

S3

Le plaisir n'est-il que dans le gène : où en sommes-nous de l'interaction gène-individu-environnement dans les addictions ?

G. Brousse

Service de psychiatrie addictologie, CHU de Clermont-Ferrand, CMPB, Clermont-Ferrand

Adresse e-mail : gbrousse@chu-clermontferrand.fr

Les facteurs déterminants dans l'apparition des addictions sont généralement présentés selon la formule consacrée : interaction produit-individu-environnement. Le poids variable du facteur produit dans cette équation tiendrait à la différence de potentialité addictogène entre les différentes substances psychoactives. En ce qui concerne la vulnérabilité relative des individus on retient les facteurs psychologiques considérés comme acquis, les facteurs génétiques, et à mi-chemin entre les deux, les pathologies psychiatriques. Enfin, l'environnement constitue le creuset où l'alchimie addictive va opérer ou non. Même s'il reste très large et discutable ce modèle interactif a permis de compenser les positions unicistes. Ainsi, si on a mis, à juste titre, beaucoup d'espoir dans la vulnérabilité liée aux gènes l'intérêt de cette approche repose beaucoup plus aujourd'hui sur l'étude d'une dynamique gène environnement ou d'une interaction gène traitement que sur la découverte d'une cause unique de la maladie addictive. De la même façon, l'idée d'identifier un trouble psychologique spécifique des addictions s'éloigne progressivement. C'est la recherche sur l'interaction des différents facteurs qui enrichit aujourd'hui la connaissance en addictologie. Nous avons souhaité rendre compte des avancées en la matière. Pour ce faire nous présenteront d'abord des travaux concernant les interactions gènes traitement dans l'addiction aux opiacés (Dr F. Vorspan, Paris), puis nous discuterons de l'interaction de l'individu avec son environnement en particulier dans l'addiction à l'alcool (Dr P. Nubupko, Limoges) et enfin nous aborderons l'état des connaissances actuelles sur l'implication des facteurs psychologiques et psychiatriques dans l'étiologie de ces troubles (Pr C. Lançon, Marseille).

Mots clés Interaction ; Gène ; Environnement ; Drogues ; Individus ; Addiction

Déclaration de liens d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Pour en savoir plus

Sellman D. The 10 most important things known about addiction. *Addiction* 2009. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02673.x.

Uhart M, Wand GS. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research. *Addict Biol* 2009;14(1):43–64. doi:10.1111/j.1369-1600.2008.00131.x. [Epub 2008 Oct 9].

Schuckit M An overview of genetic influences in alcoholism. *J Subst Abuse Treat* 2009;36(1):S5–14.

Everitt BJ, Dickinson A, Robbins TW. The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;36(2–3):129–38.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.043>

S3A

La méthadone à l'heure de la médecine personnalisée : prédiction de la dose efficace ? Prédiction des effets secondaires ?

F. Vorspan*, V. Bloch, S. Mouly

Groupe hospitalier Saint-Louis-Lariboisière - Fernand-Widal, AP-HP, Paris

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : florence.vorspan@lrh.aphp.fr (F. Vorspan)

Rationnel La méthadone est prescrite comme traitement de substitution de la dépendance aux opiacés depuis les années 1960 [1].

Néanmoins, l'expérience des cliniciens montre que la réponse thérapeutique est obtenue à des doses extrêmement variables d'un patient à l'autre et qu'il est également difficile de prédire les effets secondaires.

Méthode En collaboration avec plusieurs centres de soins d'Île-de-France (CSAPA Espace Murger, AP-HP, hôpital Fernand-Widal, Dr Gaël Dupuy ; clinique Liberté, hôpital Paul-Guiraud, Dr Didier Touzeau ; CSAPA Moreau de Tours, centre hospitalier Sainte-Anne, Dr Xavier Laqueille ; CSAPA Monte Cristo, AP-HP, HEGP, Dr Cyrille Orizet ; CSAPA EGO, association Aurore, Dr Philippe Coeuru ; ECI-MUD, AP-HP, hôpital Louis-Mourier, Dr Anne-Marie Simonpoli ; CSAPA 110 Les Halles, PSA 75, Dr Pierre Polomeni ; Bus Méthadone Gaia, Dr Elisabeth Avril) nous avons conduit une étude recueillant des données cliniques et génétiques chez des patients héroïnomanes stabilisés sous traitement par méthadone.

Résultats Deux cent seize patients ont été inclus entre 2008 et 2013. Nous présenterons ici des résultats concernant la prédiction des doses nécessaires à l'équilibre thérapeutique chez 80 patients ayant complété une hospitalisation de jour comprenant une exploration fonctionnelle du métabolisme hépatique [2]. Nous présenterons également des résultats sur 161 patients ayant bénéficié d'une mesure de l'espace Qt par un cardiologue et du recueil de facteurs de risque cliniques et génétiques de Torsades de pointes, complétant des données préliminaires que nous avons publié [3]. Ces résultats permettront de discuter les données à recueillir pour une prescription optimisée de méthadone à l'heure de la médecine personnalisée.

Mots clés Méthadone ; Pharmacologie ; Métabolisme ; Dose ; Effets secondaires

Déclaration de liens d'intérêts Cette étude a bénéficié d'un financement de la MILDT et d'un financement de la direction de la recherche clinique (DRCD) de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (OST07013).

Références

- [1] Kleber HD. Methadone maintenance 4 decades later: thousands of lives saved but still controversial. *JAMA* 2008;300(19):2303–5. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2008.648>.
- [2] Mouly S, Bloch V, Peoc'h K, Houze P, Labat L, Ksouda K, et al. Methadone dose in heroin-dependent patients: role of clinical factors, comedication, genetic polymorphisms and enzyme activity. *Br J Clin Pharmacol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12576>.
- [3] Hajj A, Ksouda K, Peoc'h K, Curis E, Messali A, Deveaux LL, et al. KCNH2 polymorphism and methadone dosage interact to enhance QT duration. *Drug Alcohol Depend* 2014;141:34–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.04.027>.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.044>

S3B

Domages liés à l'alcool : et si agir sur l'environnement était aussi la clé ?

P. Nubukpo

Pôle addictologie en Limousin (PAL), centre hospitalier Esquirol, 15, rue du Dr-Marcland, Limoges

Adresse e-mail : philippe.nubukpo@9online.fr

Il apparaît évident aujourd'hui de la nécessité, dans une perspective de santé publique, d'aider à réduire les dommages liés à l'alcool. Les leviers d'action sont nombreux et doivent tenir compte de l'environnement. Nous souhaitons l'illustrer par quelques exemples. Le premier concerne l'âge. L'enjeu du trouble de l'usage d'alcool chez la personne âgée n'est pas tant la dépendance mais les dommages associés en lien avec la fréquence à cet âge des comorbidités, des modifications physiologiques, la polymédication [1], et enfin les représentations des soignants plus enclins à penser derniers plaisirs à conserver plutôt que gain en qualité de vie. Le deuxième exemple pour illustrer l'importance de

l'environnement concerne la place de la culture dans les comportements d'usage d'alcool notamment chez les femmes en Afrique du Sud, où la province du CAP a une des plus fortes prévalences du syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) dans le monde. Parmi les facteurs associés les plus significatifs, se situe le contexte culturel marqué par le *Dop System* inventé au 17^e siècle, qui consistait à un mode de paiement des ouvriers agricoles par du pain, du vin et du tabac favorisant l'alcoolisme [2]. L'influence de l'environnement passe aussi par les gènes ; ainsi le troisième exemple concerne l'alcool déshydrogénase (ADH), enzyme dont l'allèle ADH1B*1 serait associé à un risque trois fois supérieur d'alcoolodépendance comparé à l'allèle ADH1B*2 inexistant ou rare chez les caucasiens et les africains mais majoritaires chez les asiatiques [3]. Enfin, un dernier exemple est constitué par le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), neurotrophine qui a un rôle essentiel dans la synaptogenèse, qui semble important dans les mécanismes de dépendance, et dont le polymorphisme Val66Met retrouvé dans 20 à 30 % de la population en Europe, Amérique, ou Asie semble associé à la vulnérabilité à la dépendance alcoolique [4].

Mots clés Alcool ; Dommages ; Environnement ; Culture ; Âge ; Génétique

Déclaration de liens d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Fink, et al. Comparing the alcohol-related problems survey (ARPS) to traditional alcohol screening measures in elderly out patients. *Arch Gerontol Geriatrics* 2002;34:55–78.
- [2] Parry CD. Alcohol policy in South Africa: a review of policy development processes between 1994 and 2009. *Addiction* 2010;105(8):1340–5.
- [3] Whitfield JB. Meta-analysis of the effects of alcohol dehydrogenase genotype on alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 1997;32(5):613–9.
- [4] Wojnar, et al. Association between Val66Met brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism and post-treatment relapse in alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:693–702.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.045>

S3C

Sujet addict : entre normal et pathologique ?

C. Lançon

CHU, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille

Adresse e-mail : christophe.lancon@ap-hm.fr

La question de facteurs psychologiques et ou psychiatriques favorisant l'apparition d'état de dépendance est au cœur de la pratique addictologique. Ces facteurs de risques potentiels ou ces comorbidités influencent de manière significative la pratique des soins et la prévention. Trouble de l'humeur et de l'attention sont probablement les troubles psychiatriques les plus liés aux conduites additives soulevant des facteurs communs à leurs expressions. L'usage du tabac constitue un facteur général de vulnérabilité aux addictions et aux troubles psychiatriques. En retour, l'addictologie au travers de certains de ces paradigmes tels la prévention des risques et des dommages interroge le soin psychiatrique.

Mots clés Facteurs de risques ; Comorbidités ; Vulnérabilité ; Normal ; Pathologique

Déclaration de liens d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Pour en savoir plus

Lançon C. Conduites addictives et processus de changement. Paris: J. Libbey édit.; 2014.

Lançon C. Tabagisme durant grossesse: un facteur de risque pour les addictions et les troubles psychiatriques? *Presse Med* 2013;42:1562–64.

Lançon C. Addictions sans substances et comorbidités. *Presse Med* 2010;168:513–5.

Sellman D. The 10 most important things known about addiction. *Addiction* 2009. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02673.x.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.046>

S4

Traumatismes psychiques et psychiatrie. Quels impacts ? Quels mécanismes ?

E. Fakra

CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne

Adresse e-mail : eric.fakra@chu-st-etienne.fr

Ce symposium posera la question des mécanismes reliant traumatismes psychiques et pathologies psychiatriques. La première présentation portera sur l'altération des mécanismes cérébraux de réponse à la peur dans l'état de stress post-traumatique (ESPT). Depuis les premiers travaux d'Ivan Pavlov, ces mécanismes sont étudiés à l'aide de protocoles de conditionnement à la peur et à son extinction. Or, selon une hypothèse majeure dans l'ESPT, ce trouble découlerait d'une perturbation des mécanismes impliqués dans la réponse à la peur [1]. Ainsi, les études d'IRMf suggèrent que l'ESPT modifierait la réponse à la peur et l'activation des structures cérébrales impliquées dans cette réponse [2]. Nous présenterons donc les résultats de notre protocole de conditionnement-extinction à la peur dans une tâche d'IRMf chez des sujets présentant un ESPT avant et après traitement par *eye movement desensitization and reprocessing* (EMDR). Le second exposé présentera les hypothèses récentes concernant les liens entre traumatismes infantiles et schizophrénie. En effet, ces traumatismes se distinguent clairement comme facteur de vulnérabilité environnemental de la maladie : prévalence supérieure dans la schizophrénie par rapport à la population générale, sévérité corrélée à l'intensité des symptômes [3] et anomalies morphologiques cérébrales proches de celles retrouvées dans la schizophrénie chez les sujets sains exposés à des traumatismes infantiles [4]. Après une revue de la littérature sur les liens entre abus sexuels, hallucinations et imagerie, nous rapporterons nos résultats qui mettent en évidence un modèle en cascade associant négligence émotionnelle durant l'enfance, densité de matière grise du cortex préfrontal dorsolatéral, et sévérité des symptômes de désorganisation chez des patients schizophrènes. Le docteur Boris Cyrulnik conclura ce symposium par une présentation sur la biologie de l'attachement. Il décryptera, via une approche pluridisciplinaire, les mécanismes neurobiologiques sous-tendant l'attachement, de son origine dans l'enfance à son rôle sur les conséquences des traumatismes tout au long de la vie.

Mots clés Traumatismes ; État de stress post-traumatique

(ESPT) ; Schizophrénie ; Attachement ; Développement cérébral

Déclaration de liens d'intérêts L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* Rev 2004;161(2):195–216.
- [2] Protopescu X, Pan O, Tuescher O. Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2005;57:464–73.
- [3] van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203–12.
- [4] Tomoda A, Suzuki H, Rabi K, Sheu YS, Polcari A, Teicher MH. Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *Neuroimage* 2009;47:66–71.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.047>