

Les toxicomanies : L'identité des bases neurobiologiques et les stratégies thérapeutiques d'aide à l'abstinence.

La consommation de substances capables de modifier plus ou moins fortement les états de conscience se confond avec l'histoire de l'humanité. C'est le cas de l'opium, extrait du pavot dont on vantait les vertus calmantes dans la plus haute antiquité, du cannabis en Inde et au Moyen-Orient, ou des feuilles de coca utilisés par les habitants des hauts-plateaux d'Amérique du Sud. Peu après, l'homme a consommé des boissons alcoolisées qu'il avait appris à obtenir par fermentation de diverses substances végétales (fruits, graines, ...). Le dénominateur commun à toutes ces substances, c'est qu'elles entraînent une sensation de plaisir, d'euphorie et de desinhibition facilitant ainsi les contacts entre les individus. C'est un rituel de fête qui accompagnait et accompagne encore dans de nombreux pays la consommation de drogues. Les pratiques collectives de consommation d' "ecstasy" au cours de "rave parties" sont un exemple récent de ce type de rituel.

La consommation de substances psychoactives peut répondre à des objectifs extrêmement divers : tentative d'échapper au quotidien jugé comme insupportable ou inversement, tentative de surmonter une inadaptation psychologique à la communication ou d'apaiser une souffrance psychique, volonté de transgression des interdits par révolte ou par désir du risque, etc ... On pourrait multiplier les raisons du "recours" à la psychopharmacologie, le concept unificateur de ces consommations étant, au moins dans un premier temps, la recherche du plaisir. A ce stade, il est indispensable de distinguer l'usage qui implique un contrôle de la consommation du produit et entraîne peu de modifications psychiques et les pratiques d'abus dont les attendus pathologiques restent maîtrisables, mais qui peuvent conduire à un état de dépendance. Celui-ci est caractérisé par le besoin compulsif du produit et ce, en dépit de la connaissance par le consommateur des effets néfastes qu'il aura pour sa santé et sa vie sociale.

C'est dans ces conditions, que l'on doit parler de drogue au sens où il engendre chez le toxicomane une perte de contrôle et une impression subjective de soumission insurmontable au produit. Cette dépendance ou addiction n'est pas seulement causée par la consommation d'une substance chimique puisqu'on retrouve des "toxicomanies sans produit" telles que la pratique pathologique du jeu, les conduites alimentaires telles que la boulimie ou son contraire, les conduites sexuelles aliénantes, etc ... Toutes ces addictions sont caractérisées par un comportement compulsif tout entier tourné vers la recherche du substrat de cette dépendance.

C'est pour ce prémunir contre ces risques que les substances pouvant conduire à des consommations abusives ont été classées en deux catégories : les drogues dites "dures" à usage et détention illicites (héroïne, cocaïne, cannabis, ...) par opposition à celles licites (alcool, tabac, psychostimulants ...) dont la consommation était tenue comme moins dangereuse. Comme nous le verrons, cette classification est inexacte (1). La dangerosité du tabac et de l'alcool non seulement en termes de risque individuels mais également dans le cas de l'alcool en termes de dangerosité pour autrui est bien connue.

De très nombreux travaux émanant en particulier de sociologues et de psychiatres ont tenté d'expliquer l'accroissement considérable de la consommation de drogues dans les sociétés modernes. Il n'est pas dans notre propos de nous étendre sur ce sujet. Notons cependant que, outre les problèmes de comorbidité (existence d'une affection mentale sous-jacente) rencontrés fréquemment chez les toxicomanes et dont nous reparlerons, la difficulté d'insertion dans une société entièrement tournée vers une satisfaction sociale narcissique, et la quasi impossibilité pour le plus grand nombre de s'y conformer, a amplifié chez nombre

d'individus une perte de l'estime de soi, favorisant la marginalisation, la solitude, la détresse morale et *in fine* le recours à la drogue.

Il faut ajouter que la jeunesse, traditionnellement en opposition avec les valeurs sociales du moment, a perdu nombre de ces repères moraux (altruisme, solidarité, utopisme ...). La consommation de drogues fait maintenant partie des rituels où elle cherche à retrouver son identité à défaut de trouver un sens aux modèles de sociétés que l'on lui propose.

Usage, abus et dépendance.

Contrairement à ce que l'on croit souvent, beaucoup de gens sont capables de gérer leur consommation de substances à risques d'abus, qu'elles soient licites (alcool), ou illicites (cannabis). Ceci sous-entend qu'il ne faut pas confondre l'abus et la dépendance avec la consommation récréationnelle de substances psychoactives. Il y a eu et il y aura toujours une consommation festive de drogue.

L'autre idée reçue est que les drogues sont des substances dont le mécanisme d'action est mystérieux et relève plus de la sorcellerie que de la pharmacologie. En fait, les drogues agissent exactement comme les messagers internes présents dans notre cerveau, et qui assurent le bon fonctionnement de ce dernier. Messagers endogènes ou drogues consommées se fixent sur les mêmes cibles, la différence étant que les drogues stimulent les cibles (récepteurs) de manière excessive et ubiquitaire, c'est-à-dire même là où cela n'est pas nécessaire. Prenons le cas de l'héroïne. Il s'agit en fait d'un dérivé de la morphine qui par une légère transformation chimique, a acquis la propriété de pénétrer plus rapidement dans le cerveau où elle donne à nouveau naissance à la morphine. Celle-ci stimule des récepteurs situés dans les régions de la moëlle épinière puis du cerveau où s'exerce le contrôle de la douleur mais également ceux qui produisent une sensation d'euphorie. Ces réponses sont ainsi générées par les morphines internes dénommées enképhalines, mais évidemment avec des intensités plus faibles.

Il est important de constater que la plupart des drogues, ont été utilisées et sont toujours utilisées pour certaines, à des fins thérapeutiques. La morphine est le plus puissant des analgésiques actuels. Il ne faut surtout pas interrompre son utilisation encore trop faible dans notre pays. Il faut au contraire l'accentuer car, bien prescrits, les opiacés ont un risque très faible d'entraîner une toxicomanie. Ceci démontre du reste que le risque d'une consommation abusive éventuellement suivie de dépendance, n'est pas seulement le fait du produit mais de l'état émotionnel du consommateur et de l'urgence dans laquelle il se trouve de ressentir avec la drogue un sentiment de plaisir et d'apaisement qui lui permet de surmonter ses angoisses. C'est selon C. Olivenstein la rencontre d'un produit, d'une personnalité et d'un moment socio-culturel.

Précocité de la consommation abusive et risque de dépendance.

On constate qu'un certain nombre de drogues sont consommées de plus en plus tôt, ce qui est préoccupant. En effet, plus la prise de drogue est précoce, plus la dépendance interviendra rapidement et plus la désintoxication sera difficile. Selon le baromètre "Santé-jeunesse", un tiers des lycéens consomme du cannabis, et ce chiffre reste constant. La consommation de cocaïne est en augmentation, l'héroïne, en revanche, est en baisse. L'ecstasy et tous les psychostimulants sont en hausse. La consommation d'alcool chez les jeunes augmente de manière assez importante, 21% sont des consommateurs réguliers, de même que celle du

tabac en particulier chez les jeunes filles (2). Par ailleurs, la polyconsommation est devenue courante (alcool + cannabis, psychostimulants + alcool, etc ...).

Le dénominateur commun à toutes les drogues, c'est qu'elles sont capables d'engendrer une sensation de plaisir par un mécanisme moléculaire désormais bien connu. Il ne faut pas confondre la consommation récréationnelle, festive, c'est à dire celle que nous pratiquons couramment avec le vin par exemple et qui consiste à boire un verre ou deux, et l'abus. Celui-ci modifie notre comportement qui peut devenir dangereux dans la conduite d'un véhicule par exemple. Enfin, l'abus peut conduire à la dépendance chez certaines personnes vulnérables pour des raisons génétiques ou très réceptives au stress émotionnels, voire même atteintes de troubles psychologiques plus ou moins importants sans toujours en être conscient ou vouloir l'admettre. La dépendance est un besoin compulsif de consommation d'une drogue et ceci en dépit des conséquences néfastes pour sa santé, sa vie affective, sociale, etc ... dont est parfaitement conscient le consommateur. Toute sa vie est alors centrée vers la recherche du produit addictif pour retrouver le plaisir éprouvé précédemment. Cette recherche du plaisir "chimique" peut être générée par une anhédonie, un sentiment d'anxiété, de tension intérieure. Pourquoi existe-t-il un système de récompense, un système de plaisir ? Parce qu'il possède évidemment une fonction vitale essentielle au maintien de l'espèce. Ainsi, la reproduction sexuée est associée à la libération des enképhalines, ces morphines cérébrales qui engendrent le plaisir par l'intermédiaire de la libération de dopamine (Fig. 1). La recherche de nourriture et la défense contre les prédateurs font également sécréter des enképhalines. Il existe donc une sorte d'équilibre permanent entre les systèmes de récompense qui de la sédation à l'euphorie mènent à la perte d'attention. Dans ce dernier cas, ces contre-systèmes se mettent alors en action et augmentent la vigilance pour conduire à l'anxiété si leur recrutement devient trop fort.

C'est le principe des "processus opposants" représenté très schématiquement par deux systèmes endogènes, comprenant des peptides opioïdes hédoniques et des peptides anxiogéniques, tels que la cholécystokinine et la dynorphine (Fig. 1). La substance qui engendre réellement une sensation de plaisir, c'est la dopamine dont l'action au moins au niveau du système de récompense (plaisir) est contrôlée par ces différents peptides. Les opioïdes endogènes jouent donc un rôle considérable dans la manière dont nous nous adaptons aux circonstances extérieures.

Deux expériences au moins ont permis de le démontrer formellement. En 1996, grâce à des manipulations génétiques, une lignée de souris ne possédant plus le gène codant pour les peptides opioïdes endogènes ont été produites (4). Ces souris n'ont donc plus d'enképhalines dans leur cerveau.

Lorsque l'on place une souris normale sur une plaque chauffée à 50°C, elle saute au bout d'un certain temps (90 secondes) parce qu'elle ressent la douleur causée par la chaleur excessive, comme lorsque nous courons pieds nus dans le sable brûlant, pour chercher un coin d'ombre. La souris qui n'a plus ses opioïdes endogènes, ressent la douleur plus rapidement et saute plus tôt. Une autre série d'expériences permet de tester l'anxiété d'un animal lorsqu'il est placé dans une enceinte circulaire dont une partie est couverte pour former un tunnel, et l'autre partie est ouverte. En général, la souris se réfugie plus souvent dans la partie fermée parce qu'elle est naturellement un peu anxieuse. On constate que ce comportement est amplifié chez la souris ne possédant plus d'enképhalines. De plus, lorsqu'un congénère est placé dans la cage d'une de ces souris, elle l'agresse immédiatement. On peut raisonnablement penser que ce comportement violent est dû à l'absence du système de récompense contrôlée par les

enképhalines. Cela rejoint la notion de tension intérieure, souvent décrite par les toxicomanes comme une des raisons de la consommation de drogue dans le but de la faire céder.

Une autre expérience qui montre l'importance des morphines internes est liée à leur mécanisme d'action. Les enképhalines sont des petits peptides, formés de 5 acides aminés. Ils ont un temps de vie limité après leur libération du neurone qui les a fabriqués. En effet, deux enzymes les coupent en fragments inactifs, incapables de stimuler leurs cibles (récepteurs) (Fig. 1). On a pu synthétiser des substances (inhibiteurs) capables de bloquer l'action de ces enzymes (revue dans 5). Ces molécules protègent les enképhalines et augmentent donc leur concentration dans le cerveau et la moëlle épinière. Comme on l'espérait, elles possèdent une forte action analgésique et un effet antidépresseur mais ne sont pas capables de générer de dépendance simplement parcequ'à la différence de la morphine qui active toutes les cibles cérébrales que ce soit nécessaire ou pas... les inhibiteurs n'agissent que là où les neurones sécrètent des enképhalines. Ainsi la douleur entraîne une sécrétion d'enképhalines dans la moëlle et les régions cérébrales impliquées dans le contrôle de l'influx douloureux, alors que dans d'autres circonstances (stress, agressions extérieures), ce sont d'autres régions, par exemple le système hédonique ou la sécrétion d'enképhalines est exigée.

On pense de plus en plus qu'un déséquilibre entre les systèmes opposants favoriserait le recours à la drogue (revues dans 1, 3).

Organisation anatomique et fonctionnelle du système hédonique.

Du point de vue anatomique le système hédonique est systématiquement divisé en deux régions. La dopamine est sécrétée dans une structure particulière qui s'appelle le noyau accumbens (N. Acc.), à partir de neurones situés dans l'aire tegmentale ventrale (AVT) (Fig. 2). L'implantation d'une électrode sur le trajet de cette voie hédonique, permet à l'animal de l'activer par un système de levier par exemple. On constate alors que le nombre d'appuis devient rapidement considérable à cause de la sensation de plaisir ressentie à chaque stimulation et l'animal finit par se désintéresser de toutes les autres fonctions vitales y compris la prise de nourriture (6). Ceci s'explique sans doute par l'intensité de la sensation de plaisir que l'héroïnomane, par exemple, décrit lors du rush comme une sensation orgasmique.

Il existe plusieurs modèles animaux permettant d'étudier les phénomènes de dépendance aux drogues. Ils sont assez prédictifs de ce qui se passe chez l'homme. Des tests permettent ainsi de savoir si une substance est capable ou non de générer une dépendance (Fig. 3). Dans une de ces techniques, le rat est relié par un cathéter flexible à un réservoir qui lui délivre chaque fois qu'il appuie sur un levier, une dose de produit. Si c'est de l'eau, il appuiera une fois ou deux, puis il s'arrêtera parce que cela ne lui fait aucun effet. Si c'est une drogue, héroïne par exemple, il n'arrêtera pas de s'autoadministrer la substance.

Un autre test est celui de la préférence de place qui consiste à placer un animal dans une boîte avec deux compartiments de même taille mais reconnaissable visuellement et tactilement. Le rat explore librement cet espace durant deux jours (habituation). Au bout du troisième jour, on sépare les compartiments par une barrière et une drogue ou du sérum physiologique lui sont administrés alternativement dans un compartiment précis. Le 11^{ème} jour, la barrière est enlevée. Si la substance injectée est une substance à "risques d'abus", le rat va revenir beaucoup plus souvent dans le compartiment où il a reçu celle-ci. La substance se révèle donc posséder des propriétés risquant d'entraîner une dépendance. Ces tests sont désormais obligatoirement utilisés avant d'introduire un nouveau médicament en pharmacie.

La méthode de microdialyse a permis d'unifier le mécanisme d'action de toutes les drogues. Une petite sonde, extrêmement fine est implantée dans une région bien particulière du cerveau de rat. Cette petite sonde est reliée à un système de pompe, permettant en permanence de mesurer la quantité de substance produite (dopamine, enképhalines par exemple) dans le volume restreint où elle est implantée. On constate que ce qui caractérise toutes les drogues licites ou non, c'est qu'elles activent ce système de récompense, et donc déclenchent une libération de dopamine dans le noyau accumbens. Ceci a pu être vérifié par microdialyse pour l'héroïne (Fig. 4). C'est également vrai pour le THC, la substance active qui se trouve dans le cannabis, pour la nicotine et bien sûr pour la cocaïne et l'alcool (revue dans 7). La dopamine elle-même est autoadministrée par le rat lorsqu'elle est "délivrée" dans le N. Acc. (8).

Une autre preuve de l'importance de la dopamine dans la prise d'une drogue potentielle (alcool dans le cas présent) est la comparaison du comportement de trois lignées de souris, C57, CB1 et BALB. Les souris consommant le plus facilement de l'alcool (C57) sont celles qui possèdent la quantité la plus faible de dopamine dans leur noyau accumbens (9). Elles compensent cela par une consommation d'alcool qui va libérer la dopamine dans cette région. Si on administre à la souris C57, un médicament, la L-dopa précurseur de la dopamine et utilisé dans la maladie de Parkinson où il y a une destruction des neurones dopaminergiques, elles diminuent leur consommation d'alcool. En effet, en leur donnant la dopamine dont elles manquaient, elles ont été ramenées au même niveau que les souris des deux autres lignées.

Quels sont les mécanismes par lesquels les drogues stimulent la libération de dopamine ? Ils sont de deux sortes et dépendent du site où agissent les drogues. Dans le cas des psychostimulants (cocaïne, amphétamine, ecstasy et médicaments contenant ce type de substances, etc ...), ces produits bloquent un système régulateur de la concentration de DA dans la synapse dopaminergique (au niveau du N. Acc., Fig. 2). Il s'agit d'un système de recapture de la DA sécrétée. Son blocage conduit donc à une augmentation de la DA hédonique.

C'est au niveau de l'AVT (Fig. 2) qu'agissent principalement toutes les autres drogues. Ainsi, les opioïdes (morphine, enképhalines) agissent de manière indirecte en activant un récepteur, dénommé mu et situé sur un neurone gabaergique libérant une substance, le GABA, qui freine en permanence l'activité du neurone dopaminergique. Les opioïdes vont lever ce freinage et faisant sécréter de la dopamine, vont donner la sensation de plaisir. L'alcool agit aussi à ce niveau là, ainsi que directement sur le neurone DA comme le fait la nicotine qui agit sur le récepteur cholinergique (10). Afin d'explorer la justesse de ces hypothèses nous avons réalisé des expériences en utilisant des souris ne possédant plus le gène codant pour le récepteur opioïde mu, or dans toutes les expériences réalisées, on constate que la morphine ne donne plus d'effet de récompense (11). Ceci est du reste en accord avec le fait que lorsqu'on bloque le récepteur mu (avec la naloxone par exemple) chez l'héroïnoman, on génère un sevrage brutal chez l'héroïnoman qui montre bien que les récepteurs opioïdes internes (mu en particulier) sont essentiels à la dépendance. Nous avons renouvelé cette expérience avec le récepteur D2 dont le rôle au niveau de l'ATV (Fig. 5) est de régler l'activité du neurone mésolimbique de la voie hédonique. Là encore des souris génétiquement modifiées et ne possédant plus de récepteur D2, ne présentent plus de préférence pour le compartiment apparié avec la morphine (12) ni d'appétence pour l'alcool (13).

Vulnérabilité aux processus addictifs.

On pense de plus en plus que la vulnérabilité à la prise de drogue est liée à un dysfonctionnement de cette voie hédonique. On rencontre en effet très souvent une comorbidité dans la vulnérabilité aux drogues. Très souvent les personnes qui se droguent ont des problèmes psychologiques, voire psychiatriques, des états anxieux et très fréquemment des états dépressifs. Tout ceci les entraîne à chercher dans la consommation de drogue une sorte d'auto-médication. C'est pour cette raison qu'il est très difficile de détacher une personne "accro" à une drogue très fortement addictive (héroïne, cocaïne, alcool) sans qu'il y ait un accompagnement psychothérapeutique. Ainsi, dans le cas de l'héroïne, un simple traitement de substitution avec la méthadone, par exemple, ou la buprénorphine, n'est pas capable, seul, de conduire à l'abstinence. Il y a alors 80 à 85% d'échec. Au contraire, avec une assistance psychothérapeutique, beaucoup d'héroïnomanes arrivent à sortir de leur toxicomanie, c'est la raison pour laquelle il faut accroître les centres médicalisés de distribution de méthadone. En France, comme dans beaucoup d'autres pays, ce sont les associations d'anciens drogués, souvent épaulés par un psychiatre qui obtiennent les résultats les plus remarquables car ils entourent la personne en dépendance et en demande de réhabilitation personnelle ... Il faut lui faire retrouver sa dignité et sa propre estime. On ne dira jamais assez le mérite de ces associations.

La perte de l'estime de soi et le recours à la "drogue oubli" provient souvent de facteurs émotionnels et environnementaux très perturbants subis lors de la prime enfance. Les psychiatres connaissent bien les risques d'une incohérence émotionnelle chez l'enfant. Quand sa personnalité se construit et son cerveau mémorise, il y a un certain nombre d'images qui sont stockées définitivement. L'enfant peut associer une image de bonheur avec la plénitude et le caractère détendu de l'atmosphère où ses proches le regarde en souriant. Le lendemain, s'il se retrouve exactement dans les mêmes circonstances, mais que l'atmosphère ambiante est soudainement devenue tendue, voire agressive, il ne comprend pas pourquoi - il y a dissociation entre deux situations prévues identiques. Un traumatisme s'installe et on sait qu'il y a une vulnérabilité beaucoup plus grande à la consommation de drogue chez les enfants qui se sont trouvés souvent confrontés à ces incohérences émotionnelles. Ceci est encore plus vrai chez les enfants qui ont subi des actes violents. On a constaté que l'inceste ou le viol chez les enfants produit dix fois plus de risques de consommation de drogue à l'âge adulte. La construction de la personnalité joue donc un rôle très important dans la vulnérabilité à la prise de drogue. C'est le caractère acquis de celle-ci. Comme le dit D. Lecourt : *"Tout individu voit s'inscrire dans la structure même de son cerveau par stabilisation de réseaux neuronaux particuliers, l'histoire singulière qui est la sienne affective, sociale et culturelle"*.

Il existe aussi des facteurs génétiques donc innés, dans la vulnérabilité. Pendant très longtemps ils ont été peu étudiés, voire niés, pourtant ils existent. Les praticiens spécialistes de l'alcoolisme savent qu'il existe des familles à risque de consommation abusive d'alcool. Les analyses génétiques ont montré qu'un certain nombre de modifications génétiques étaient effectivement présents dans des familles d'alcooliques (1).

De même, dans le cas de vrais jumeaux, on constate une consommation de cocaïne dans 54% des cas même lorsqu'ils se trouvent dans des environnements socioculturels différents (14). Dans le cas des faux jumeaux, les chiffres sont beaucoup plus faibles.

Bien entendu, le risque toxicomane est évidemment polygénique (plusieurs gènes concernés) mais l'acquis est au moins aussi important (voir ci-dessus). Dans tous les cas, le recours permanent à la drogue refléterait donc une difficulté voire une impossibilité à mettre en œuvre une conduite ajustée aux situations rencontrées conflictuelles ou non. Ceci

entraînerait une dévalorisation, une adonie permanente, temporairement surmontée par la consommation de drogue.

Il est également intéressant d'observer que ce sont les rats les plus actifs, les plus audacieux" qui montrent la plus grande propension à s'autoadministrer des drogues (15). On retrouve cette relation chez l'homme puisque ce sont les personnalités les plus attirées par les risques de tous ordres qui sont les plus vulnérables à la prise de drogues. On sait que chaque action "motivante" conduit à une libération de DA dans le N. Acc., qui lui-même, sorte de plaque tournante, va transformer cette motivation en action. On peut alors se demander qce qui se passe dans la voie hédonique des amateurs de l'extrême qui descendent un torrent en crue à la nage ! Ou sautent d'un pont retenu par un élastique ! Ce qui est certain c'est que tous prétendent qu'au travers de ces pratiques, ils se sentent vivre et qu'ils y prennent un plaisir considérable. Ont-ils déjà leur système DA sensibilisé ?

Sensibilisation - Mémorisation de l'effet des drogues et rechutes.

Un des phénomènes les plus curieux et les plus difficiles à comprendre dans la toxicomanie, c'est le fait que lorsqu'un individu a pris une substance, il ne peut s'en défaire lorsqu'il en est devenu dépendant. Pourquoi ? Il y a le fait que l'abandon de la substance crée un effet de stress, le sevrage, qui peut être très douloureux en particulier chez l'alcoolique et l'héroïnomanie. Cependant, le sevrage d'autres substances (tabac, psychostimulants, cannabis) n'est pas aussi dramatique et pourtant l'abstinence du tabagisme par exemple est très difficile. La théorie de la dépendance liée aux difficultés du sevrage, dite "renforcement négatif" se voit donc mise en défaut et on s'oriente plutôt vers la théorie du "renforcement positif", qu'on lie à l'extrême difficulté de se détacher d'une drogue qui donne une sensation de plaisir intense (16, 17). Ceci sous-entend qu'il y aurait un accroissement de cette sensation par consommations successives. Une expérience va dans ce sens. Ainsi, l'équipe du Pr. Schultz a implanté une électrode dans la voie hédonique du singe et a observé le fonctionnement de la voie dopaminergique hédonique (18). Lorsque le singe ouvre une porte derrière laquelle se trouve de la nourriture, l'animal voit la nourriture, il s'en approche et immédiatement une sorte de "réflexe Pavlovien neurologique" active son système dopaminergique. On habitue le singe à l'exercice et au bout d'un certain temps, avant même d'ouvrir la porte et voir la nourriture, il commence à déclencher son système dopaminergique. Il a donc anticipé le plaisir qu'allait lui procurer la prise alimentaire. Dans le cas de la drogue, on peut imaginer que replacé dans des circonstances où il a consommé la drogue, l'anticipation de l'effet hédonique que celle-ci est censée lui fournir est tellement intense qu'elle devient insupportable, douloureuse, le conduisant à rechercher par tous les moyens la drogue (craving).

La notion d'hypersensibilité des systèmes neuronaux, dopaminergique en particulier, a pu être démontrée. Ainsi, des rats sont traités à la morphine de manière chronique puis le traitement est arrêté et repris après quelque temps. On mesure l'activité locomotrice de l'animal (nombre d'allées et venues dans la cage) qui sont augmentées par la dopamine dont la sécrétion dans le N. Acc., est favorisée par la morphine (7, 19). La même dose est donnée à chaque expérience et pourtant l'activité locomotrice augmente à chaque administration alors qu'on s'attendrait à une réponse identique. Cela signifie qu'il y a eu une hypersensibilisation du système, ce qui contribue évidemment à la dépendance et à la recherche compulsive du produit.

Actuellement, dans le monde, de nombreuses équipes travaillent pour tenter d'expliquer biochimiquement pourquoi il y a un effet de rémanence aussi grand lors de la prise de certaines drogues. C'est en effet, ce souvenir hédonique intense emmagasiné dans le cerveau,

qui engendre la rechute. A l'intérieur des neurones et des réseaux de neurones, il y a probablement des processus biochimiques qui sont très longs à disparaître et entretiennent la dépendance psychique. Les hypothèses souvent avancées pour expliquer ces phénomènes est que la stimulation chronique des voies hédoniques modifierait les équilibres entre des protéines dont les actions sur l'expression des gènes est conditionnée par leur phosphorylation. Nous avons fait avec F. Noble, l'hypothèse que la quantité et la diversité de ces protéines phosphorylées, dépasse la capacité des enzymes "déphosphorylantes" (phosphatases) à rétablir l'équilibre pré-existant (3). Il est également possible que les effets de mémorisation implique les systèmes opposants (20). Ainsi, on peut montrer que l'activation par les opioïdes endogènes du système hédonique au niveau du N. Acc. déclenche la libération de cholécystokinine dans l'hippocampe, une structure bien connue pour son rôle dans la mémoire (21). La vulnérabilité vis à vis des risques addictifs pourrait alors dépendre de deux paramètres non-indépendants : i) une rétention mnésique exacerbée ; ii) une surévaluation de la sensation hédonique générée par le produit. Reste à examiner les causes neurobiologiques de ces différences. L'utilisation des techniques nouvelles issues de la génomique (puces) devrait nous aider dans cette tâche.

La dangerosité des drogues.

Le Secrétariat d'Etat à la Santé avait souhaité que soit étudié le problème de la dangerosité des drogues, en y incluant ces drogues licites et illicites, ce qui était logique au vu des résultats récents présentés ci-dessus.

Cette étude comparative (1), était probablement la première du genre à associer des neurobiologistes, des psychiatres et de nombreux cliniciens spécialistes de la toxicomanie. Des critères très précis ont été utilisés pour comparer les effets de la substance X par rapport à la substance Y, puis Z par rapport à Y, etc ... ainsi ont été analysés les modifications des constantes biologiques, les divers effets pharmacologiques, les neurotoxicités, la toxicité générale, la dangerosité interindividuelle, etc ... La conclusion a été qu'aucune des substances à risque d'abus n'est complètement dépourvue de danger, toutes sont hédoniques, toutes activent le système de plaisir, et bien entendu, toutes sont susceptibles d'entraîner des effets, plus ou moins accentués, de dépendance physique et psychique. Il y a cependant des différences importantes entre les substances à risques d'abus.

Contrairement à ce que l'on croit, la neurotoxicité est faible dans le cas de l'héroïne. Il existe en effet des personnes qui ont été traitées durant 30 ans aux USA avec la méthadone, un substitut de la morphine et on n'a pas rapporté de dégénérescence neuronale post-mortem dans leur cerveau. La dangerosité sociale est très forte pour l'héroïne, mais elle est également forte pour l'alcool. Elle est très forte dans le cas de l'héroïne non pas parce que l'héroïnomanie est dangereux par lui-même, mais parce que la recherche compulsive de son produit va l'amener à des rixes, des vols, voire des meurtres pour se procurer l'argent nécessaire à l'achat de la drogue. Dans le cas de l'alcool, la dangerosité est due au produit très fortement désinhibiteur et de ce fait, capable de révéler en cas d'ivresse, des tendances agressives (il a le vin mauvais) ou dépressive (il a le vin triste) qui dans le premier cas, finit par produire un comportement violent souvent rapporté.

Le MDMA ou ecstasy est de plus en plus consommé, en particulier dans les "rave parties". Il est souvent associé à l'alcool ou à des hallucinogènes, ce qui augmente les risques. Le MDMA se lie préférentiellement au transporteur de la sérotonine, mais également à celui de la DA. De ce fait, il détruit par des réactions chimiques, le neurone sur lequel il s'est fixé. Il n'est donc pas impossible qu'il se produise à long terme des désordres neurodégénératifs, dus

à des pertes neuronales irréversibles (23). L'analyse de cohortes de patients qui ont consommés durant plusieurs années du MDMA et l'examen de leur cerveau en neuroimagerie à l'aide de marqueurs devraient permettre de visualiser les désordres causés par la drogue. Le danger le plus inquiétant vient certainement d'une entrée massive de composés chimiques simples, facilement synthétisés, ce qui ne facilite pas le repérage des officines clandestines où elles sont fabriquées. Ce sont surtout pour l'instant des dérivés des amphétamines. On peut craindre que ceci s'étende à des médicaments repérés pour leur propriétés psychoactives et qui seront chimiquement modifiés comme c'est le cas avec les amphétamines.

La cocaïne est également un psychostimulant dont la très grande dangerosité vient du fait qu'elle peut être absorbée sous forme base (crack) par voie pulmonaire ce qui favorise son entrée massive dans le cerveau où elle cause des désordres graves. La cocaïne a de plus une forte toxicité périphérique, cardiaque en particulier.

En France, il y a environ 2 millions de personnes dépendantes de l'alcool (24). La neurotoxicité de l'alcool est bien connue et les risques hépatiques et cardiovasculaires générées par cette substance consommée de manière abusive sont la cause la plus importante des décès (50.000/an dûs à cette substance). Bien entendu, le vin ou toutes les boissons alcoolisées deviennent des drogues lorsqu'elles sont consommées de manière abusive. Qui peut prétendre le contraire ? Ceci n'empêche nullement de consommer modérément du vin ou d'autres boissons alcoolisées savoureuses et donc les propriétés amphipathiques sont bien connues. Mais inversement, il est dangereux de diffuser des messages, tendant à minimiser ce que l'ivresse peut amener comme drames pour la personne et son entourage.

Le cannabis est en permanence le sujet de débats contradictoires et d'articles de presse fracassants. C'est bien évidemment une substance psychoactive susceptible d'engendrer une sensation de détente et de plaisir sinon elle ne serait pas consommée en quantités aussi importantes. Plusieurs articles, rapports, etc ... ont décrits en détail les propriétés du cannabis (1) dont certaines sont du reste potentiellement intéressantes en thérapeutique (anti-emétique, stimulant de l'appétit, analgésique, etc ...). De nombreuses sociétés pharmaceutiques s'intéressent à ces applications. Les risques de dépendance physique et psychique existent mais ils sont sans commune mesure avec ceux produits par l'héroïne, la cocaïne, l'alcool, etc ... Ceci ne veut pas dire que le cannabis est sans danger. Ainsi, sur des sujets prédisposés, la première consommation de cannabis surdosés (on trouve des cannabis contenant plus de 20-25% de THC !) peut conduire à des épisodes dépressifs aigus ou des crises d'anxiété. On voit donc que le THC n'est pas une substance neutre mais il n'est pas non plus aussi dangereux que la cocaïne, l'alcool, les psychostimulants ...

La dérive du cannabis aux drogues dites dures (héroïne par exemple) est beaucoup plus le fait de la promiscuité de "dealers" qui proposent désormais une véritable panoplie de drogues de toute nature, que des relations entre systèmes opioïde et cannabinoïde.

Le récepteur CB1 est le récepteur aux cannabinoïdes. Des souris qui ne possèdent pas ce récepteur semblent plus vulnérables à l'auto-administration de morphine (25). Par ailleurs, le cannabis diminue l'attention et ceci a été bien démontré grâce aux souris dépourvues de ce récepteur (25).

Pharmacothérapie des dépendances.

Longtemps considérée comme inutile par les spécialistes du traitement des toxicomanes, l'assistance thérapeutique pour aider les personnes dépendants d'une drogue à parvenir à

l'abstinence est désormais de plus en plus souvent utilisée. Ceci tient aux résultats obtenus avec la substitution de l'héroïne par la méthadone ou la buprénorphine qui sont tous deux des opioïdes comme l'héroïne mais qui pour des raisons d'accès plus limité au cerveau ou d'activation moins puissante des cibles de la drogue, permettent une sortie lente mais moins difficile de la dépendance. Ajoutons que l'administration des deux substances évitent, sauf détournement pour la buprénorphine, la voie injectable diminuant ainsi les risques de transmission d'infections graves diverses, virales (SIDA, hépatite C) ou bactériennes.

L'industrie pharmaceutique s'intéresse de plus en plus à des traitements capables de faciliter l'abstinence chez les personnes tabagiques ou alcooliques. Dans tous les cas, seule l'association de la médication chimique et de divers traitements psychothérapeutiques donnent des résultats réellement positifs.

Le véritable enjeu serait de découvrir le moyen de faire cesser la recherche compulsive des drogues et plus encore le rémanence de leurs effets. Quelques progrès ont été enregistrés sur des modèles animaux avec une substance qui maintien un taux moyen de dopamine dans le N. Acc. (26) ou avec des substances protégeant les enképhalines endogènes de leur inactivation enzymatique (27). Il reste à démontrer que ceci est transposable chez l'homme.

Une autre approche intéressante mais dont les applications semblent plus limitées est d'utiliser des anticorps dirigés contre la substance addictive (héroïne, cocaïne, etc ...). La fixation des drogues sur les grosses molécules d'anticorps les empêche de pénétrer dans le cerveau (Fig. 6). Elles sont piégées. On peut du reste sophistication le système en utilisant des anticorps qui, après avoir fixé la drogue, le détruit (anticorps catalytiques). Ces thérapies putatives ont plus un avenir en cas d'overdoses ou dans le domaine préventif. Des essais cliniques sont en cours.

Conclusion.

En Juin 1998, le gouvernement a décidé d'étendre les missions de la MILDT "Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie" à la prise en compte des effets, à tous les niveaux, de la consommation des drogues licites (tabac, alcool). On ne peut que se féliciter de cette décision. Souhaitons que les nombreuses recommandations qui ont été faites dans les divers rapports traitant de ces problèmes (1, 24) soient suivies d'effets. Il y a beaucoup à faire dans ce domaine et encore beaucoup de baronnies institutionnelles ou scientifiques (à chacun son toxicomane !) à briser pour qu'une approche transversale du problème de la toxicomanie voit le jour.

Un tabou a disparu, les Français ont parfaitement compris qu'associer drogues licites et illicites ne consistait pas à condamner aveuglément la consommation de ces substances, y compris, bien entendu, le vin si cher à notre pays. On peut espérer qu'après avoir accepté de briser ce tabou, ils entendront les messages de prévention qui leur sont divulgués en se souvenant qu'au respect des principes de liberté et de solidarité, c'est-à-dire d'ouverture aux autres auxquels nous tenons tant, il est bon d'y associer le principe cher à J.P. Sartre de responsabilité individuelle.

Remerciements.

Je tiens à remercier chaleureusement Christine DUPUIS pour l'aide très précieuse qu'elle m'a apportée durant la préparation de ce manuscrit.

Références

- Roques B.P. "La Dangérosité des Drogues" - Rapport au Secrétariat d'Etat à la Santé, Editions Odile Jacob 1999.
- Drogues et Toxicomanies, Indicateurs et Tendances - Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, OFDT, Edition 1999.
- Roques B.P., Noble F. Association of enkephalin catabolism inhibitors and CCK-B antagonists : A potential use in the management of pain and opioid addiction. *Neurochem. Res.* 21, 1395-1409, 1996.
- König M., Zimmer A.M., Steiner H., Holmes P.V., Crawley J.N., Brownstein M.J., Zimmer A. Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. *Nature* 383, 535-538, 1996.
- Roques B.P., Noble F., Daugé V., Fournié-Zaluski M.C., Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11. Structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 45, 87-146, 1993.
- Olds J. Self stimulation of the brain. *Science* 127, 315-324, 1958.
- Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur. J. Pharmacol.* 375, 13-30, 1999.
- Dworkin S.I., Goeders N.E., Smith J.E. The reinforcing and rate effects of intracranial dopamine administration. In *problems of Drug Dependence* (Harris L.S., ed.) NIDA Res. Monograph., 242-248, 1986.
- George S.R., Fan T., Ng G.Y., Jung S.Y., O'Dowd B.F., Naranjo C.A. Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption : Reversal by increasing synaptic dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 273, 373-379, 1995.
- Picciotto M.R., Zoli M., Rimondini R., Léna C., Marubio L.M., Pich E.M., Fuxe K., Changeux J.P. Acetylcholine receptors containing the $\beta 2$ subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 391, 173-177, 1998.
- Matthes H.W.D., Maldonado R., Semonin F., Valverde O., Slowe S., Kitchen I., Befort K., Dierich A., Le Meur M., Dollé P., Tzavara E., Hanoune J., Roques B.P., Kieffer B.L. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid receptor gene. *Nature* 383, 819-823, 1996.
- Maldonado R., Saiardi A., Valverde O., Samad T.A., Roques B.P., Borrelli E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 388, 586-589, 1997.
- Phillips T.J., Brown K.J., Burkhardt-Kasch S., Wenger C.D., Kelly M.A., Rubinstein M., Grandy D.K., Low M.J. Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature Neurosci.* 7, 610-615, 1998.
- Kendler K., Prescott C. Cocaine use, abuse and dependence in a population based sample of female twins. *British J. Psychiatry* 55, 967-972, 1998.
- Dellu F., Piazza P.V., Mayo W., Le Moal M., Simon H. Novelty seeking in rats. Biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychopharmacology* 34, 145-154, 1996.
- Koob G.F., Le Moal M. Drug abuse : Hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278, 52-58, 1997.
- Wise R.A., Bozarth M.A. A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev.* 94, 469-492, 1987.
- Schultz W., Dayan P., Montague R. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593-1599, 1997.
- Spanagel R., Weiss F. The dopamine hypothesis of reward : past and current status. *TIPS* 22, 521-527, 1999.
- Solomon R.L. The opponent process theory of acquired motivation. *Am. Psychol.* 35, 691-712, 1980.

- Sebret A., Crété D., Léna I., Matsui T., Roques B.P., Daugé V. Rat hippocampal neurons are critically involved in physiological improvement of memory processes induced by cholecystokinin-B receptor stimulation. *J. Neurosci.* 19, 7230-7237, 1999.
- Ecstasy. Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. Expertise Collective INSERM - Paris INSERM, 1998.
- McCann U.D., Szabo Z., Scheffel U., Dannals R.E., Ricaurte G.A. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 352, 1433-1437, 1998.
- Reynaud M., Parquet P.J. Les personnes en difficulté avec l'alcool, usage nocif et dépendances : Propositions - Vanves, CFES, 1998.
- Ledent C., Valverde O., Cossu G., Petitet F., Aubert J.F., Beslot F., Böhme A., Imperato A., Pedrazzini T., Roques B.P., Vassart G., Fratta W., Parmentier M. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 283, 401-404, 1999.
- Pilla M., Perachon S., Sautel F., Garridol F., Mann A., Wermuth C.G., Schwartz J.C., Everitt B.J., Sokoloff P. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 400, 371-375, 1999.
- Ruiz-Gayo R., Fournié-Zaluski M.C., Roques B.P., Maldonado R. Similar decrease in spontaneous morphine abstinence by methadone and RB 101, an inhibitor of enkephalin catabolism. *British J. Pharmacol.* 119, 174-182, 1999.

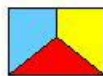
APPROCHES VACCINALES DES ADDICTIONS

Principe -

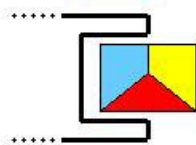
Piéger le produit, à l'aide d'anticorps, et l'empêcher de pénétrer dans le cerveau.

Ex. -

Cocaïne



Anticorps



Complexe ne peut franchir la barrière sang-cerveau.

Anticorps catalytiques

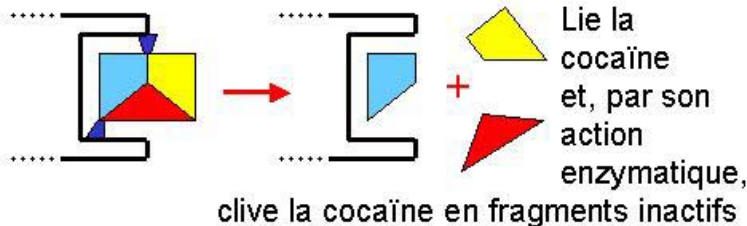


Fig. 1. Représentation schématique des peptides impliqués dans le contrôle de la voie hédonique (plaisir).

Haut - Les enképhalines, petits peptides de 5 acides aminés sont sécrétés dans notre cerveau dans différentes circonstances (douleur, stress, émotion, etc ...) et sont détruits rapidement par deux enzymes (aminopeptidase N et neutral endopeptidase (NEP)). Ils se lient exactement comme la morphine, qui elle n'existe pas naturellement dans notre corps, avec deux sites (récepteurs mu et delta) avec la même puissance (affinité) (revue dans 1).

Bas - Durant l'évolution, ces systèmes se sont stabilisés pour préserver l'espèce en associant :
i) une réponse hédonique avec les enképhalines fournissant à l'extrême (par exemple avec la consommation d'héroïne) une euphorie qui isole le consommateur dans sa recherche compulsive de drogue et des contre-systèmes (avec par exemple, la cholécystokinine) dont le rôle est de rétablir l'équilibre en augmentant la vigilance (revues dans 3 et 21). Le système hédonique est vital car il permet le maintien de l'espèce.

Les deux systèmes opposés régulent la libération de dopamine dans le *voie hédonique* mésolimbique (voir Fig. 2). C'est la dopamine qui est la molécule engendrant les sensations de mieux être.

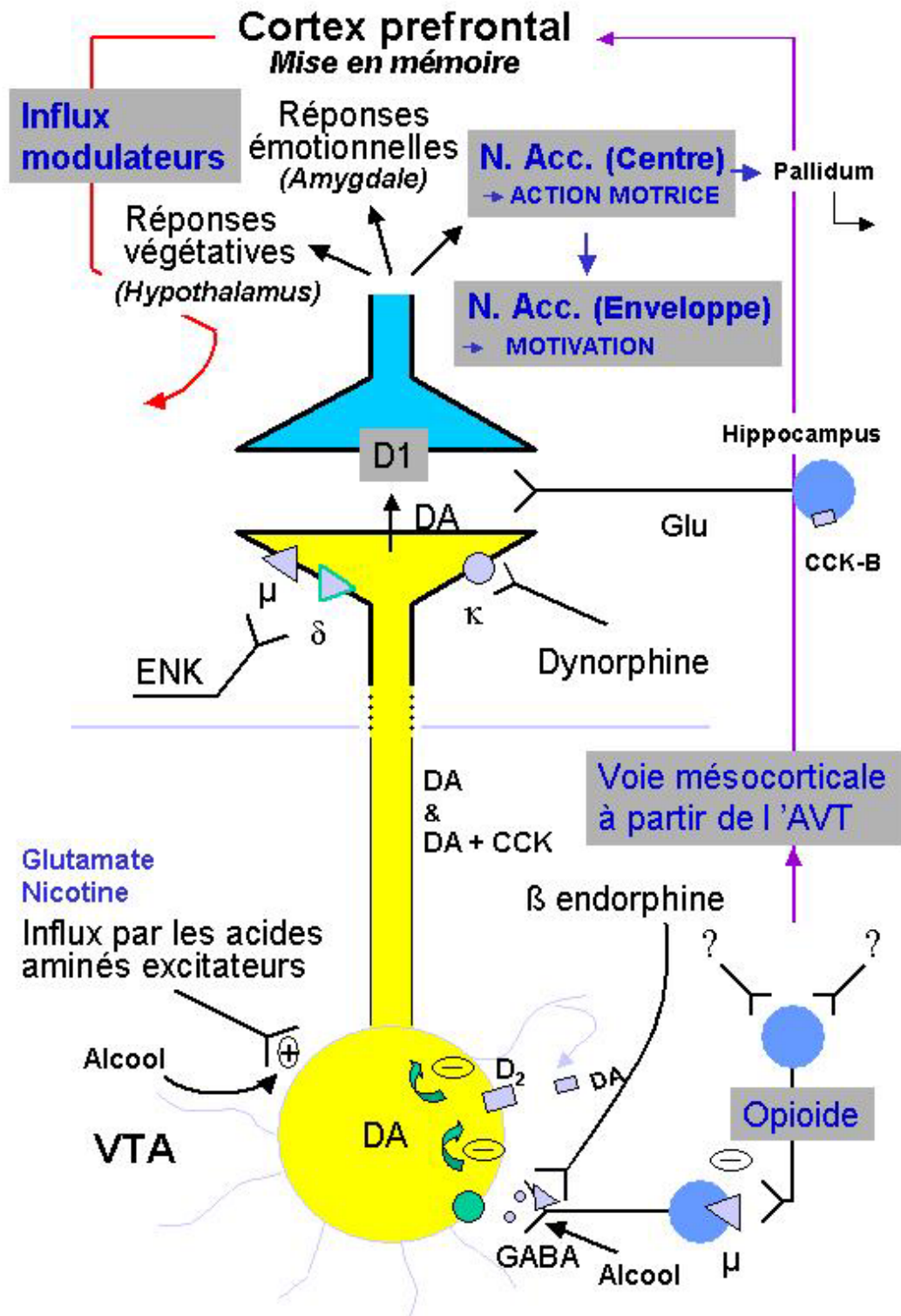


Fig. 2 Représentation très schématisée de la voie hédonique mésolimbique.

Elle est divisée en deux parties. (Bas) dans structure cérébrale intitulée aire tegmentale ventrale, (VTA) on trouve les neurones à dopamine (DA), leur axone (long prolongement

nerveux) se termine dans une partie dite en coquille (shell) du noyau accumbens (N. Acc.). C'est là que la dopamine est sécrétée par le neurone et qu'elle engendre une sensation de plaisir en activant toute une série de réseaux neuronaux. La cocaïne, les psychostimulants agissent à ce niveau en, bloquant le système de recapture de la DA libérée dans la synapse. De ce fait, l'augmentation de DA produit la sensation de plaisir.

C'est par contre au niveau du neurone (ATV) qu'agissent les opioïdes. L'alcool, la nicotine, probablement le cannabis agissent en empêchant une petite molécule, le GABA (ac. γ -aminobutyrique) d'inhiber partiellement le fonctionnement du neurone DA ou en stimulant directement ce dernier. On remarque que les systèmes opposants - cholécystokinine, dynorphine et agissent plutôt au niveau du N. Acc. Ils sont fortement impliqués dans la mémorisation de la sensation ressentie lors de la prise de drogue.

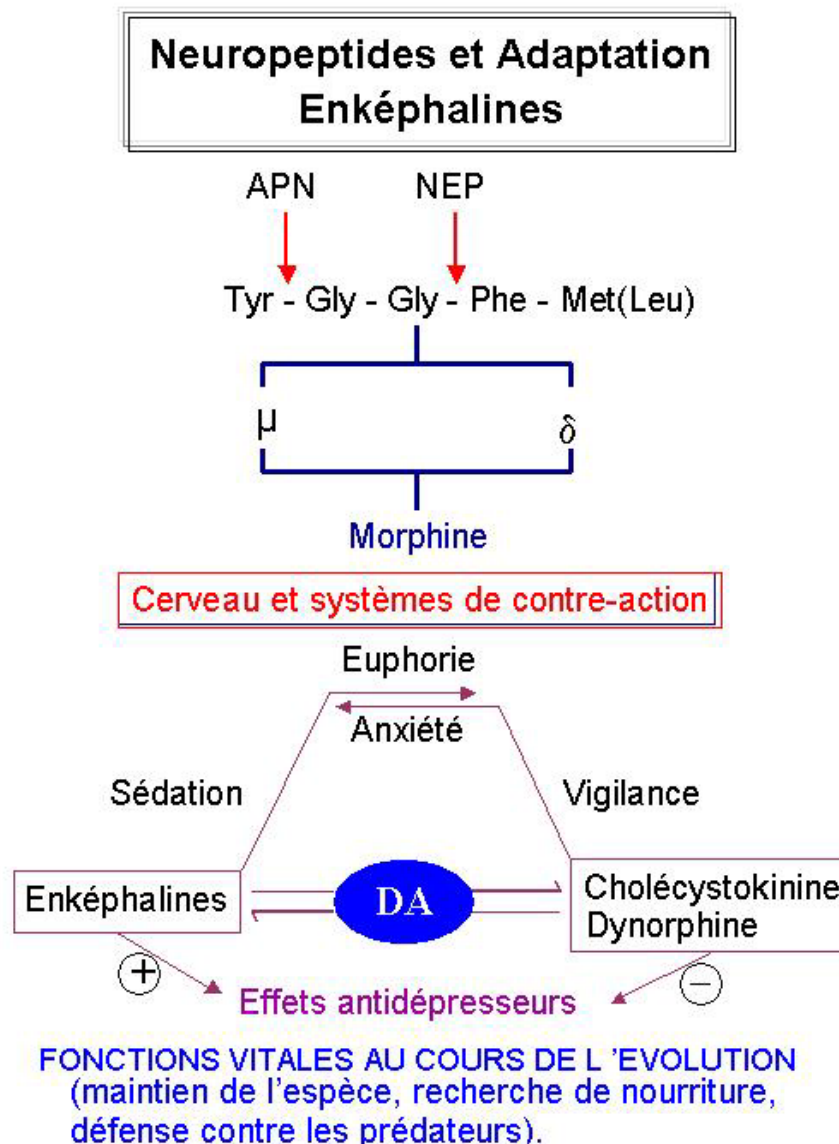
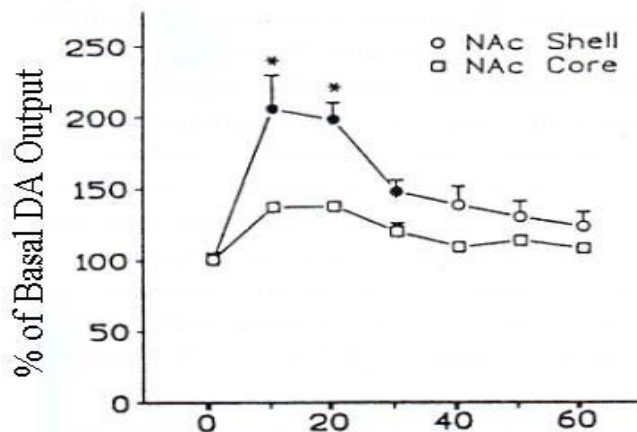


Fig. 3. Modèles animaux prédictifs pour l'étude de substances à risque de dépendance.

Autoadministration - On fixe une sonde (ici directement dans les ventricules cérébraux) et l'animal peut s'autoadministrer la drogue (si elle est susceptible de produire une sensation de plaisir en appuyant sur le levier).

Place préférence - Un rat est placé dans une cage disposant de trois compartiments aux décors différents représentés en bleu foncé, bleu clair et blanc. 1) Durant deux jours, le rat circule librement ; le 3^{ème} jour, chaque compartiment est fermé par une grille - 2) Dans le compartiment bleu foncé, on administre une drogue un jour sur deux jusqu'au 9^{ème} jour - 3) Dans le compartiment blanc, on administre un placebo (sérum physiologique) un jour sur deux jusqu'au 10^{ème} jour - 4) Le 11^{ème} jour, les trois compartiments sont libres d'accès ; le rat stationne plus longtemps dans le compartiment bleu foncé en attente de l'administration de la drogue.

Microdialyse - Une sonde de microdialyse a été implantée dans une zone précise du cerveau du rat (par exemple, noyau accumbens). L'appareil permet à l'animal de se mouvoir sans difficulté dans la cage et la sonde reliée à une minipompe permet de doser, par des méthodes très précises, le contenu du liquide qui entoure les neurones de la zone cérébrale explorée.



G. Di Chiara / Eur. J. Pharmacol. 375, 13-30, 1999

Fig. 4. Démonstration par microdialyse chez le rat de la sécrétion de dopamine (DA) dans le noyau accumbens (N. Acc.) induite par une substance addictive (cocaïne).

L'administration par voie intraveineuse de cocaïne (0.5 mg/kg) chez le rat libre de ces mouvements et implanté avec une sonde de microdialyse, permet de mesurer l'effet important d'augmentation (plus de 100%) de DA dans le N. Acc. Des résultats similaires sont obtenus avec toutes les drogues illicites et licites démontrant la relation entre activation de la voie dopaminergique mésolimbique et la sensation de plaisir - adapté de Di Chiara (7).

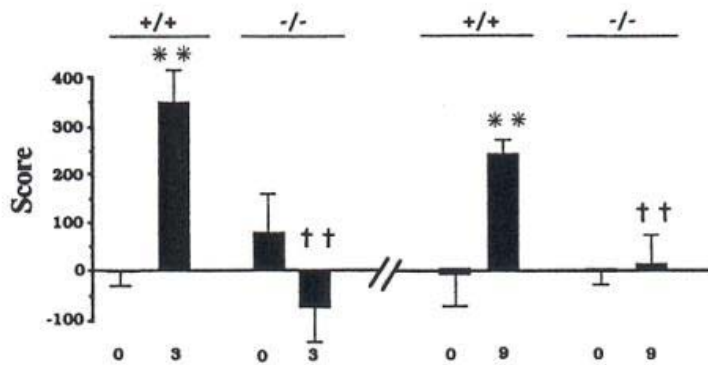


Fig. 5. Suppression de l'effet hédonique induit par la morphine chronique chez les souris génétiquement modifiées et qui ne possèdent plus de récepteur D2 à la dopamine (souris -/-).

Des souris contrôles (+/+) et sans récepteur D2 (-/-) sont étudiées par le test de préférence de place (voir Fig. 2), après traitement chronique à la morphine. Chez les contrôles, la drogue (3 ou 9 mg/kg) induit une préférence pour le compartiment où elle reçoit le produit, alors que cette préférence disparaît chez la souris (-/-). Ceci montre clairement l'importance de la voie dopaminergique.

Fig. 6. Représentation schématique de l'effet des anticorps dirigés contre des drogues telles que l'héroïne ou la cocaïne.

La liaison de drogues avec l'anticorps bloquent leur pénétration dans le cerveau et donc leur effet (voir texte). Une amélioration de la méthode consiste à utiliser des anticorps fonctionnant comme des enzymes et découpant la drogue en fragments inactifs.