but d'obtenir et de maintenir un niveau optimal élevé d'activation - **recherche de sensations internes** résultant des conduites.

# PTSD ET ADDICTION

- **Théorie traumatogène de la pharmacodépendance** chez les anciens combattants du Viêt-Nam.
- Les combattants développent et maintiennent après la fin des combats une 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 (étude effectuée par les Veterans Hospitals sur les soldats du Viêt-Nam).

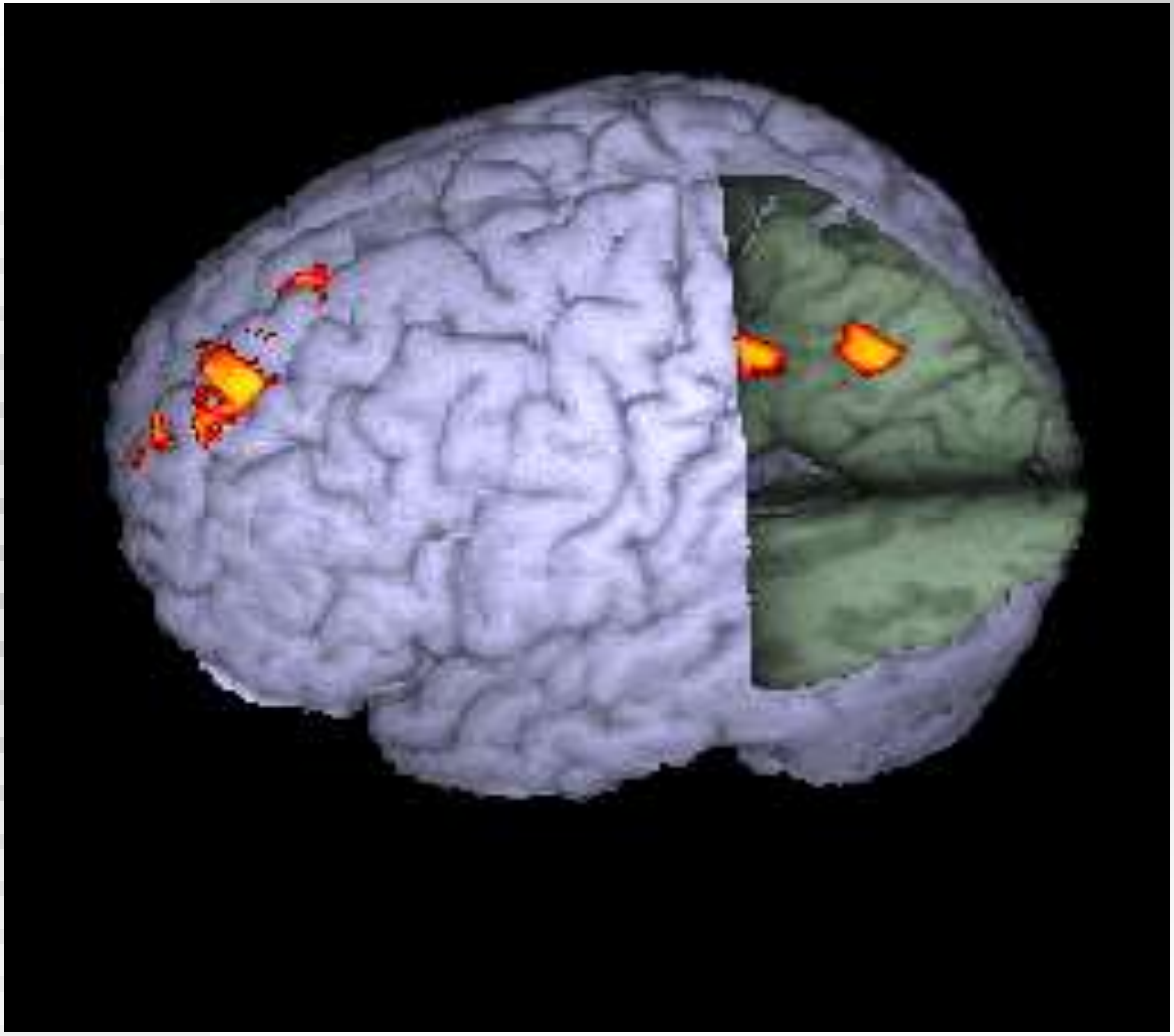
- L'usage de drogues n'atténue pas les souvenirs, les sentiments de honte et de culpabilité.
- L'usage de drogues augmente les sentiments de désespoir et de culpabilité et n'améliore pas l'estime de soi.
- **Absence de corrélation** entre l'**intensité des combats** et des **situations vécues** sur le front et l'interaction PTSD - **usage de drogues** (certaines personnes qui n'avaient pas participé aux combats - personnels de bureau, d'état majeur - peuvent présenter des signes plus marqués que les membres de commandos par exemple).





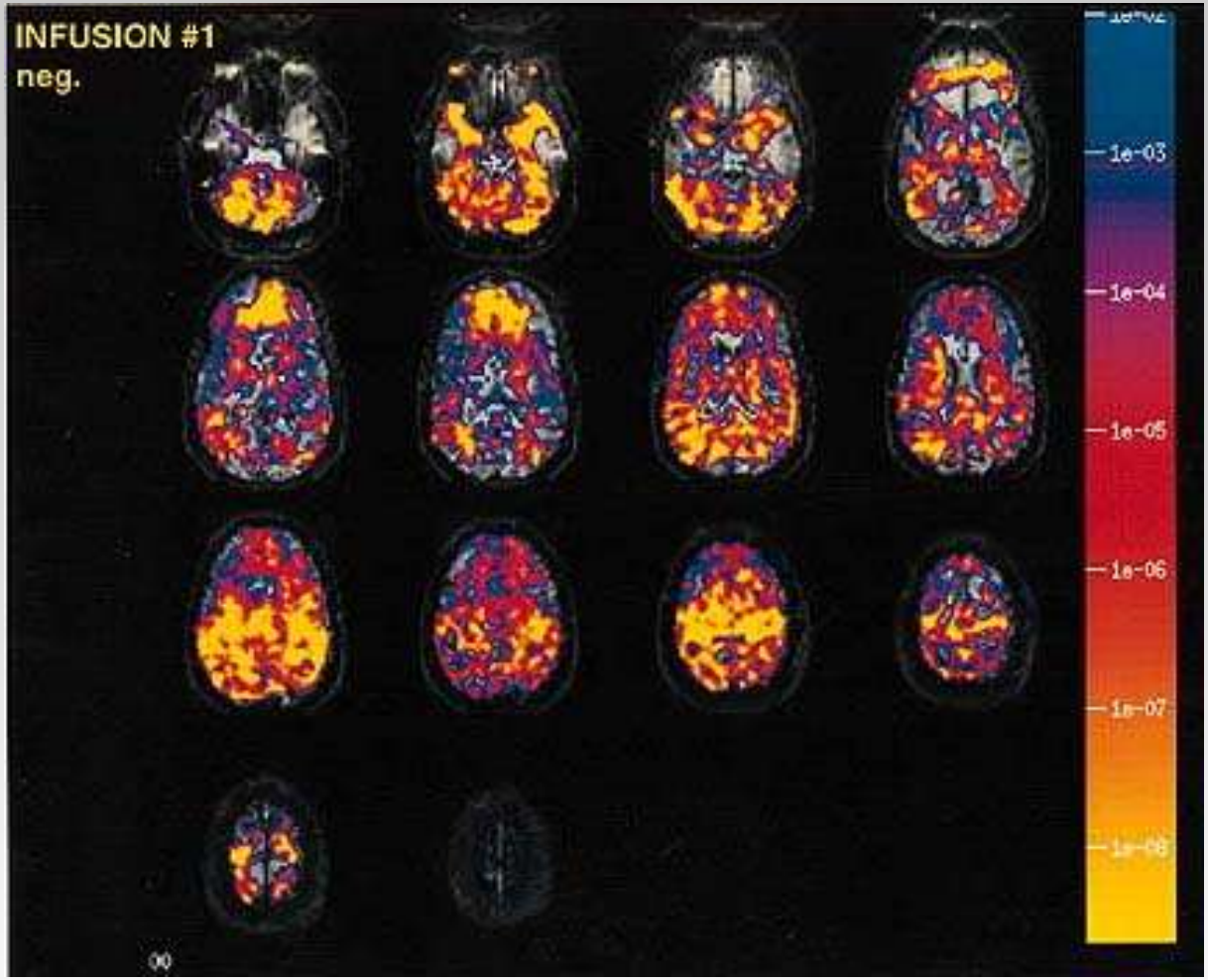
Mid-sagittal MRI brain slice showing activation of medial prefrontal cortex and posterior cingulate gyrus in response to making empathic judgements (contrasted with theory of mind based ‘intention judgements’.

These areas (including left middle temporal gyrus) were under-activated in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD), but returned to ‘normal’ in the same patients following treatment (cognitive behavioural therapy).



Rendered brain, with cut-away of posterior portion showing activation of medial prefrontal cortex and posterior cingulate gyrus in response to making empathic judgements (contrasted with theory of mind based ‘intention judgements’.

These areas (including left middle temporal gyrus) were under-activated in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD), but returned to ‘normal’ in the same patients following treatment (cognitive behavioural therapy).




*MRI changes due to cocaine injection, caused by cocaine's direct effects on blood vessels in the brain and neuronal activity. Reading from top, left to right, images begin with the top of the skull and progress downward to the base of the skull. Blue areas indicate the mildest effect and yellow the most intense. (Courtesy of Mr. Berke.)*