

## STRESS ET ADDICTIONS

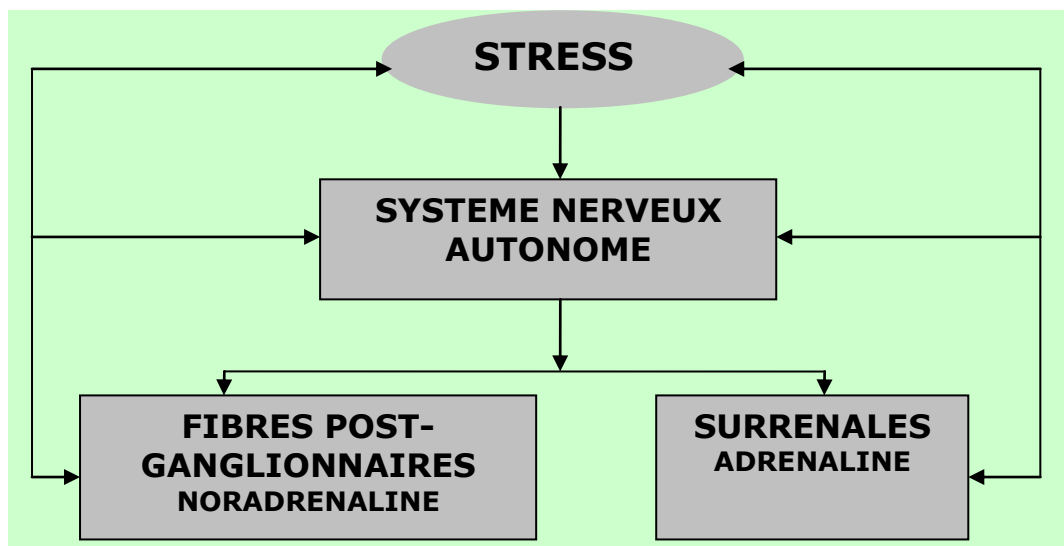
Dr Dan Véléa  
Psychiatre,

### 1. STRESS

Selye a décrit en 1926 le Syndrome d'Adaptation Générale afin de regrouper les changements qui ont lieu dans l'organisme comme réactions au stress. Cette description comporte les trois phases de la réaction de stress.

La première phase, d'**alerte**, apparaît comme une réponse immédiate aux agressions physiques et psychiques et représente une réaction de lutte. Ainsi, la situation de stress provoque une réaction immédiate (de l'ordre d'une dizaine de secondes) du système nerveux sympathique, qui entraîne une libération des catécholamines (adrénaline par la surrénale et noradrénaline par les fibres post-ganglionnaires).

#### REACTIONS IMMEDIATES AU STRESS – SYSTEME NERVEUX AUTONOME



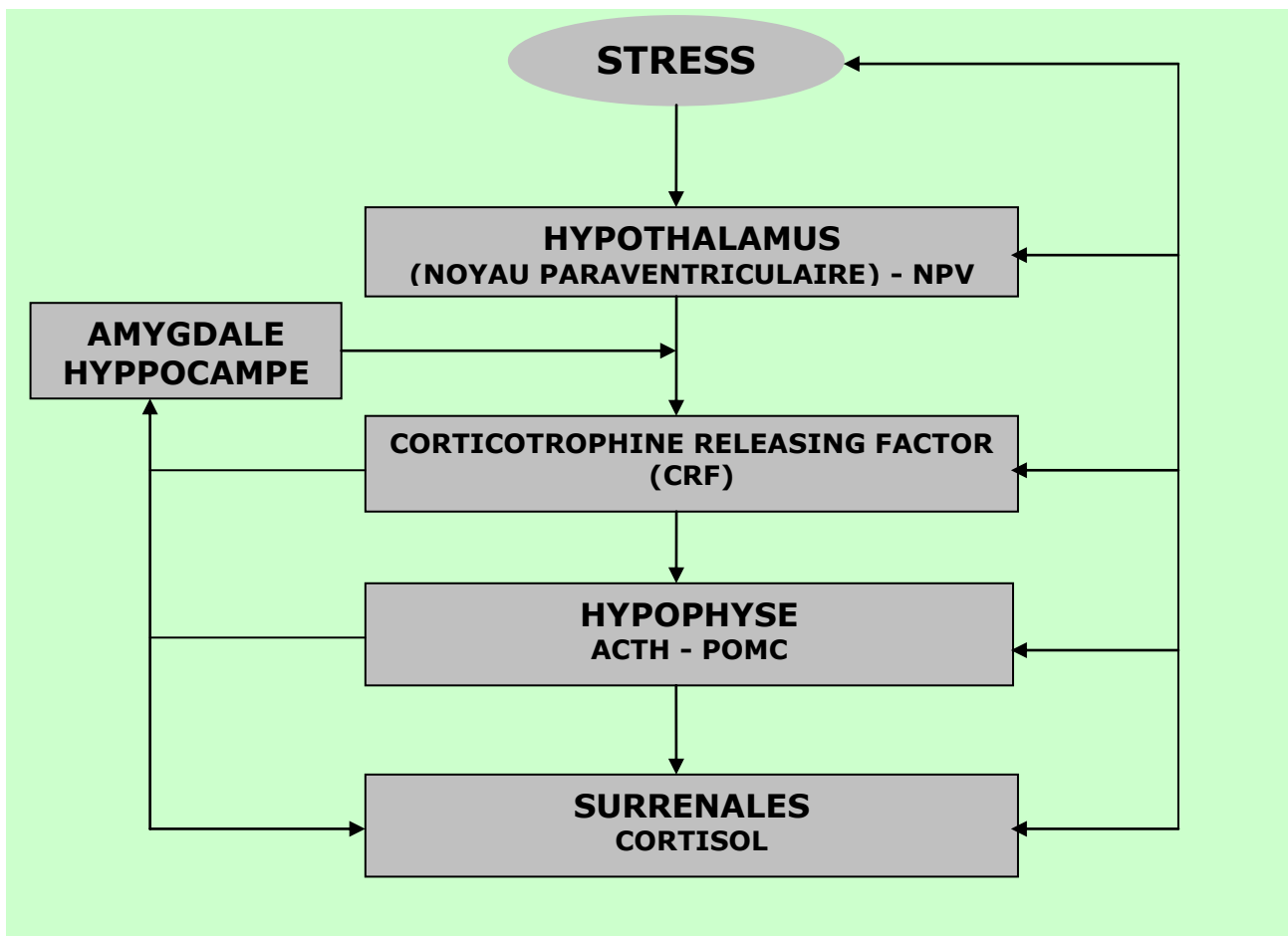
Si le stress est faible et/ou l'organisme est dans un bon état de santé, le retentissement est de courte durée. Les manifestations neuro-hormonales qui en résultent vont soutenir le sujet et augmenter la vigilance et l'état émotionnel. Ces réactions participent à l'élaboration d'une stratégie d'ajustement.

Dans une étape ultérieure l'organisme développe une **résistance**, qui représente une adaptation au stress adéquate. Cette résistance permet la maîtrise de la situation stressante et un nouvel équilibre.

Dans cette phase d'adaptation, il y a stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Suite à la stimulation adrénergique de la phase d'alerte, le noyau paraventriculaire (NPV) du hypothalamus synthétise le CRF (*Corticotropine Releasing Factor*). Les neurones à CRF du hypothalamus sont régulés par les structures amygdaliennes et hippocampiques. Au niveau hypophysaire, la libération du CRF déclenche la libération d'ACTH (*Adrenocorticotropine Hormone*) à partir de son précurseur la pro-opiomélanocortine (POMC). Toutes ces réactions aboutissent à la libération des glucocorticoïdes (cortisol) par les surrénales [43].

#### REACTIONS DIFFERÉES AU STRESS–

## AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN



La réaction d'adaptation au stress peut être *autoplastique* (le sujet lutte contre le stress avec des émotions et cognitions), soit *alloplastique* (réactions modelées par des facteurs externes, comme les thérapeutiques médicamenteuses ou l'autothérapie - addiction).

Lorsque la réaction au stress excède les ressources du sujet, qu'il n'y a plus de réponse possible, on parle d'une phase de rupture, d'**épuisement**. Cette défaillance des réactions adaptatives, est décrite par Selye comme « *maladie de l'adaptation* ». Dans cette phase d'épuisement on constate une hyperplasie des surrénales et une involution du thymus

L'événement stressant peut générer des manifestations aiguës qui apparaissent dans les minutes qui suivent cet évènement et disparaissent dans la plupart des cas en quelques heures:

- **réactions émotionnelles immédiates** qui comportent un état d'hébétude, une atteinte cognitive importante (diminution de l'attention et de la vigilance, une incapacité à intégrer des stimuli et une désorientation temporo-spatiale).
- **réactions de stress aiguës** marquées par un état d'agitation, d'anxiété majeure, agitation et hyperactivité improductive.

Dans certaines situations, l'évènement stressant peut générer des manifestations sub-aiguës voire chroniques :

- **réactions émotionnelles différées** (peuvent apparaître quelques heures voir jours après l'évènement) qui se caractérisent par des manifestations brèves ou durable (troubles anxio-phobiques, états dépressifs).

- **état de stress post-traumatique** – PTSD – qui constitue une réponse retardée [45]. Les symptômes typiques comprennent la reviviscence répétée de l'événement, dans des souvenirs envahissants, des rêves ou des cauchemars, des états d'agitations et d'irritabilité.

Les techniques de gestion de stress sont nombreuses. Nous nous efforcerons d'analyser les implications entre stress et addiction, en partant de deux hypothèses :

- le stress engendré par la consommation (usage régulier, abusif et dépendance) des substances psychoactives et/ou le recours aux addictions comportementales.
- l'addiction comme manière d'adaptation au stress (consommation des substances psychoactives et le recours à différentes addictions comportementales dans un objectif alloplastique).

## 2. L'ADDICTION, FACTEUR VULNERABILISANT AU STRESS (stress engendré par la consommation des substances psychoactives)

Les données neurobiochimiques permettent de souligner l'implication des récepteurs et des neuromédiateurs des addictions dans les mécanismes adaptatifs au stress [36, 43, 44].

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

Les neurones dopaminergiques sont situés dans le cortex préfrontal et cingulaire et dans les zones du système limbique (noyau accumbens). Ces régions sont liées par des connexions interneuronales avec l'aire tegmentale ventrale (ATV)). On distingue ainsi le système dopaminergique mésocortical (sensibilité aux situations anxiogènes) et le système dopaminergique mésolimbique (le système limbique joue un rôle important dans les réactions comportementales liées à l'émotivité et au stress et dans 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).

### 2.1. Opiacés endogènes et stress

Il existe minimum trois classes de récepteurs opiacés :  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ . Ces récepteurs se retrouvent majoritairement dans les zones cérébrales impliquées dans l'intégration des informations sur la douleur (système limbique, corne postérieure de la moelle épinière) [1, 8, 20].

### PROPRIETES DES RECEPTEURS OPIACES

(d'après Malfroy [24])

| Classe de récepteur           | Mu  | Delta                                   | Kappa                                    |
|-------------------------------|---|---|--|
| <b>Agonistes</b>              | • Morphine et analgésiques  | • Enképhalines                          | • Dynorphines<br>• $\beta$ - endorphines |
| <b>Localisation</b>           | • Cortex cérébral<br>• Hippocampe<br>• Thalamus<br>• Hypothalamus | • Cortex cérébral<br>• Système limbique | • Hypothalamus<br>• Thalamus             |
| <b>Antagoniste</b>            | • Naloxone  | • Naloxone                              | • Naloxone                               |
| <b>Effets comportementaux</b> | • Analgésie<br>• Euphorie<br>• Dépendance                         |   |  |

Depuis 1975, on a découvert des peptides opiacés endogènes, ayant des fonctions similaires aux opiacés naturels et qui se lient aux récepteurs spécifiques de la

morphine [1, 4, 22, 23]. Ces deux premiers pentapeptides ont été dénommés méthionine (Met) et leucine (Leu) enképhalines. Ces peptides endogènes sont localisées dans le système limbique et l'hypothalamus (dans les aires liées à la régulation des émotions et différents comportements et surtout dans le contrôle de la douleur).

On décrit actuellement trois familles de peptides opiacés endogènes [19, 28] :

1. pro-opiomelanocortine (POMC) qui est le précurseur de la  $\beta$ -endorphine (il existe aussi des séquences  $\alpha$  et  $\gamma$ ), principale représentante de la classe des endorphines qui représente la séquence C de l'ACTH (corticotropine).
2. pro-enképhaline
3. prodynorphine

La  $\beta$ -endorphine se retrouve stockée majoritairement dans le lobe antérieur de l'hypophyse, dans les mêmes cellules que l'ACTH [17]. Dans le cerveau, la  $\beta$ -endorphine se retrouve dans le noyau accumbens, le thalamus périventriculaire (lieux communs de stockage de la dopamine et impliqués dans la régulation de la douleur et du système de récompense dopaminergique).

On connaît le rôle de la régulation par les opioïdes de l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalienne (chez les héroïnomanes de longue date, les concentrations sérique d'ACTH et la cortisolémie sont souvent diminuées) [4, 15, 36]. En situation de stress, les neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques sont sensibilisées (augmentation de la dopamine et de ses métabolites). L'augmentation du Corticotropin Releasing Factor (CRF) va stimuler la libération d'ACTH, qui va déclencher la libération de corticostérone. Les injections expérimentales de corticostérone ont permis de constater une modification dans l'activité des neurones dopaminergiques et une augmentation de la libération de dopamine (en corrélation avec la libération d'opiacés endogènes).

Les morphinomimétiques, par la stimulation des récepteurs opiacés, agissent sur le système dopaminergique mésolimbique, contribuant à l'installation des effets renforçants qui contribuent à l'apparition et au développement d'une dépendance physique [29, 33, 37, 38].

## 2.2. Psychostimulants

### • *Psychostimulants et stress*

Les psychostimulants (cocaïne, amphétamines, ecstasy), ont une action rapide et violente, qui se caractérise par une forte excitation physique et psychique.

Les effets, tant sur le plan somatique (état de hypervigilance, insomnie) que sur plan psychique (état d'excitation, voire d'agitation, sensation d'euphorie), voire les effets de type psychose (hallucinations et interprétations), peuvent générer chez ces usagers des sensations d'angoisse, des attaques de panique, source de stress [18, 41].

La *cocaïne* bloque la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine, avec un fort effet de stimulation psychique.

Les *amphétamines* et les drogues de synthèse agissent en plus de cette action en libérant les neurotransmetteurs des vésicules synaptiques.

La prise de *LSD* et des *methamphétamines* [46] induisent une augmentation de la sensibilité au stress avec l'apparition de pharmacopsychoses. Les flashbacks présentent beaucoup de similarités avec les expériences de type PTSD (reviviscence de l'expérience, cauchemars). Certains auteurs considèrent que les manifestations psychotiques persistantes, sont le résultat d'une sensibilisation au stress.

Les mauvaises expériences « bad trips » sous LSD sont vécues de manière traumatique par les sujets, pouvant aller jusqu'au PTSD, avec une reviviscence

hallucinogène des expériences traumatiques. Les usagers d'amphétamines, de LSD décrivent un retour à la réalité long et souvent dans un contexte très pénible avec beaucoup de vécus stressants.

### **2.3. Cannabis**

La découverte et la description des récepteurs activés par le principe actif du cannabis, le delta 9 tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC, la description de sa structure chimique date de 1964 [14]), ont posé la question de l'existence et l'action des composantes endogènes (endocannabinoïdes). La description des cannabinoïdes endogènes (anandamide et 2-arachidonoylglycerol - est très récente – De Vane 1992 [10], et Mechoulam, 1995, [25, 26, 27]. Ces endocannabinoïdes sont de nature lipidique, et viennent compléter l'action des cannabinoïdes exogènes (au nombre de 60, il s'agit des composés du *Cannabis Sativa*).

Le cannabinoïde endogène N-arachidonylethanolamine ou l'anandamide - du sanskrit « ananda » qui veut dire béatitude - a été retrouvé dans le cerveau et on a démontré ses capacités d'activation des récepteurs cannabinoïdes [15]. L'anandamide est assez différente des autres neurotransmetteurs connus. La fixation spécifique sur les récepteurs cannabinoïdes a été démontrée par la capacité de l'anandamide à déplacer les cannabinoïdes marqués radioactifs, fixés auparavant au niveau de la membrane synaptique (DeVane *et al*, 1992 [10]). L'autre cannabinoïde endogène, le 2 - arachidonoylglycérol, reproduit lui aussi les effets comportementaux du  $\Delta^9$ -THC, mais de manière moins puissante que l'anandamide ou le  $\Delta^9$ -THC.

On décrit deux récepteurs cannabinoïdes : les CB1 et CB2. Les CB1 sont localisés majoritairement dans le système nerveux central et périphérique, mais aussi dans l'intestin, les testicules, la vessie et le système immunitaire [5]. Les CB2 sont présents de manière prépondérante dans les cellules du système immunitaire.

Chen [9] suggère que les cannabinoïdes sont capables d'augmenter la libération de la dopamine dans le noyau accumbens. Cependant, l'aptitude du delta 9 - THC à stimuler la libération de la dopamine est faible en comparaison aux autres drogues.

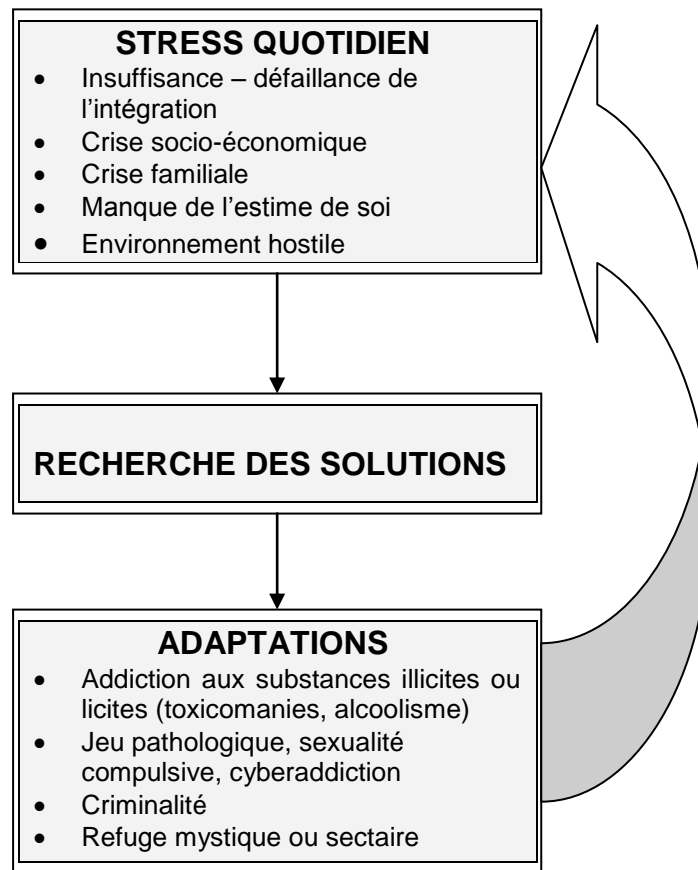
L'étude de Pertwee [31] rapporte des phénomènes de tolérance comportementale chez les animaux. La tolérance rapide développée chez les animaux incluant des effets dépressifs et stimulants sur la locomotion, hypothermie et analgésie ont été rapportée aussi chez les hommes. Les données expérimentales avance l'idée d'une tolérance au niveau des récepteurs cannabinoïdes. L'hypothèse d'une down-régulation des récepteurs cannabinoïdes semble tout à fait pertinente [13].

### **3. L'ADDICTION, FORME D'ADAPTATION AU STRESS [42]**

Alexander [3, 4] et Erickson [12], soulignent le rôle de la désorganisation sociale dans l'installation de l'addiction. A la recherche d'une réintégration psychosociale, certaines personnes recourent aux situations alloplastiques, d'autres personnes inventent différentes conduites substitutives d'adaptation (automédication à travers les substances psychoactives, addictions, marginalité, criminalité, tentatives de suicides), tandis que certaines personnes abandonnent la lutte pour cette réintégration.

Selon Alexander, les personnes désorganisées cherchent des identités transitoires, ainsi l'addiction représente une forme d'adaptation aux conditions difficiles de vie, aux stress et sollicitations diverses. La centration sur les substances psychoactives (héroïne, alcool, cocaïne, cannabis) ou sur les addictions « silencieuses » comportementales (jeu pathologique [6,39], addictions sexuelles, cyberdépendance [40], ergomanie) sont des manières adaptatives en rapport avec le culte de la

performance [11, 42], aux sollicitations compétitives, au syndrome de burn-out, aux épuisements et insatisfactions récurrentes.



Ce constat impose une évidence, l'usage de l'addiction en tant que support – même transitoire et l'apparition de nouveaux liens sociaux à travers l'addiction. On peut supposer ainsi que certains toxicomanes utilisent l'addiction de manière temporaire et ils arrêtent leur comportement de consommation au moment où leur situation se remédie ou avec la prise de conscience face aux dangers des produits. L'addiction apparaît pour certains comme le meilleur substitut adaptatif.

Dans l'optique de la réintégration psychosociale, l'addiction représente une forme de « coping ». Le risque de l'installation d'un cercle vicieux - consommation des substances psychoactives/non-résolution des situations anxiogènes/augmentation de la consommation de ces substances – est pourtant important, surtout en absence d'autres stratégies d'adaptation. Dans ces conditions la capacité d'assumer des responsabilités individuelles diminue, les personnes focalisent de moins en moins sur les problèmes initiaux et les facteurs stressants qui les amènent à consommer ces produits s'accroissent de plus en plus [30].

L'addiction comme adaptation permet aux usagers de surmonter des moments difficiles, sans l'addiction les risques de passages à l'acte et de suicides pouvant être très importants. Certains auteurs parlent du « lesser evil » : les personnes exposées aux stress choisissent le moindre mal, afin de passer les moments difficiles.

On peut ainsi décrire les fonctions bénéfiques et recherchées de l'addiction :

- Auto-contrôle de l'agressivité
- Réduction des états de tension
- Stimulation des populations déprimées
- Contrôler les états de stress

### 3.1. Stress quotidien et recherche de sensations

Peele [30], analyse les réactions aux conditions stressantes des soldats nord-américains pendant la guerre du Viêt-nam. Les soldats étaient soumis au stress quotidien, au discomfort de vie, le danger, l'ennui (*Zuckerman Sensation Seeking Scale* – [47]), un sentiment de lassitude face à l'inutilité de la guerre, avec un élément supplémentaire qui était le courant pacifiste de plus en fort aux Etats-Unis [32].

Les soldats avaient trouvé recours dans les conduites à risque (roulette russe, trafics et consommation d'héroïne). Cette recherche des sensations apportait une activation psychique et une désinhibition importantes et finalement une adaptation convenable aux conditions de vie pendant cette guerre.

### **3.2. PTSD et addiction [45]**

Plusieurs études nord-américains se penchent le traumatisme qu'a représenté la guerre au Viêt-nam et la pharmacodépendance chez des anciens combattants [5,32]. Ces combattants développent et maintiennent après la fin des combats une dépendance aux drogues dures, cette dépendance étant considérée comme une manière adaptative face au PTSD.

#### **CRITERES DSM-IV PTSD**

A) La personne a été exposée à un événement traumatique au cours duquel les deux critères suivants étaient présents :

1. la personne a été exposée, témoin ou confrontée à un ou des événements qui ont impliqué la mort ou menace de mort ou de blessures graves ou une menace à son intégrité physique ou à celle d'autrui
2. la réaction de la personne impliquait une peur intense, de la détresse ou de l'horreur

B) L'événement traumatique est revécu de façon persistante, d'une ou plusieurs des façons suivantes :

1. souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement incluant des images, pensées, perceptions
2. rêves répétitifs et pénibles de l'événement
3. impression ou agissement soudain comme si l'événement traumatique se reproduisait
4. intense détresse psychologique lors de l'exposition à des stimuli internes ou externes ressemblant à un aspect du traumatisme ou symbolisant celui-ci
5. réactivité physiologique lors de l'exposition à des stimuli internes ou externes ressemblant à un aspect du traumatisme ou le symbolisant

C) Évitement persistant des stimuli associés au traumatisme et émoussement de la réactivité générale (non présent avant le trauma) qui s'expriment par trois ou plus des symptômes suivants :

1. efforts pour éviter les pensées, sentiments ou conversations associés au traumatisme
2. efforts pour éviter les activités, endroits ou gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme
3. incapacité de se rappeler un aspect important du traumatisme
4. réduction nette de l'intérêt ou de la participation pour des activités de valeur significative
5. sentiment de détachement ou de devenir étranger par rapport aux autres
6. restriction des affects (ex.: Incapacité de ressentir des sentiments amoureux)
7. sentiment que l'avenir est « bouché », que sa vie ne pourra plus se dérouler normalement

D) La personne présente deux ou plusieurs symptômes persistants traduisant une hyperactivité neurovégétative (ne préexistant pas au traumatisme) :

1. difficultés à s'endormir ou sommeil interrompu
2. irritabilité ou accès de colère
3. difficultés de concentration
4. hypervigilance

#### 5. réaction de sursaut exagérée

E) Les symptômes B, C et D sont présents durant au moins 1 mois.

F) Le problème entraîne une détresse cliniquement significative ou un dysfonctionnement au niveau social, professionnel ou dans un autre domaine de fonctionnement important.

D'autres auteurs [25] soulignent le fait que beaucoup d'anciens combattants du Viêt-nam essaient d'échapper à l'anxiété chronique, à l'insomnie et aux cauchemars qui caractérisent le PTSD par une automédication (facteur prédictif très important de la toxicomanie), en utilisant l'alcool et les drogues. Les substances psychoactives sont utilisées afin d'atténuer les effets de l'émoussement émotionnel, du sentiment de culpabilité. Pourtant, l'usage de drogues n'atténue pas les signes du PTSD, et peut même augmenter le vécu stressant des usagers [5, 7, 21, 32, 35].

Un constat important, preuve du développement du stress en dehors du contact direct avec l'événement stressant, est l'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).

Une autre situation dans laquelle l'usage de l'addiction est décrit comme une forme d'adaptation au PTSD est le cas d'usagers victimes de violences sexuelles [16, 34]. La question qui se pose est celle d'une tentative d'ajustement de la réalité psychique, d'une tentative de déni et d'oubli à l'aide de l'addiction de la part de ces victimes qui ne trouve pas une solution centrée sur l'émotion. Dans ce sens, l'étude de Resnick *et al* [32], démontre à partir d'un échantillon de 4009 femmes adultes, que chez 57% des femmes présentant une comorbidité toxicomanies - PTSD, l'événement traumatisant (agression sexuelle ou physique) précédait le début de la toxicomanie. Le constat principal de cette étude, complétée par d'autres études supplémentaires, a été la mise en évidence du rôle d'amortisseur psychique représentée par la pharmacodépendance, face aux vécus stressants.

#### 4. STRESS PROFESSIONNEL ET ADDICTION

Le stress professionnel est devenu une véritable pathologie et un véritable fléau pour les entreprises. Cette manifestation touche portant non seulement les cadres épuisés et surmenés, mais aussi des métiers moins qualifiés, voire des chômeurs.

Le surmenage et les déséquilibres inhérents au stress sont la cause du syndrome de « burn-out – fatigue professionnelle » ou le « karoshi » des japonais. On décrit ce phénomène relativement récent chez des cadres complètement épuisés, ayant souvent recours à des substances psychostimulantes (licites comme les antidépresseurs ou illicites comme la cocaïne), cadres qui ont fait de l'excellence au travail un véritable credo. A l'heure actuelle l'addiction aux substances licites et illicites est un véritable casse-tête pour les entreprises, au même titre que les difficultés liées à l'informatisation, à l'utilisation intensive d'Internet dans un but personnel de plaisir, ou les spams et les courriers non-désirés qui submergent ces travailleurs.

On peut rajouter dans cette catégorie les victimes d'une addiction comportementale, les travailleurs pathologiques -« workaholics – ergomanes » qui eux aussi sont victimes du burn-out.

1. AKIL H, WATSON SJ, YOUNG E : Endogenous opioids. Biology and Function, Ann. Rev. Neurosci. 1984, 7 : 223-55



2. ALEXANDRE BK : The Empirical and Theoretical Bases for an Adaptive Model of Addiction, *Journal of Drug Issues*, 1990, 20, 1: 37-65
3. ALEXANDER BK : The Globalization of Addiction, *Addiction Research*, 2000, 8, 6: 501-526
4. AMIR S, BROWN ZW, AMIT A : The role of endorphins in stress : Evidence and Speculations, *Neurosci Biobehav Rev*, 1980, 4 : 77-91
5. BERK E, BLACK J, LOCASTRO J, WICKIS J, *et al.* Traumatogenicity : Effects of Self-reported Noncombat trauma on MMPI's of Male Vietnam Combat and Noncombat Veterans Treated for Substance Abuse, *J Clin Psychol*, 1989, 45, 5: 704-708
6. BLASCZYNSKI A, MCCONAGHY N : Anxiety and or depression in the Pathogenesis of Addictive gambling, *Inter J Addict*, 1989, 24(4):337-350
7. BRADY KT, DANSKY BS, SONNE SC, SALADIN ME : Posttraumatic Stress Disorder and Cocaine Dependence, *Am J Addict*, 1998, 7, 2:128-135
8. BRONSTEIN DM, JEFFREY EK, AKIL H : Regulation of  $\beta$  -Endorphin Biosynthesis in the Brain : Different Effects of Morphine Pelleting and Repeated Stress,
9. CHEN JP, *et al.* Activation of the Corticotropin-Releasing factor in the limbic system, *Psychopharmacol*, 1992, 102:1050
10. DEVANE WA, HANUS L, BREUER A, PERTWEE RG. *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 1992, 258:1946-1949
11. EHRENBERG A : *Le culte de la performance*, Calman-Levy, Paris, 1991
12. ERIKSON EH : *Childhood and Society*, 2<sup>nd</sup> Ed, New York, Norton, 1963
13. FONSECA FR, ROCIO A, CARRERA MN, KOOB GF, WEISS F. Activation of Corticotropin-Releasing Factor in the Limbic System During Cannabinoid Withdrawal, *Science*, 1997, 276:2050
14. GAONI Y, MECOULAM R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, 1964, 86:1646-1647
15. GOLD MS, REA WS : The role of endorphin's in opiate addiction, opiate withdrawal and recovery, *Psychiatr Clin North Am*, 1983, 6:489-520
16. GRICE DE, DUSTAN LR, BRADY KT : Sexual and physical assault history and post-traumatic stress disorder in substance-dependent individuals, *Am J Addict*, 1995, 4: 1-9
17. HOLLT V, PRZEWLOCZI R, HERZ A : Beta endorphin like immunoreactivity in plasma pituitaries and hypothalamus of rats following treatment with opiates, *Life Sci*, 1978, 23:1057
18. HAUTEFEUILLE M, VELEA D : *Les nouvelles drogues de synthèse*, 2002, PUF, Paris
19. HUGHES J, SMITH TW, KOSTERLITZ HU : Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity, *Nature*, 1975, 258 : 577-9
20. HUNT DH, ADAMSON R, EGAN K, CARR JE : Opioids : Mediators of Fear or Mania, *Biol Psychiatry*, 1998, 23:426-428
21. KUHNE A, NOHNER W, BARAGA E : Efficacy of Chemical Dependency Treatment as a Function of Combat in Vietnam, *J Subst Abuse Treat*, 1986, 3:191-194
22. LEBOYER M : *Les endomorphines : aspects physiologiques, pharmacologiques, investigations en psychiatrie*, L'Encéphale, 1986, XII : 45-52
23. LIGHTMAN SL, YOUNG W. S : Changes in hypothalamic preproenkephalin A mRNA following stress and opiates withdrawal, *Nature*, 1987, 328: 643
24. MALFROY B : Utilisation d'antagonistes des récepteurs opiacés et d'inhibiteurs de peptidases pour l'étude des systèmes peptidergiques morphinomimétiques centraux, *Ann. Endocrinol.* 1983, 44 : 335-7
25. MECOULAM R, BEN-SHABAT S, HANUS L *et al.*: Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors, *Biochem Pharmacol*, 1995, 50:83-90
26. MECOULAM R, FEIGENBAUM JJ. Towards cannabinoid drugs. *In: Ellis GP, West GB, eds. Progress in Medicinal Chemistry.* v 24. Oxford, UK, Elsevier, 1987. 21: 147-52
27. MECOULAM, R., HANUS, L. AND MARTIN, B.R.: Search for endogenous ligands of the cannabinoid receptor. *Biochem. Pharmacol.* 1994, 48: 1537-1544
28. MILLAN MJ : Stress and endogenous peptides : a review, *In : Edebo, Stendhal, Enerback - Modern Problems, Pharmacopsychiatry*, Basel, S. Karger, 1981
29. OLDS, J. MILNER, P. M. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 1954, 47: 419-427
30. PEELE S : *Addiction to an experience. A Social-Psychological-Pharmacological Theory of Addiction*
31. PERTWEE RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands, *Curr Med Chem*, 1999, 6:635-664
32. RESNICK HS, KILPATRICK DG, DANSKY BS : Prevalence of civilian trauma and posttraumatic stress disorder in a representative sample of women, *J Consult Clin Psychol*, 1993, 61: 984-991

33. ROUNSAVILLE B, WEISSMAN MM, WILBUR CH, KLEBER HD : Pathways to opiate addiction : An evaluation of differing antecedents, *Brit J Psychiatry*, 1982, *141*:437-446
34. SIMPSON TL, WESTERBERG VS, LITTLE LM, Screening for childhood physical and sexual abuse among outpatient substance abusers, *J Subst Abuse Treat*, 1994, *11*:347-358
35. SOUTHWICK SM, KRYSTAL JH, MORGAN CA *et al.* : Abnormal adrenergic function in post-traumatic stress disorder, 1993, *Arch Gen Psychiatry*, *50*:266-274
36. SZEKELY J.I : The role of stress in addiction, *In Opioid Peptides in Substances Abuse*, 177-194, Boca Raton, CRC Press, 1994, p. 277
37. TROVERO F, PIROT S, TASSIN JP, FACY F : Approche neurobiologique, *In : Drogue et toxicomanie*, Paris, Nathan – Inserm, 1993, 12-13
38. TROVERO F, PIROT S, TASSIN JP : Etat des connaissances neurobiologiques sur les produits de consommation illicite, *Inserm U 114*, 1995, 40-42
39. VALLEUR M, BUCHER C : Le jeu pathologique, PUF, *Que sais-je*, Paris, 1995
40. VELEA D, HAUTEFEUILLE M : La toxicomanie au Web, *Synapse*, 1998, *144*: 21-28
41. VELEA D, HAUTEFEUILLE M : Les nouvelles drogues de synthèse empathogènes, *L'Encéphale*, 1999, *25*, 5:508-514
42. VELEA D : Sport, dopage et addictions, *Interventions*, janvier 2002
43. VELEA D : Neurobiologie des addictions, pg 110-109, *in : THURIN JM, BAUMANN N, Stress, pathologie et immunité*, Flammarion, Médecine-science, Paris, 2003
44. VELEA D : Stress et addiction : usage des psychostimulants et des drogues dans les situations de stress, pg 211-223, *in : THURIN JM, BAUMANN N, Stress, pathologie et immunité*, Flammarion, Médecine-science, Paris, 2003
45. YEHUDA R, MCFARLANE AC, SHALEV AY : Predicting the development of post-traumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event, *Biol Psychiatry*, 1998, *44*:1305-13
46. YUI K, GOTO K, IKEMOTO S, ISHIGURO T : Stress induced spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis : the relation between stressful experiences and sensitivity to stress, *Drug Alc Depend*, 2000, *58*:67-75
47. ZUCKERMAN M : Sensation seeking: beyond the optimal level of arousal, 1979, Erlbaum Hillsdale, New York