

NEUROBIOLOGIE DES DEPENDANCES

Hélène OLLAT

A. INTRODUCTION

1. Comme tous ceux qui s'intéressent aux dépendances les neurobiologistes cherchent à répondre à deux questions cruciales.

Pourquoi seuls certains produits psychoactifs induisent-ils une dépendance ? C'est-à-dire, quels sont les effets singuliers de ces produits sur les fonctions cérébrales ?

Et pourquoi seuls certains des individus qui rencontrent ces produits les consomment-ils de façon pathologique (l'abus du DSM-IV) jusqu'à la dépendance ? Autrement dit quelles sont les caractéristiques de leurs fonctions cérébrales innées, déterminées par leur patrimoine génétique.

2. La dépendance peut être **psychique** et/ou **physique**.

- La dépendance psychique, c'est-à-dire l'addiction, se caractérise par :
 - i) une augmentation progressive de la consommation de la drogue, alors que ses effets plaisants diminuent
 - ii) un besoin irréprouvable de consommer la drogue (le *craving*). Il peut être spontané, mais le plus souvent il est induit par des indices auparavant associés à la consommation de la drogue, ou par une "petite dose" de celle-ci, ou encore par un stress
 - iii) une recherche compulsive de la drogue (le *drive*)
 - iv) la consommation compulsive de la drogue, dépassant largement la quantité prévue lorsque l'individu s'était fixé une "dose limite", et ce malgré toutes les conséquences néfastes de cette consommation (problèmes familiaux, sociaux, professionnels, financiers, médicaux et juridiques)
 - v) des rechutes fréquentes, même après une longue abstinence, souvent induites, comme le *craving*, par des "indices-drogues", une "petite dose", ou un stress. "Arrêter de fumer, il n'y a rien de plus facile, je l'ai fait cent fois" disait Alphonse Allais.
- La dépendance physique se traduit par :
 - i) une tolérance physique, à savoir la diminution progressive des effets physiques de la drogue
 - ii) et un syndrome de sevrage, à savoir une collection de signes et de symptômes physiologiques consécutifs à l'arrêt brutal de la drogue.
- Ces deux dépendances sont liées à des **neuroadaptations**, c'est-à-dire des changements fonctionnels des structures cérébrales sur lesquelles agissent, directement ou indirectement, les produits addictifs.

Seule la dépendance psychique est envisagée ici.

B. L'ADDICTION

1. L'activation du système dopaminergique mésolimbique

1.1. Dans les années 1950, Olds et Minner ont montré que le rat développe un comportement d'autostimulation lorsqu'une électrode est implantée dans deux structures limbiques i) l'aire tegmentale ventrale (ATV), située dans le mésencéphale et contenant des neurones de projection dopaminergiques ii) ou le Nucleus Accumbens (NAcc), afférenté par l'ATV et contenant des neurones de projection GABAergiques.

Si la stimulation est importante, l'animal peut consacrer tout son temps et toute son énergie à s'autostimuler, jusqu'à négliger ses besoins élémentaires (manger, boire, dormir) et à en mourir. Aussi les auteurs ont-ils conclu qu'il existe un "système de récompense" cérébral pouvant prendre le pas sur d'autres systèmes.

En effet l'ATV et le NAcc se projettent sur :

- ***l'amygdale***, une autre structure limbique, qui joue un rôle essentiel dans l'acquisition, le stockage et l'expression de la mémoire des émotions. En outre elle établit des associations entre les événements motivationnels, comme la consommation d'un produit addictif, et les stimulus "neutres" qui prédisent ces événements, comme le montre bien le test de la "*préférence de place conditionnée*" chez le rat.
Ce test se déroule en deux temps. D'abord on conditionne l'animal. Pour ce faire le rat est placé de façon répétée dans l'un ou l'autre des deux compartiments d'une cage, compartiments qu'il peut aisément reconnaître (marques colorées sur les parois, odeur, texture du sol...). Dans l'un des compartiments l'animal reçoit toujours un placebo, et dans l'autre un produit addictif. Puis dans la seconde phase, on laisse à l'animal le libre choix du compartiment. A l'exception des hallucinogènes, et parfois de la nicotine ou de l'alcool, le rat retourne systématiquement où il a reçu le produit addictif
- ***le cortex orbitofrontal*** (COF), qui intervient dans l'évaluation de la valeur émotionnelle des stimulus environnementaux et qui module le comportement en fonction des expériences émotionnelles présentes et passées
- ***le cortex cingulaire antérieur*** (CCA). Sa partie rostrale est impliquée dans les émotions ; et sa partie caudale intervient dans la résolution des problèmes, la détection d'erreurs cognitives ou comportementales, et la détection des conflits.

1.2. Une série d'études expérimentales ont montré que ***tous les produits addictifs stimulent la transmission ATV-NAcc***, de façon directe ou indirecte (*figure 1*)

- l'amphétamine et la cocaïne* (des psychostimulants) induisent la libération de la dopamine des vésicules présynaptiques des neurones dopaminergiques de l'ATV. En outre la cocaïne inhibe la recapture de la dopamine
- l'alcool* active directement les neurones dopaminergiques, via l'activation des récepteurs sérotoninergiques de type 5 HT₃. Il les active aussi indirectement, via l'inhibition des interneurons GABAergiques (inhibiteurs) de l'ATV et l'inhibition des neurones GABAergiques du NAcc
- les opiacés* activent indirectement les neurones dopaminergiques, via l'inhibition des interneurons GABAergiques de l'ATV et l'inhibition des neurones GABAergiques du NAcc
- les cannabinoïdes* activent indirectement les neurones dopaminergiques, via l'inhibition de la transmission glutamatergique (excitatrice) entre neurones corticaux et neurones GABAergiques du NAcc
- les hallucinogènes* peuvent activer directement les neurones dopaminergiques, via l'activation de récepteurs sérotoninergiques de type 5 HT₂ (LSD, mescaline, ecstasy) ; ou les activer indirectement via l'inhibition des interneurons GABAergiques de l'ATV (phencyclidine et kétamine)
- enfin *la nicotine* active directement les neurones dopaminergiques via l'activation des récepteurs nicotiques de type $\alpha 2/\beta 4$ situés sur ces neurones ; et indirectement via l'activation des récepteurs nicotiques de type $\alpha 7$ situés sur les afférences glutamatergiques issues de l'amygdale.

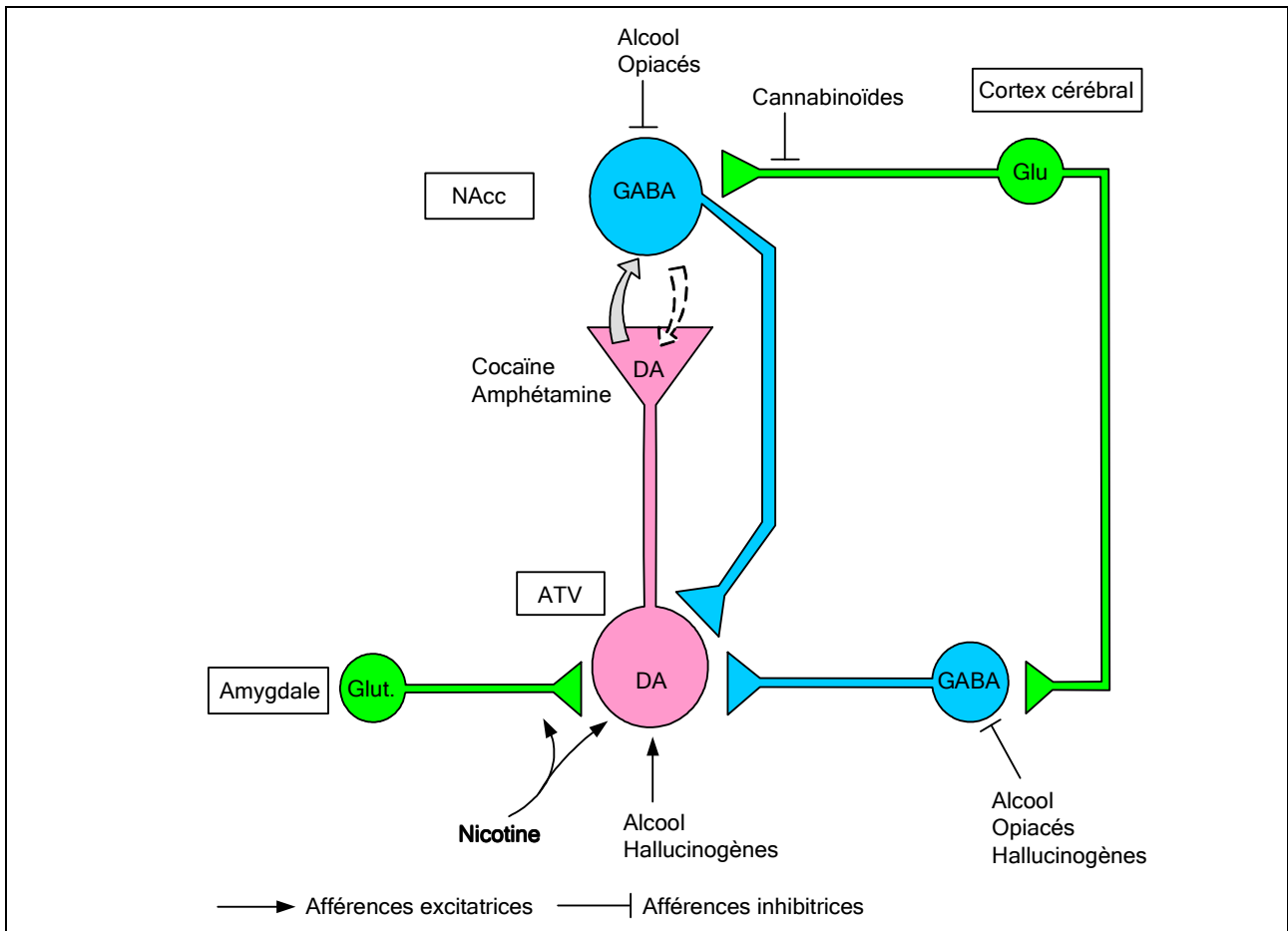


Figure 1. Les effets des produits addictifs sur le système de récompense.

2. Les traitements pharmacologiques de l'addiction

Ces données expérimentales sont à la base des traitements pharmacologiques actuels de l'addiction. Trois types de molécules ont reçu une AMM^(a)

2.1. Les premières sont des "traitements de substitution" : elles maintiennent une certaine activité de la transmission entre l'ATV et le NAcc, dont on espère qu'elle supprimera le besoin du sujet à retrouver les effets de sa drogue.

- Des agonistes des récepteurs opioïdes, agissant principalement sur les récepteurs de type μ : la méthadone, uniquement délivrée par l'Assistance Publique, et la buprénorphine (Subutex[®]), indiquées dans l'addiction aux opiacés.
- La nicotine, indiquée dans l'addiction au tabac. L'une de ses formes galéniques (les timbres) délivre des doses de nicotine faibles mais constantes pendant 16 ou 24 heures, ce qui permet d'éviter les symptômes de sevrage. Ses autres formes galéniques (gommes à mâcher, comprimés sublinguaux, comprimés à sucer, inhalation) délivrent rapidement des doses plus importantes ; ceci permet d'anticiper les effets positifs représentés par les cigarettes, ainsi que le besoin compulsif de fumer du syndrome de sevrage).
- La forme LP du bupropion (Zyban[®]), également indiquée dans l'addiction au tabac. Le bupropion inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine, et a aussi des effets antagonistes sur les récepteurs nicotiniques. Ainsi peut-il non seulement augmenter les concentrations de la dopamine dans le système de récompense mais aussi réduire l'intensité des symptômes de manque.

^(a) AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

- La varénicline (Champix[®]), elle aussi indiquée dans l'addiction au tabac. Cette molécule est un agoniste des récepteurs nicotiques, avec une affinité nettement plus importante pour les récepteurs $\alpha 2\beta 4$. En outre c'est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 5 HT₃.

2.2. Au contraire deux autres molécules visent à *supprimer les "effets positifs" du produit addictif*, via l'inhibition des systèmes dopaminergiques.

- La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes, indiquée dans l'alcoolisme (Naltrexone Serb[®], Revia[®]) et l'addiction aux opiacés (Nalorex[®]).
- L'acamprostate (Aotal[®]), indiqué dans l'alcoolisme. Cette molécule a de nombreux effets : diminution de la libération du glutamate, diminution de la fonction des canaux calciques voltage-dépendants, diminution de l'excitabilité des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, et augmentation des taux de taurine (un neurotransmetteur inhibiteur).

2.3. Le disulfiram (Espéral[®]), mis sur le marché il y a plus de quarante ans, a d'abord été prescrit chez les sujets alcooliques du fait de ses "effets antabuse" : il inhibe l'acétaldéhyde déshydrogénase, une enzyme qui participe au métabolisme de l'éthanol, d'où une accumulation de l'acétaldéhyde, responsable de troubles pénibles : céphalées, sueurs abondantes, nausées, vomissements... Cette molécule est heureusement presque abandonnée dans ce cadre, mais elle pourrait avoir une "seconde vie". En effet elle inhibe aussi la dopamine β -hydroxylase, qui transforme la dopamine en noradrénaline. Ainsi pourrait-elle être un "traitement de substitution", en particulier chez les cocaïnomanes.

3. Les neuroadaptations

3.1. La simple activation du système de récompense ne suffit pas pour le développement d'une addiction, comme l'illustrent les observations suivantes

- i) une activation des neurones dopaminergiques de l'ATV n'est pas synonyme de plaisir. Un premier exemple est celui du stress, qui a des effets stimulants puissants sur ces neurones (voir infra). Un autre exemple est que la nicotine ou les hallucinogènes n'ont pas d'effets hédoniques chez le rat comme chez l'homme
- ii) chez l'homme les éventuels plaisirs du produit addictif passent rapidement au second plan, derrière les conséquences néfastes de sa consommation, ou disparaissent totalement. En outre il existe souvent une dissociation évolutive entre le besoin de consommer, sans cesse croissant, et le plaisir de la consommation, sans cesse décroissant.

En fait l'addiction résulte de changements fonctionnels dans le système de récompense, induits par la consommation régulière du produit addictif, perdurant très longtemps, et responsables des rechutes, comme l'illustrent les observations suivantes.

3.2. Les études électrophysiologiques

- Chez le rat on a observé que l'administration répétée de la nicotine ou de psychostimulants induit i) une potentialisation à long terme de la transmission entre afférences glutamatergiques corticales et neurones dopaminergiques de l'ATV ii) et, au contraire, une dépression à long terme de la transmission entre afférences corticales glutamatergiques et neurones GABAergiques du NAcc. Dans les deux cas il en résulte une hyperactivité des neurones dopaminergiques de l'ATV. Autrement dit les neurones dopaminergiques de l'ATV sont sensibilisés, et cette sensibilisation est la responsable des rechutes induites par une "petite dose" de la drogue (le *priming*).
- Chez le singe on a montré que si l'animal apprend à reconnaître des signaux prédisant une récompense, les neurones dopaminergiques de l'ATV ne sont plus activés par la récompense, mais par les signaux prédictifs de celle-ci. La traduction clinique de ces observations est le *craving* induit par les "indices drogues", comme le café du coin pour l'alcool et le tabac.

3.3. Les études en neuroimagerie fonctionnelle

Les études en neuroimagerie fonctionnelle, menées principalement chez des sujets addicts à la cocaïne, ont montré que le COF et le CCA sont hyperactifs lors d'un *craving*, et immédiatement après le sevrage. En revanche ils sont hypoactifs après un sevrage prolongé. Dans les deux cas ceci contribue à la recherche et à la consommation de la drogue.

3.4. Un point crucial est que les traitements pharmacologiques actuels de l'addiction facilitent le sevrage (voir supra), mais n'ont pas ou peu d'effets sur ces neuroadaptations. Aussi faut-il leur associer des thérapies psychosociales (thérapies comportementales, cognitivo-comportementales, de groupe...), qui peuvent changer selon l'évolution.

C. LES FACTEURS CONTRIBUANT A L'ADDICTION

Trois principaux facteurs contribuent à l'addiction : l'activation du "système de stress", des facteurs génétiques, et des troubles psychiatriques.

1. Le stress

1.1. Il est bien connu que le stress, physique ou psychique, active l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HHC), avec pour résultat la libération des glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme et corticostérone chez le rongeur) dans la circulation sanguine (*figure 2*). Il est moins bien connu que le stress peut induire la consommation des produits addictifs, faciliter le développement d'une addiction et induire des rechutes après le sevrage, comme l'illustrent les observations suivantes.

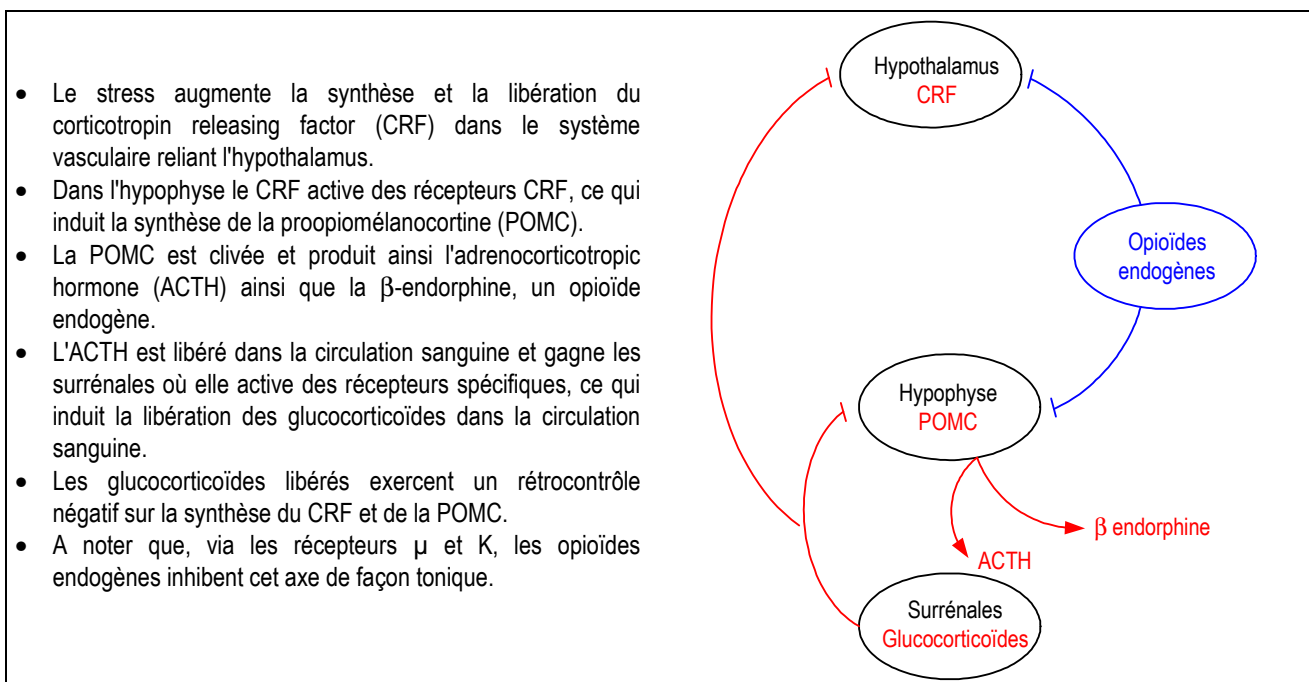


Figure 2. L'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

1.2. Le développement de la consommation de la cocaïne chez le rat.

- i) L'autoadministration de la cocaïne peut être potentialisée par un stress psychique (comme un nouvel environnement) ou physique (comme un footshock)
- ii) Les rats qui développent une hyperactivité dans un nouvel environnement, associée à des taux élevés de la corticostérone, apprennent très rapidement à s'autoadministrer de la cocaïne. Mais ceux qui développent une

hypoactivité, associée à des taux faibles de la corticostérone, apprennent lentement ou n'apprennent pas à s'autoadministrer de la cocaïne.

La capacité de la corticostérone à moduler les "effets récompense" de la cocaïne est médiée par l'activation des récepteurs glucocorticoïdes exprimés par les neurones dopaminergiques de l'ATV.

1.3. Le sevrage

L'axe HHC est hyperactif au début du sevrage de la plupart des produits addictifs, chez l'homme et chez le rat, mais cette activation est de courte durée.

Cependant l'axe HHC peut rester hypersensible au stress après une longue période d'abstinence.

1.4. Les rechutes

Le stress facilite la réinstauration de la consommation des produits addictifs via la sensibilisation du "système CRF", à savoir les structures extrahypothalamiques exprimant le CRF dont l'ATV, le NAcc, l'amygdale, le bed nucleus of the stria terminalis (BNST)^(b).

2. Les facteurs génétiques

L'addiction est l'une des maladies psychiatriques où l'hérédité joue un rôle très important.

Les variances génétiques impliquées dans l'addiction peuvent être réparties en quatre groupes : celles qui sont directement associées à l'addiction, et celles qui sont associées aux troubles facilitant l'addiction (l'impulsivité, la prise de risque, et le stress).

Le tableau suivant en donne des exemples :

	Gènes	Protéine	Drogues
Addiction	OPRM1	Récepteur opioïde μ	Opiacés, Alcool
	OPRK1	Récepteur opioïde κ	Opiacés, Alcool
	DRD2	Récepteur dopaminergique D2	Alcool
	HTR1B	Récepteur sérotoninergique 1B	Opiacés, Alcool
	HTR2A	Récepteur sérotoninergique 2A	Alcool
	CNR1	Récepteur cannabinoïde 1	Alcool, Cocaïne
	NPY	Neuropeptide γ	Alcool
	ADH1B (*)	Alcool déshydrogénase 1B	Alcool
	ADH1C (*)	Alcool déshydrogénase 1C	Alcool
	ALDH2	Aldéhyde déshydrogénase 2	Alcool
Impulsivité et addiction	DAT	Transporteur de la dopamine	Alcool
	TPH1	Tryptophane hydroxylase 1	Alcool
	TPH2	Tryptophane hydroxylase 2	Alcool, Opiacés
	SERT	Transporteur de la sérotonine	Alcool, Opiacés
	MAOA	Monoamine-oxydase A	Alcool
	COMT	Catéchol-O-méthyl transférase	Alcool, Opiacés
	GABRA1	Sous-unité $\alpha 1$ du récepteur GABA	Alcool
	GABRA6	Sous-unité $\alpha 6$ du récepteur GABA	Alcool
GABRB1	Sous-unité $\beta 1$ du récepteur GABA	Alcool	
Prise de risque et addiction	DRD4	Récepteur dopaminergique D4	Alcool, Opiacés, Cocaïne
Stress et addiction	COMT	Catécol-O-méthyl transférase	Alcool, Opiacés

(*) L'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase catalysent le métabolisme de l'éthanol. Une augmentation de la première ou une diminution de la seconde sont responsables d'une accumulation de l'acétaldéhyde, responsables de troubles pénibles (voir page 4)

(b) Le BNST est situé au-dessus de l'amygdale. Il reçoit notamment des afférences de cette dernière et du NAcc.

3. Les maladies psychiatriques

Le risque d'une addiction est plus élevé chez les sujets présentant des troubles psychiatriques tels que la dépression, la schizophrénie ou l'anxiété. Parfois maladie psychiatrique et addiction semblent indépendantes, mais le plus souvent il y a une relation séquentielle entre elles.

Tantôt la maladie psychiatrique fait suite à l'addiction. Par exemple la consommation des cannabinoïdes augmente le risque de développer une schizophrénie chez les adolescents. Dans ce cas on peut penser que la maladie psychiatrique résulte des changements fonctionnels des systèmes dopaminergiques.

Tantôt c'est l'addiction qui succède à la maladie psychiatrique, ce qui suggère que la drogue est utilisée comme une automédication. Par exemple un tabagisme est souvent initié lors d'une dépression ; ceci peut s'expliquer par l'inhibition des monoamine oxydases A et B par le tabac. Un autre exemple est celui des schizophrènes : ceux-ci fument souvent énormément pour réduire leurs troubles attentionnels et surtout pour réduire leurs troubles moteurs (parkinsoniens) induits par les antipsychotiques.

D. Conclusions

1. On peut proposer une **modélisation neurobiologique** de l'addiction (*figure 3*)

- Sous l'influence de facteurs culturels, sociaux et environnementaux, le sujet consomme pour la première fois un produit addictif.
- Son expérience subjective de cette première consommation dépend largement de son équipement neurobiologique, celui-ci étant à la fois constitutif (déterminé par le patrimoine génétique) et acquis (modelé et restructuré par les événements mentaux).
Tantôt (rarement) il s'agit d'effets aversifs : par exemple un "flush" (vasodilatation cutanée, tachycardie, nausées) lors d'une consommation d'alcool, consécutif à un déficit de l'aldéhyde déshydrogénase. Dans ce cas le sujet ne recherchera pas à renouveler l'expérience.
Tantôt le produit a des effets plaisants (renforcement positif) ou soulage une souffrance (renforcement négatif) et le sujet cherchera à le consommer de nouveau.
Et tantôt le produit n'a pas d'effets subjectifs assez puissants pour que le sujet le fuise ou le cherche, mais il le consomme régulièrement sous l'influence de facteurs environnementaux, de troubles de la personnalité ou de troubles cognitifs. C'est alors que peuvent se développer des remaniements fonctionnels cérébraux conduisant à l'addiction, et à des troubles émotionnels et/ou cognitifs.

2. **En conclusion** : la prise en charge des patients dépendants doit prendre en compte toutes ces dimensions

- Il faut d'abord
 - i) évaluer les effets de la drogue sur le fonctionnement psychologique, cognitif, comportemental et professionnel du sujet ainsi que ses effets sur son état physique
 - ii) identifier les antécédents somatiques et psychiatriques
 - iii) et reconstituer l'histoire de l'addiction ainsi que l'histoire familiale, sociale et professionnelle du sujet.
- Ces informations permettent d'élaborer un projet thérapeutique adapté, au cas par cas, qu'on propose et explique au sujet. Se combinent :
 - i) un traitement pharmacologique de l'addiction et, si besoin, des troubles psychiatriques et somatiques consécutifs à la consommation de la drogue
 - ii) et des thérapies psychosociales

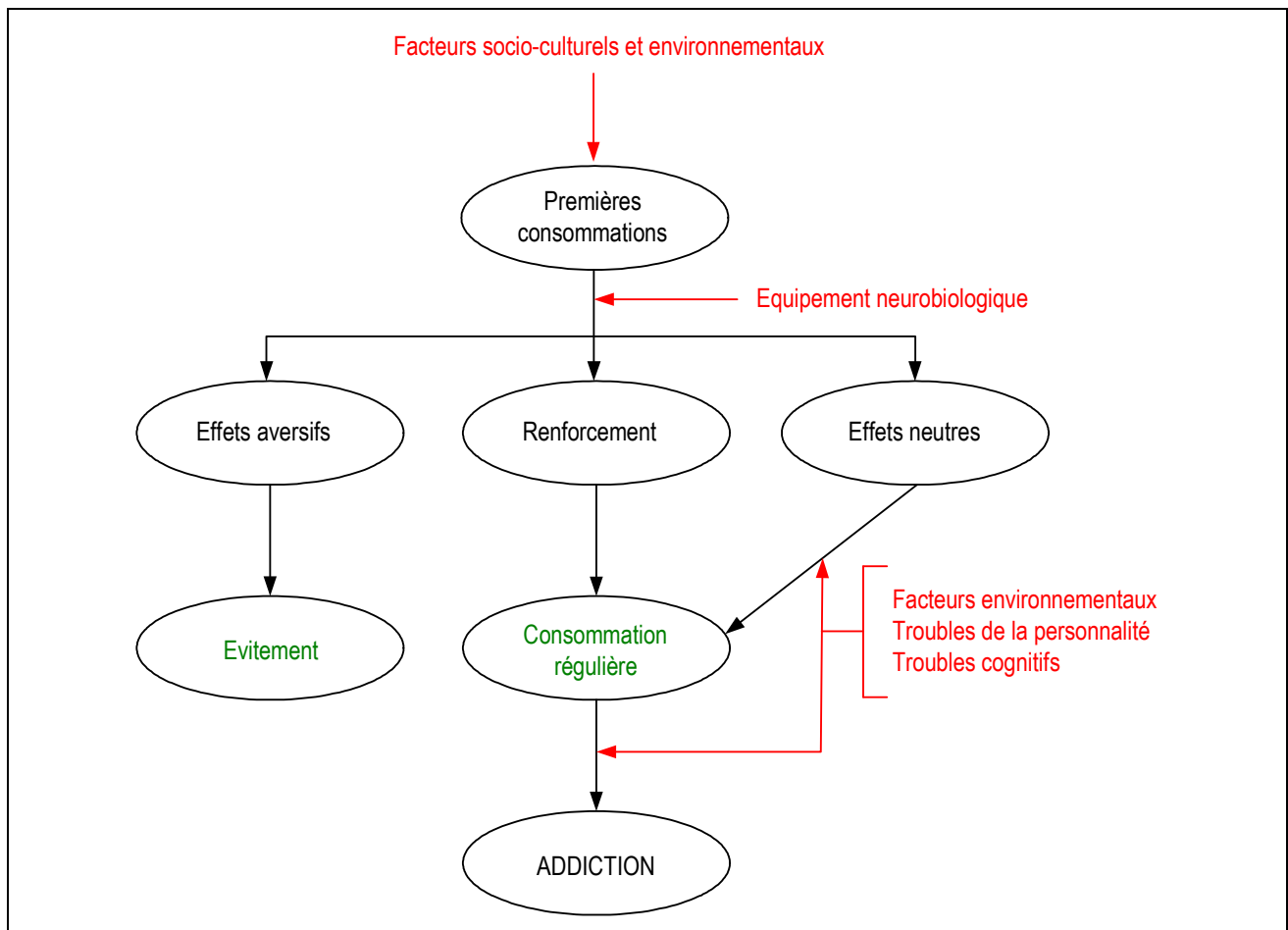


Figure 3.

BIBLIOGRAPHIE

Baler R.D., Volkow N.D. Drug addiction : the neurobiology of disrupt self-control.
Trends Mol Med 2006 ; 12 : 559-566.

Berke J.D., Hyman S.E. Addiction, dopamine and the molecular mechanisms of memory.
Neuron 2000 ; 25 : 515-532.

Bruijnzeel A.W., Gold M.S. The role of corticotrophin-releasing factor-like peptides in cannabis, nicotin ans alcohol dependence. Brain Res Rev 2005 ; 49 : 505-528.

Dackis C., O'Brien C. Neurobiology of addiction : treatment and public policy ramifications.
Nat Neurosci 2005 ; 8 : 1431-1436.

Dajas Bailador F., Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling.
Trends Pharmacol Sci 2004 ; 25 : 317-324.

Dani J., Harris A.R. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness.
Nat Neurosci 2005 ; 8 : 1465-1470.

Everitt B., Robbins T.W. Neural systems of reinforcement for drug addiction : from actions to habits to compulsion.
Nat Neurosci 2005 ; 8 : 1481-1489.

- Heilig M., Koob G.F., Ektman R., Britton K.T. Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y : role in emotional integration.
Trends Neurosci 1994 ; 17 : 80-85.
- Heilig M., Koob G.F. A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence.
Trends Neurosci 2007 ; 30 : 399-406.
- Hyman S.E., Malenka R.C. Addiction and the brain : the neurobiology of compulsion and its persistence.
Nat Rev Neurosci 2001 ; 2 : 695-703.
- Kauer J.A., Malinka R.C. Synaptic plasticity and addiction.
Nat Rev Science 2007 ; 8 : 844-858.
- Koob G.F., Kreek M.J. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. Am J psychiatry 2007 ; 164 : 1149-1159.
- Koob G.F., Sanna P.P., Bloom F.E. Neuroscience of addiction.
Neuron 1998 ; 21 : 467-476.
- Koob G.F., Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the "dark side" of drug addiction.
Nat Neurosci 2005 ; 8 : 1442-1444.
- Kreek M.J., Nielsen D.A., Butelman E.R., La Forge K.S. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction.
Nat Neurosci 2005 ; 8 : 1450-1457.
- Laviolette S.R., van der Koog D. The neurobiology of nicotine addiction : bridging the gap from molecules to behaviour.
Nat Rev Neurosci 2004 ; 4 : 55-65.
- Nestler E.J. Molecular basis of long term plasticity underlying addiction.
Nat Rev Neurosci 2001 ; 2 : 119-128.
- Nestler E.J. Is there a common molecular pathway for addiction ?
Nat Neurosci 2005 ; 8 : 1445-1449.
- Picciotto M.R. Nicotine as a modulator of behaviour : beyond the inverted U.
Trends Pharmacol Sci 2003 ; 24 : 493-499.
- Porrino L.J., Lyons D. Orbital and medial prefrontal cortex and psychostimulant abuse : studies in animal models.
Cerebral Cortex 2000 ; 10 : 326-333.
- Robinson J.E., Berridge K.C. The neural basis of drug craving : an incentive-sensitization theory of addiction.
Brain Res Rev 1993 ; 18 : 247-291.
- Sarnyai Z., Shaham Y., Heinrichs S.C. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. Pharmacol Rev 2001 ; 53 : 209-243.
- Schoenbaum G., Shaham Y. The role of orbitofrontal cortex in drug addiction : a review of preclinical studies.
Biol Psychiatry 2008 ; 63 : 256-262.
- Schultz W. Neural coding of basic rewards terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology.
Curr Opin Neurobiol 2004 ; 14 : 139-147.
- Volkow N.D., Fowler J.S. Addiction, a disease of compulsion and drive : involvement of the orbitofrontal cortex.
Cerebral cortex 2000 ; 10 : 318-325.