

# STRESS ET ADDICTION

Milo TOUMINE   Corentin LEGER

Encadré par M. Jean Louis GUILLOU

2019-2020

# Résumé

Les études précliniques montrent depuis plusieurs dizaines d'années une corrélation positive entre stress et addiction. Ces deux phénomènes sont souvent considérés comme des maux dans notre société, notamment à cause des différents troubles qu'ils peuvent engendrer au niveau physique et psychique chez l'homme. La plupart des théories majeures sur l'addiction postulent que le stress joue un rôle clé dans l'augmentation de la consommation de drogues et dans la rechute. Plusieurs études sur les animaux et l'humain montrent que l'exposition au stress augmente la probabilité de s'auto-administrer de la drogue, et que le manque de drogue accroît le risque de connaître des épisodes anxieux ou dépressifs, directement liés au stress.

Sachant que stress et addiction sont associés, le but de ce sujet sera donc d'essayer de comprendre les mécanismes principaux les reliant. Pour ce faire, la première partie du mémoire sera dédiée aux mécanismes fondamentaux du stress, et la seconde à ceux de l'addiction (aux substances psychoactives). La dernière partie sera elle une présentation de certaines des interactions observées entre les systèmes du stress et de l'addiction.

Cependant, les systèmes impliqués dans cette association chez l'humain restent encore flous à ce jour. Une meilleure compréhension de ces phénomènes est cruciale car elle aurait un impact sur le développement des techniques de prévention et de traitement dans les domaines du stress et de l'addiction. Pour se faire une idée de l'ampleur des mécanismes encore incompris, on sait qu'une personne ayant été alcoolique par le passé possède environ 90% de chances de retomber dans le cycle de l'addiction, même après un sevrage médicamenteux.

# Abstract

Preclinical findings demonstrate since a few decades a positive correlation between stress and drug addiction. Both phenomena are often considered as woes in our society, mainly because of the several physical and mental disorders they can lead to. Most major theories about addiction agree that stress has key role to play in drug dependence and relapse. Studies on animals and humans have shown that stress exposure increases probability of drug self-administration, and that drug withdrawal may involve anxious and depressive states, directly linked to stress systems.

As we know links exist between stress and addiction, this projects aims to understand how these systems interacts. First, fundamentals mechanisms of stress and addiction have to be explained independently. Then, the final part of this memoir will present some of the ways these systems influence each other.

However, the precise connections between stress and addiction are not fully known. A better understanding of these phenomena will provide novel targets for treatment and prevention. We know that a person with a history of alcohol dependence relapses in 90% of the cases, even after a long withdrawal period of time. This figure is a good way to realize the importance of such researches.

<b>Résumé</b>	2
<b>Abstract</b>	2
<b>1. Le stress</b>	4
1.1. Introduction	4
1.2. Mécanismes fondamentaux	5
1.2.1. Un ensemble de réactions biologiques	5
1.2.2. Psychologie	7
1.3. Pathologies du stress	8
1.3.1. Stress chronique	8
1.3.2. Rôle du cortisol	9
1.3.3. Syndrome de Stress Post-Traumatique	11
<b>2. L'addiction</b>	12
2.1. Introduction	12
2.2. Le circuit de la récompense	14
2.2.1. L'Aire Tegmentale Ventrale (ATV)	15
2.2.2. Le Noyau Accumbens	16
2.2.3. Action commune des drogues sur le circuit de la récompense	17
2.3. Adaptations cérébrales suite à la consommation chronique de drogues	19
2.3.1. Au niveau du circuit de la récompense	19
2.3.2. Au niveau des régions corticales et de l'hippocampe	21
2.4. Facteurs médiateurs du développement d'une addiction	21
<b>3. Stress et addiction</b>	23
3.1. Rôle du stress dans l'installation et le maintien d'une dépendance	23
3.1.1. Le CRF	23
3.1.2. La noradrénaline	25
3.1.3. Altération de l'axe hpa et des taux de cortisol	26
3.1.4. Altération du système de la récompense	28
3.1.5. Syndrome de Stress Post-Traumatique	30
3.2. Conséquences de la consommation chronique de drogues sur les systèmes de récompense et de stress	30
<b>Discussions</b>	32
<b>Remerciements</b>	33
<b>Bibliographie</b>	34

# 1. Le stress

## 1.1. Introduction

Le stress est aujourd'hui considéré comme le mal du siècle, il est de plus en plus rare de ne pas en entendre parler quotidiennement. Selon une étude financée par l'Union européenne en 2013, les coûts associés au stress en Europe ont été estimés à plus de 600 milliards d'euros, avec plus d'un salarié sur quatre affecté. Nous savons aujourd'hui qu'une exposition à un stress récurrent peut avoir des effets néfastes pour notre santé physique et mentale. Il peut générer de nombreux troubles cognitifs qui mènent parfois à la dépression, des insomnies, des douleurs et un affaiblissement du système immunitaire.

De plus le stress a un énorme impact sur notre psychologie : une personne stressée a l'impression que son cerveau travaille contre elle. Le stress apparaît alors comme un véritable ennemi qui fonctionne en notre défaveur.

Or le stress est loin d'être un simple "ennemi" pour notre organisme. Il est intéressant de se questionner sur son utilité première au sein du corps. La plupart des théories classiques sur le stress font intervenir le "fight and flight", le combat ou la fuite. Le stress est un mécanisme qui est présent chez tous les mammifères (ce qui permet aux scientifiques de l'étudier chez les animaux pour mieux le comprendre chez l'homme), et qui a pour but d'assurer sa survie. L'activation du système de stress a lieu par exemple lorsque notre cerveau détecte un potentiel danger ou un défi. Cela présente donc un avantage évolutif considérable car l'activation du système de stress va permettre d'augmenter le rythme cardiaque et la pression sanguine dans les muscles, tout en inhibant certaines fonctions non nécessaires à la survie immédiate (digestion, libido ...), permettant de mieux réagir face à une éventuelle menace ou bien de s'adapter à une situation nouvelle. Ce mécanisme a notamment permis à nos ancêtres non sédentaires de mieux survivre dans une nature sauvage et hostile comportant de nombreux prédateurs et dangers. Mais à l'échelle de l'évolution, le changement radical de nos conditions de vie s'est fait relativement rapidement et la réaction de stress n'a pas eu assez de temps pour "s'adapter" à notre monde actuel, en découle le fait que cet outil est moins bien adapté à nos besoins.

Cependant, le stress est très loin d'être seulement mauvais pour l'homme, il est même bénéfique à petite dose car il permet entre autre de mieux nous adapter à certaines situations et peut même parfois être perçu comme agréable. Le véritable problème est que le stress peut s'installer durablement, et avoir des effets néfastes sur notre organisme.

## 1.2. Mécanismes fondamentaux

### 1.2.1. Un ensemble de réactions biologiques

La réaction de stress est entamée par un stimulus sensoriel. Prenons l'exemple d'un stresser visuel (on voit un serpent). L'information est conduite par le nerf optique dans le cortex visuel, mais également vers l'amygdale, appartenant au système dit limbique. L'information stressante est ensuite transmise vers l'hypothalamus, le tronc cérébral (en particulier le locus coeruleus) et le cortex frontal. Le locus coeruleus a des projections ascendantes vers le cortex cérébral, maintenant celui-ci en attention, et descendantes, activant le système nerveux sympathique. Son action prépare l'organisme à l'activité physique ou intellectuelle. Il est associé à l'activité de deux neurotransmetteurs: l'adrénaline et la noradrénaline. Ces deux hormones (elles agissent comme neurotransmetteurs et hormones) appartiennent au groupe des catécholamines et ont avant tout des effets physiologiques sur le corps. Dans le cadre du stress, elles préparent une réponse de fuite ou de lutte, à savoir: dilatation des bronches et des pupilles, accélération des activités cardiaque et respiratoire, augmentation de la sécrétion de sueur et de la tension artérielle, mais diminution de l'activité digestive. L'activation de ce système stimule également les glandes surrénales (au dessus des reins) dites médullaires, entraînant la libération dans le sang d'adrénaline.

*Les neurotransmetteurs et les hormones sont des messagers chimiques transmettant des informations en se fixant sur des récepteurs qui leurs sont spécifiques. Comme leur nom l'indique, les neurotransmetteurs agissent au niveau des neurones, et les hormones au niveau des cellules (d'un organe par exemple).*

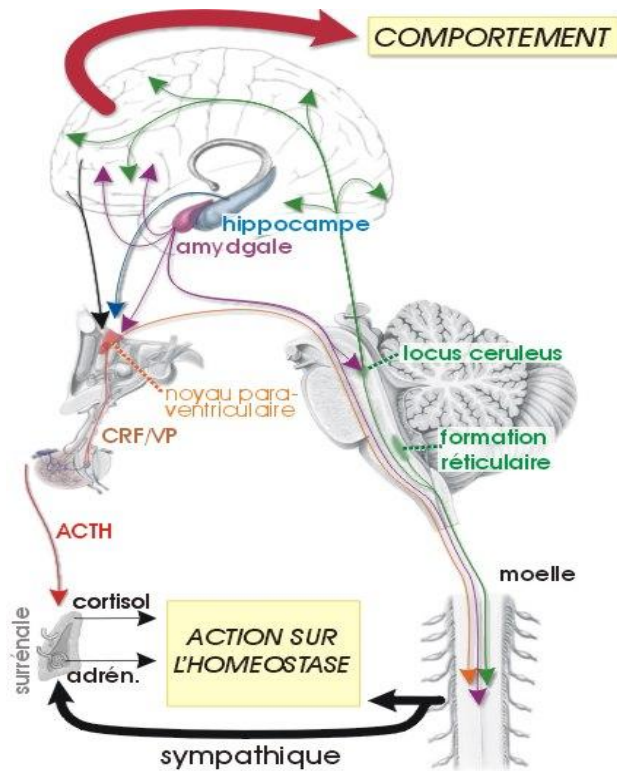
En parallèle, le stimulus stressant déclenche une cascade de réactions hormonales dans l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA pour hypothalamic-pituitary-adrenal en anglais). En effet, le stimulus entraîne dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus la libération de CRH (de l'anglais corticotropin-releasing hormone, autrement appelé CRF ou corticolibérine). La hausse de concentration de ce dernier stimule la libération de l'hormone ACTH (pour Adréno Cortico Tropic Hormone) dans la glande hypophysaire, stimulant en suivant l'activité des glandes surrénales dans leur partie corticale. C'est là que se fait la libération de cortisol dans le sang. Le cortisol tient un rôle majeur dans l'organisme et sa sécrétion se fait sans agents stressants. On parle de niveaux de cortisol réactifs (contre basaux au repos) lorsque la sécrétion se fait par réponse à un agent stressant.

Les réactions associées à la stimulation du locus coeruleus sont rapides, ainsi que l'augmentation de la concentration en catécholamines dans le sang. La quasi instantanéité de ces réponses sont remarquables à travers le comportement de l'individu stressé. Par exemple, à la vue d'un serpent, le réflexe immédiat de recul montre bien que l'organisme est déjà prêt avant même d'avoir identifié l'objet.

Charles Darwin en a d'ailleurs fait l'expérience: son visage collé à une vitre et faisant face à un serpent mortel, sa volonté de rester stoïque et conscient de sa sécurité fut court-circuitée par une réaction plus primitive et rapide de fuite.

En revanche, l'action du cortisol est plus lente mais dure plus longtemps. Le rôle de ce glucocorticoïde est de relayer et d'amplifier le rôle des catécholamines, notamment au niveau énergétique. En effet, parmi les nombreuses actions sur l'homéostasie (capacité du corps à maintenir son équilibre interne) engendrées par le stress, on peut citer une mobilisation énergétique, visant en particulier à préparer une forte activité musculaire.

Le cortisol a également un effet rétroactif sur le système de stress, visant à réguler l'homéostasie. Le "feedback" négatif du cortisol a des effets sur le cerveau, notamment l'hippocampe, riche en récepteurs. Les récepteurs dits minéralocorticoïdes sont activés par le cortisol et sont impliqués dans les feedbacks rapides sur stress, et freinent la sécrétion d'ACTH dans l'hypophyse, régulant ainsi la réponse physiologique du stress.



**Figure 1**

### 1.2.2. Psychologie

Le stress étant une réaction à l'environnement, il est donc nécessairement subjectif et dépend des perceptions du sujet, de ses représentations mentales et de ses attitudes (i.e. les états mentaux qu'il adopte face à une situation déterminée). Ces dernières sont évidemment propres à chaque individu selon sa personnalité et les normes du groupe. L'attitude adoptée par un individu soumis à une situation stressante est variable selon son contrôle plus ou moins important de la situation et sa capacité à prévoir l'évolution de celle-ci au cours du temps et les conséquences de ses actions. Ces attitudes sont appelées stratégies d'ajustement, ou coping ("faire face"). Un coping efficace – c'est-à-dire un bon contrôle comportemental, de bonnes prévisions, et une bonne utilisation des ressources sociales disponibles – entraînera face à la situation une réaction physiologique moindre.

Le stress n'est a priori pas un état pathologique. Cependant, lorsqu'il devient chronique ou très intense, les effets qu'il peut alors avoir sur la santé sont non négligeables.

## 1.3. Pathologies du stress

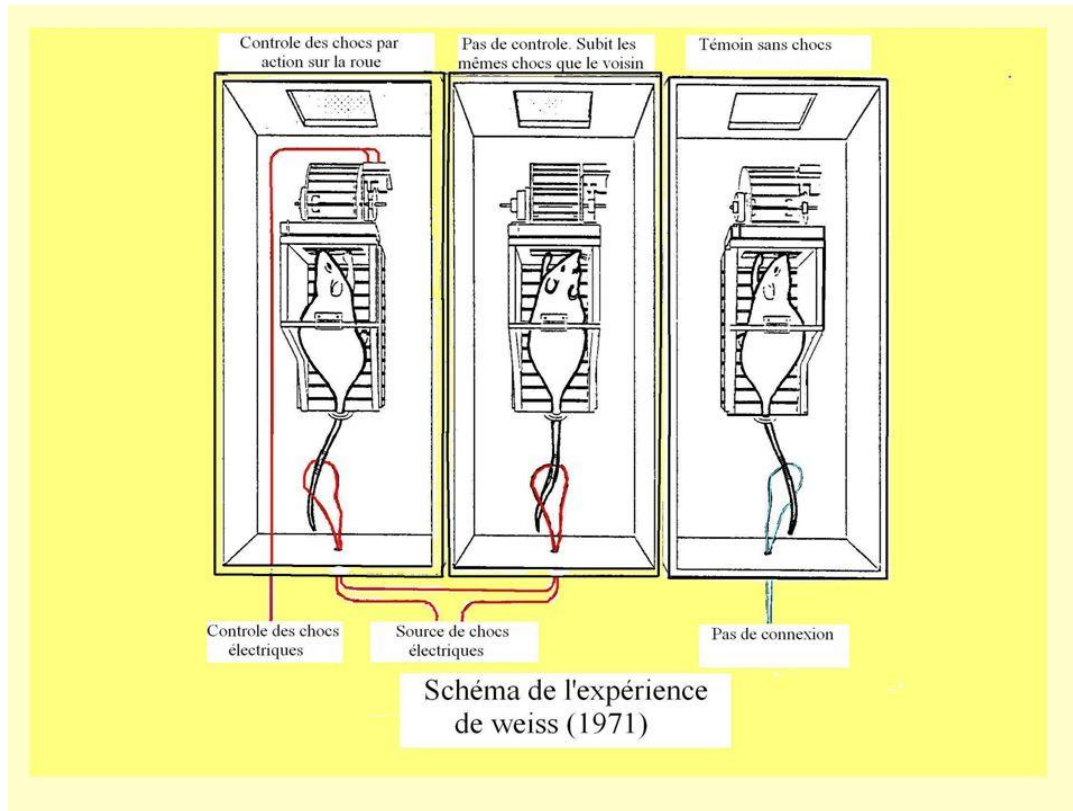
### 1.3.1. Stress chronique

Une exposition prolongée au stress est courante dans notre vie moderne. La charge mentale que peut représenter la gestion du travail, de la vie privée et sociale, entre autres tourments du quotidien peut rapidement devenir incontrôlable. Une situation nouvelle et/ou évoluant de manière imprévisible sur laquelle on a peu de contrôle et incarnant une menace potentielle sur l'égo entraîne typiquement une réponse de stress. Cette réaction est idéale pour mobiliser ses capacités pour faire face à la situation. Les problèmes apparaissent lorsque ces situations s'enchaînent et se multiplient. Les ressources physiques et psychologiques sont alors sans cesse mobilisées par le système de stress et des symptômes apparaissent. On peut par exemple observer troubles digestifs, douleurs musculaires, irritabilité, anxiété, troubles du sommeil, système immunitaire affaibli, problèmes de mémoire...

Pour prendre conscience de l'importance du contrôle sur une situation stressante et les effets sur la santé, le psychologue Jay Weiss a mené au début des années 1970 l'expérience suivante (cf schéma ci-après). Des rats sont exposés à des chocs électriques réguliers. Un groupe "contrôle" a la possibilité de mettre fin à ces chocs en tournant une roue avec leurs pattes antérieures. L'autre groupe, "absence de contrôle", subit les mêmes chocs sans possibilité de les modifier. La douleur physique cesse pour les deux rats seulement si le premier l'arrête.

Un dernier groupe témoin ne recevait aucun choc. A l'issue de l'expérience, les groupes "contrôle" et témoin ne présentent pas de pathologies, alors que les rats sans aucun contrôle de la situation manifestent des comportements de l'ordre de la dépression et de l'anxiété, et souffrent pour beaucoup d'ulcères gastriques. Cela nous apprend que la dimension physique de l'expérience importe peu, mais que le pouvoir de l'individu sur la situation est déterminant. De plus, l'amélioration partielle de la situation n'a pas d'effet bénéfique si le sujet a le sentiment de n'être pour rien dans cette amélioration.





**Figure 2**

### 1.3.2. Rôle du cortisol

Des récepteurs de glucocorticoïdes différents des minéralocorticoïdes (responsables du feedback négatif), moins sensibles et demandant donc un taux de cortisol plus élevé pour s'activer, ont des effets génomiques toxiques sur les neurones concernés. En effet, un stress trop important sur une durée prolongée stimule fortement les récepteurs de glucocorticoïdes et entraîne une modification de l'expression de certains gènes, provoquant une dégénérescence des cellules hippocampiques. Les connexions dendritiques des neurones, à force de stimulation, se retrouvent atrophiées. Une atrophie de l'hippocampe en résulte, ce dernier constituant alors un frein de moins en moins efficace. On rentre alors dans un cercle vicieux où l'hypercortisolémie est constante et de moins en moins bien régulée, la rendant de plus en plus importante.

L'homéostasie est maintenue par de nombreuses interactions entre différents systèmes complexes. Le système de stress a un effet important sur l'équilibre et le bon fonctionnement de l'organisme. Les dérèglements liés au stress chronique et à la mauvaise régulation du cortisol dans le sang ont des conséquences néfastes sur la santé. On peut citer des problèmes cardiovasculaires, mais également des risques de diabète de type II ou d'obésité abdominale, liés à une mauvaise gestion énergétique dans l'organisme. On a de plus l'apparition de troubles anxieux dépressifs et la dégradation des capacités d'apprentissage.

On a vu que les pathologies du stress sont généralement attribuées à un taux important de cortisol. On a donc tendance à envisager la réduction de celui-ci, par le contrôle émotionnel et comportemental, comme bénéfique. Au contraire, on remarque que les personnes qui expriment peu leurs souffrances, à personnalité dite "alexithymique" (absence de mots pour exprimer les émotions), sont particulièrement sensibles aux maladies somatiques. Le système de stress est activé, mais le "contrôle", la "prise sur soi", est accompagnée d'un taux de cortisol relativement bas. De cela résulte un déséquilibre entre l'activité du système sympathique inchangée dans la réaction de stress et le taux faible de cortisol. La situation est bien perçue comme stressante mais les stratégies de défense mise en place par la psyché (mise à distance, désengagement, répression, déni) perturbent les réponses biologiques, ce qui augmente les risques de maladies physiques. Le CRH a été identifié comme un agent anxiogène et dépresseur, et est également connu comme stimulant des processus inflammatoires. Le cortisol modère cet effet par son action anti-inflammatoire. Cela peut en partie expliquer ces phénomènes.

Ceux-ci peuvent être observés dans le monde du travail. On remarque en effet que pour les salariés bénéficiant d'une autonomie, le stress dû au travail s'exprime le plus souvent par une souffrance psychique, sous forme de troubles de type anxio dépressifs. Par opposition, certains travaux manuels et répétitifs impliquent une répression psychique (on peut également citer les travailleurs en abattoir, où la répression morale entraîne des mécanismes de défense psychique). On observe chez les ouvriers de ces milieux l'apparition de douleurs et d'inflammations par somatisation de leurs souffrances peu exprimées. Certains développent alors des troubles musculo-squelettiques.

### 1.3.3. Syndrome de Stress Post-Traumatique

Un épisode de stress aigu intense peut laisser de graves symptômes réunis sous le nom de Syndrome de Stress Post-Traumatique (PTSD pour Post Traumatic Stress Disorder). Cette pathologie apparaît suite à un événement traumatisant, à savoir la confrontation à un danger mortel, ou de manière générale, subir ou être témoin d'une lourde atteinte à l'intégrité physique (viol, torture, accident grave, catastrophe naturelle, guerre...). Ce syndrome est connu depuis longtemps, souvent associé aux situations de guerre. Mais les réactions neurobiologiques ayant lieu au moment de l'événement et étant à l'origine des séquelles sont méconnues pour d'évidentes raisons de manque de données. On connaît en revanche les symptômes, notamment sur la mémoire de l'épisode traumatisant, celui-ci étant ancré profondément. Un individu souffrant de PTSD revit l'épisode et les fortes émotions négatives associées. On peut également citer des troubles de l'humeur, de l'anxiété, l'évitement de toute une série de situations, émotions ou activités, ainsi que le détachement de certains proches. Ces symptômes relèvent de systèmes de défense mis en place pour éviter de revivre une situation similaire.

*L'état d'anxiété correspond à l'attente, consciente ou non, d'un danger, et donc d'un stresser. Un individu anxieux aura des réponses de stress face à des situations ne constituant pas des stressers en temps normal. L'anxiété correspond en quelque sorte à un abaissement du seuil identifiant une situation comme stressante.*

Maintenant qu'on a vu les mécanismes fondamentaux du stress, la deuxième partie va présenter ceux de l'addiction. Pour mieux comprendre le lien qu'entretiennent stress et addiction, il est important de retenir de cette partie qu'un stress s'accompagne de la libération de substances chimiques telles que le CRF, la noradrénaline, le cortisol. De plus, une stimulation trop forte ou répétée des systèmes de stress a pour conséquence une dérégulation de ce dernier entraînant notamment des taux de cortisol anormalement élevés.

## **2. L'addiction**

### **2.1. Introduction**

“L’addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l’usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives” selon l’institut Nord-Américain des drogues (NIDA). Elle peut être liée à une substance (alcool, cocaïne...) ou bien à un comportement (jeu, sexe...). On portera exclusivement notre attention sur les addictions aux substances dans ce mémoire. La base neurobiologique permettant la transition de la consommation de drogue à l’addiction fait intervenir principalement le circuit de la récompense. On verra donc dans un premier temps son rôle dans la mise en place de l’addiction, puis dans un second les conséquences qu’ont la consommation de drogue chronique sur le cerveau.

Les trois caractéristiques principales de l’addiction sont les suivantes :

Une compulsion à chercher de la drogue : les toxicomanes éprouvent un intense désir de consommer de la drogue et cette compulsion peut durer plusieurs années après une période d’abstinence.

Une perte de contrôle face à la consommation de drogue : la capacité à supprimer la consommation de drogue est sévèrement compromise malgré les conséquences délétères qu’elle peut avoir (sur notre santé, nos relations sociales...)

Un malaise psychique et parfois physique, lié au manque de drogue. C’est ce qu’on peut appeler un syndrome de sevrage dysphorique, qui rend notamment le risque de rechute très important.

L’addiction est une pathologie “progressive” car la modification des circuits neuronaux entraîne un syndrome de sevrage (qui est un des indicateurs d’un syndrome de dépendance, il peut par exemple se caractériser chez les alcooliques par les signes suivants: tremblements, anxiété, agitation, dépression, nausée et état de malaise). Cela motive fortement la recherche de drogue. C’est aussi une pathologie persistante (sur la durée d’une vie) chez certains toxicomanes. Cela implique une susceptibilité à la rechute dans l’addiction même après des années d’abstinence ainsi qu’un retour rapide à l’état d’addiction après la phase de rechute.

La neurobiologie de cette persistance implique un fort ancrage de la mémoire de la drogue et des modifications épigénétiques induites par la consommation de substance.

*Modification épigénétique : les gènes concernés restent identiques mais c'est leur expression qui est modifiée.*

L'addiction se présente sous forme de cycle qui se décompose en trois phases : dans un premier temps a lieu l'intoxication par la substance, puis le malaise lié à son manque et enfin le craving, qui est une envie irrésistible de consommer à nouveau, dont la répétition signale la perte de contrôle face à la substance.

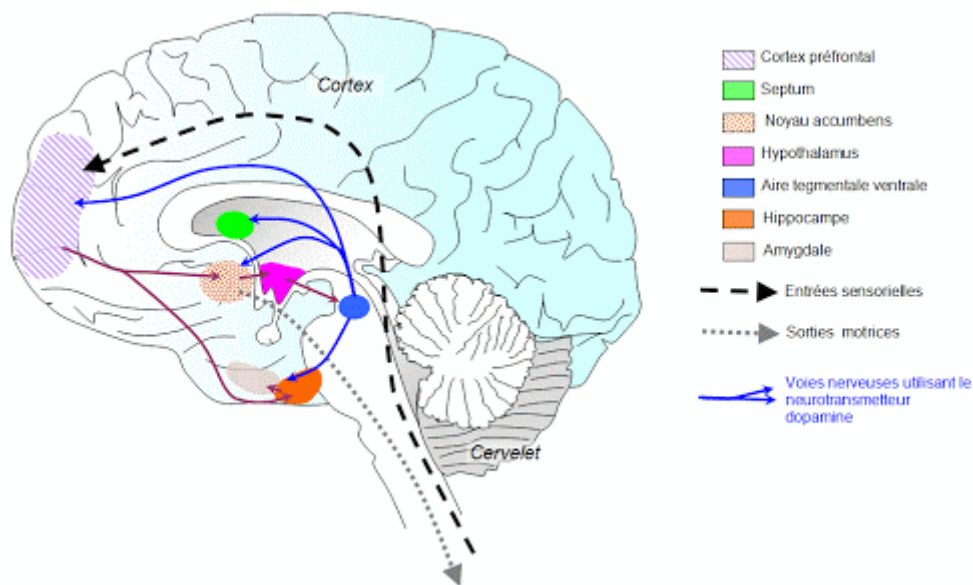
Ce cycle est présent quelle que soit la drogue concernée. ce qui présume l'existence d'une base neurobiologique commune aux phénomènes d'addiction.

Les scientifiques se sont donc questionnés sur les effets de la drogue sur le cerveau, le fait que certaines personnes perdent le contrôle face à la consommation de substances et sur les raisons du risque de rechute si élevé (90% pour l'alcool...).

Les réponses aux questions sont possibles grâce aux nombreuses expériences qui ont été réalisées depuis une trentaine d'années sur l'animal. En effet, les animaux sont comme l'Homme sensibles aux drogues et à leurs effets de renforcement. Ce renforcement est notamment étudié chez les rongeurs et les singes. Grâce à la modélisation des modèles théoriques décrivant le processus d'addiction, on a aujourd'hui une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires, cellulaires, génétiques et épigénétiques responsables du passage d'une consommation occasionnelle de drogue à une dépendance et à la rechute même plusieurs années après sevrage.

On va maintenant voir les différents circuits de neurones impliqués dans les effets de renforcement de la consommation de drogue.

## 2.2. Le circuit de la récompense



**Figure 3**

Le circuit mésocorticolimbique ou circuit de la récompense sert à renforcer les comportements qui favorisent la survie et la reproduction (nourriture, sexe, interactions sociales...), en apportant une sensation de plaisir et de satisfaction lorsque nous réalisons ces actions. L'abus de drogues "détourne" ce circuit, en effet une consommation chronique le dérègle et le restructure.

Les trois composantes principales du circuit sont le cortex préfrontal (impliqué entre autres dans la prise de décision, le contrôle des pulsions et la motivation), le noyau accumbens (responsable de l'attention portée à la récompense) et l'Aire Tegmentale Ventrale ou ATV (source de dopamine qui reçoit des informations sur le niveau de satisfaction de nos besoins fondamentaux et re-transmet notamment une partie de ces informations au noyau accumbens grâce à la dopamine). Le circuit de la récompense est aussi composé d'autres régions cérébrales comme l'amygdale, le septum (qui sont principalement responsables de la gestion des côtés aversifs et de la peur dans le circuit) et l'hypothalamus (qui gère principalement le couplage avec les comportements fondamentaux, comme la recherche de nourriture, la reproduction...).

Le rôle de ce circuit de récompense dans l'addiction a été suggéré en 1954 par Olds et Milner. Il a pour éléments essentiels les neurones dopaminergiques (qui libèrent de la dopamine) de l'ATV, et le Medial forebrain bundle (MFB), reliant l'ATV au striatum ventral, et notamment au nucleus accumbens. La stimulation électrique du MFB entraîne un comportement d'auto-stimulation, considéré comme une "récompense" pour l'individu ou l'animal. Des études ont montré que plusieurs substances toxicomanogènes pouvaient réduire le seuil électrique pour cette auto-stimulation intracrânienne, suggérant que leur potentiel addictif pouvait s'expliquer par une sensibilisation du système de récompense.

Les recherches chez l'homme et l'animal ont montré la place centrale du système dopaminergique mésolimbique dans les effets de renforcement positif des drogues, ainsi que la complexité et la diversité des mécanismes enclenchés selon le type de substance.

*Dopamine (DA) : neurotransmetteur qui permet la communication dans le système nerveux et qui influe directement sur le comportement, notamment au niveau de la motivation et de la prise de risque. Elle renforce les actions habituellement bénéfiques en provoquant la sensation de plaisir. Elle est impliquée dans l'addiction non pas seulement parce qu'elle rend euphorique mais parce qu'elle oriente l'attention en direction de la substance addictive.*

### 2.2.1. L'Aire Tegmentale Ventrale (ATV)

Les neurones dopaminergiques de l'ATV sont donc un élément essentiel du circuit de la récompense. Des études menées sur des singes ont permis de mieux comprendre leur rôle fonctionnel. Ils émettent des potentiels d'action (2 à 6 potentiels séparés par des intervalles d'environ 50 ms) à la présentation d'un stimulus associé à la présentation d'une récompense. Cette décharge s'accompagne d'une augmentation de la libération de dopamine (DA) dans les terminaisons nerveuses. Il faut préciser que, après conditionnement (apprentissage pavlovien tout à fait inconscient), les neurones n'augmentent leur activité que lors de la présentation d'un stimulus conditionnel, mais pas lors de la présentation de la récompense annoncée. Cependant, si la récompense annoncée par le stimulus n'est pas présentée, l'activité électrique des neurones diminue.

*Un stimulus conditionnel associé peut par exemple être une cloche que l'on fait sonner avant chaque administration de drogue dans une expérience animale. Les neurones dopaminergiques de l'ATV de l'animal sont donc stimulés par le son de cette cloche, même en absence de drogue.*

L'activité des neurones de l'ATV est donc reliée à l'erreur de prédiction de la récompense, ces derniers signalent des changements dans la prédiction de futures récompenses. Des études approfondies plus récentes ont prouvé l'existence de sous populations neuronales se différenciant par la position qu'elles occupent dans l'ATV, leurs connexions nerveuses, leurs propriétés électrophysiologiques ainsi que leur rôle fonctionnel. Ces mêmes études confirment que les neurones dopaminergiques innervant (fournissant en éléments nerveux) le nucleus accumbens sont en majeure partie impliqués dans le signalement d'une récompense alors que les neurones dopaminergiques innervant le cortex préfrontal sont principalement activés par des stimuli aversifs (Un stimulus aversif est un stimulus dont l'animal veut s'éloigner ou qui provoque des sensations et des réponses de mal-être, de douleur ou de peur). L'existence de circuits distincts capables de générer du renforcement positif ou négatif vis à vis d'un comportement permet d'attribuer aux neurones dopaminergiques un rôle aussi important que vaste dans le contrôle de la motivation comportementale, et plus globalement de la réponse d'un individu face à des événements "salients" (significatifs pour lui par rapport à son vécu).

### 2.2.2. Le Noyau Accumbens

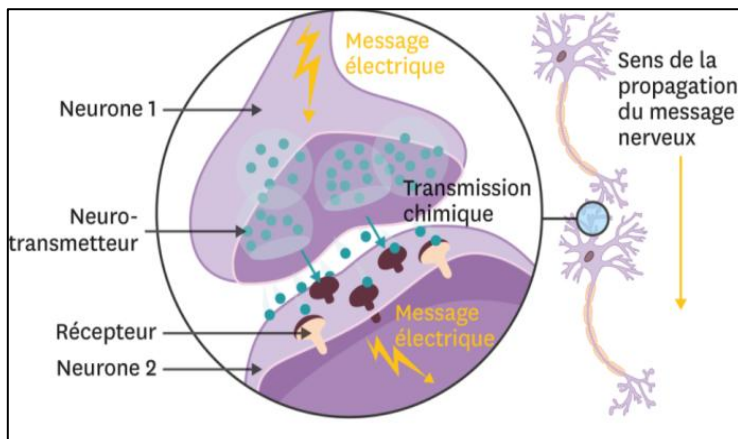
En plus de l'innervation par les neurones dopaminergiques de l'ATV, le nucleus accumbens reçoit des informations provenant du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe. Ces régions que l'on a déjà citées dans la partie présentant le stress font partie du système limbique, impliqué dans les émotions. Les neurones du nucleus accumbens, qui sont ici principalement de nature GABAergique, envoient des projections ayant pour destination la substance noire et le pallidum ventral, étant lui même en connexion avec le thalamus, le cortex préfrontal et le striatum dorsal, qui sont des régions impliquées dans la prise de décision. Le nucleus accumbens possède donc une place stratégique dans notre cerveau pour convertir les signaux émotionnels en actions motivées.



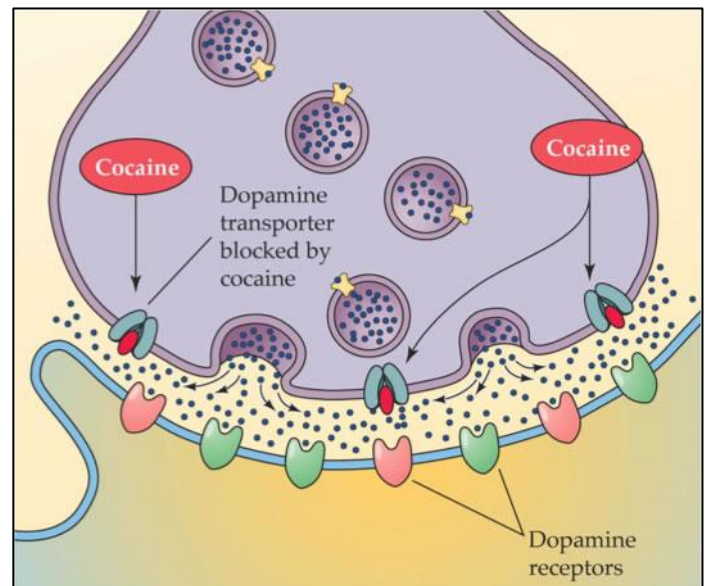
*Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur, quand il vient se coller à l'un des deux types de récepteurs qui lui sont spécifiques à la surface des neurones, cela se traduit par un renforcement du potentiel électrique négatif de l'intérieur des neurones et donc une inhibition. Ceci réduit la probabilité que ces cellules s'excitent et transmettent de l'information sous forme de potentiels d'action.*

### 2.2.3. Action commune des drogues sur le circuit de la récompense

Comme mentionné précédemment, toutes les drogues n'ont pas les mêmes cibles pharmacologiques. Leurs actions sur d'autres parties du cerveau reliées à la voie ATV-nucleus accumbens peut également avoir un impact sur le renforcement positif. Par exemple, la cocaïne est un inhibiteur de la recapture des monoamines (DA, noradrénaline et sérotonine) et prolonge donc la durée de vie de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique.



**Figure 4**



**Figure 5**

*La fente synaptique est le lieu où a lieu l'échange d'information entre deux neurones, un taux de dopamine très élevé entre le neurone transmetteur et récepteur aura comme conséquence une augmentation de l'intensité signal électrique transmis par le neurone récepteur. Or un signal très fort peut conduire à des modifications épigénétiques, pouvant elles-mêmes modifier le fonctionnement du réseau.*

L'alcool possède lui, par exemple, un impact sur les récepteurs du GABA, mais de son action résulte entre autres un taux de dopamine accru dans les synapses.

Or c'est bien l'association entre cette durée de vie prolongée et le taux extrêmement élevé de dopamine qui pousse grandement à réitérer une expérience perçue comme positive telle que la consommation de drogue, en raison du plaisir intense qui lui est associée. Pour donner un ordre d'idée, la dopamine est constamment produite dans le cerveau mais son taux est multiplié par environ 200 pour l'alcool par rapport aux taux observés pour une récompense dite naturelle, et par respectivement environ 400 et 1000 pour la cocaïne et les amphétamines.

Le mécanisme commun principal de toutes les drogues sur le circuit de la récompense est donc leur effet direct ou indirect sur l'augmentation du taux de dopamine dans la fente synaptique, en influant sur sa libération ou bien sa recapture.

La cocaïne, qui est un psychostimulant, stimule directement la transmission dopaminergique dans le nucleus accumbens et exerce un renforcement positif puissant. L'animal concerné apprend facilement à s'auto administrer ces psychostimulants au niveau du nucleus accumbens, cependant une lésion du système mésolimbique (qui contient notamment l'ATV et le noyau accumbens) élimine cette auto-administration. Cela prouve bien que ce système est impliqué dans la prise de drogue et la mise en place de l'addiction.

L'alcool n'a en revanche pas d'effet direct sur la transmission dopaminergique mais désinhibe les neurones dopaminergiques de l'ATV par inhibition d'inter-neurones GABAergiques se situant dans cette région. Cette désinhibition s'accompagne aussi d'une augmentation de la libération de DA dans le nucleus accumbens, signe d'un effet de renforcement positif.

## 2.3. Adaptations cérébrales suite à la consommation chronique de drogues

L'administration répétée de drogues a des conséquences cellulaires et moléculaires sur différentes parties du cerveau, dont celles qui constituent le circuit de la récompense mais pas seulement.

### 2.3.1. Au niveau du circuit de la récompense

Comme rappelé précédemment, le circuit de récompense fournit principalement en temps normal la motivation nécessaire pour réaliser des actions ou adopter des comportements adaptés à la survie et la reproduction. Or la stimulation de ce circuit par des drogues est nettement plus élevée et plus longue que pour la stimulation liée à des récompenses dites naturelles. Cela aura pour conséquence pour l'individu concerné de focaliser son attention et sa motivation sur la drogue au détriment des stimuli naturels. Avec une consommation chronique, cette activation anormalement intense peut générer chez les personnes vulnérables à la drogue, ou dans des circonstances particulières, des modifications synaptiques à long terme au sein du circuit mésocorticolimbique et des régions du cerveau associées. Ces modifications sont susceptibles de se traduire par des modifications psychologiques et comportementales qui peuvent aboutir à la dépendance. Malgré leurs propriétés différentes, les drogues ont la particularité commune de stimuler le circuit de récompense, il n'est donc pas étonnant qu'elles y induisent des modifications communes lors de leur action répétée. De manière générale, le cerveau recherche un état d'équilibre nommé homéostasie. On l'a vu pour le stress mais cela est aussi valable pour l'exposition aux drogues. Cette réponse homéostatique se traduit dans les faits par une diminution compensatoire du système dopaminergique, c'est ce qu'on appelle le phénomène de tolérance. Les taux de DA dans le cerveau sont réduits, et donc la réponse aux récompenses naturelles aussi. C'est une des causes pouvant expliquer les sensations négatives entre deux périodes de consommation ou lors de l'abstinence.

Parallèlement, l'exposition répétée aux drogues engrange une sensibilisation du système dopaminergique, se traduisant par une augmentation accrue de la transmission de dopamine

pendant la consommation de drogue. Un changement psychologique associé important est l'hypersensibilité aux effets motivationnels de la drogue et des stimuli relatifs à leur consommation. Les buts habituels de la vie peuvent être négligés et le comportement s'oriente de plus en plus vers la recherche de drogue et sa consommation.

Le phénomène de sensibilisation comportementale évoqué ci-dessus peut être étudié chez l'animal. Ce modèle ne fait cependant pas l'unanimité et est discuté. Cependant, l'intensité de la sensibilisation semble dépendre de nombreux facteurs : la dose, le mode d'administration, l'intervalle entre les administrations, le sexe, la génétique ... La sensibilisation peut durer jusqu'à des mois après la prise de drogue, et l'environnement semble jouer un rôle majeur dans l'expression de la sensibilisation. Cela pourrait notamment expliquer le risque de rechute extrêmement élevé en présence de stimuli pouvant être associé à la consommation de drogue. Ce phénomène de sensibilisation a été observé pour de nombreuses drogues et suggère donc encore une fois l'existence de mécanismes communs. Dans la grande majorité des cas, cette sensibilisation implique une augmentation de la transmission dopaminergique dans le système méso-cortico-limbique. De plus, des changements de sensibilité des récepteurs dopaminergiques sont observés : diminution de la sensibilité des récepteurs D2 et augmentation de la sensibilité des récepteurs D1 dans le nucleus accumbens.

*Afin de générer à la fois la sensation de plaisir et celle de l'aversion, le circuit de la récompense comporte une voie activatrice et une voie inhibitrice. La voie activatrice est appelée la voie D1 car elle utilise les récepteurs à dopamine de type D1. L'excitation de ces récepteurs par les récompenses informe le cortex préfrontal que l'action est bénéfique et peut être renforcée, reproduite. Pour maintenir un état d'homéostasie, le circuit de la récompense dispose d'un sous-circuit inhibiteur qui utilise les récepteurs D2. La stimulation des récepteurs D2 active une cascade de réactions qui va remonter vers le cortex préfrontal et donner, contrairement à la voie D1, un signal négatif, ce qui conduit à bloquer le renforcement et à arrêter l'action.*

### 2.3.2. Au niveau des régions corticales et de l'hippocampe

Les études chez l'animal et l'homme indiquent que la consommation chronique de drogues est corrélée à de complexes modifications au niveau des régions corticales frontales. Une baisse de l'activité basale (c'est le niveau d'activité d'une fonction organique au repos et à jeun) a été remarquée au sein des régions préfrontales, cingulaires antérieures et orbito-frontales, par le biais de projections glutamatergiques vers le nucleus accumbens et l'ATV. Ces dernières jouent un rôle clé dans la mémoire de travail, les fonctions exécutives, l'attention et l'inhibition comportementale. Ces changements entraînés par la consommation chronique de drogue pourraient être d'autres causes de l'impulsivité et de la compulsion à consommer, toutes deux caractéristiques d'un comportement addictif. De plus, la baisse d'activité des cellules du cortex est accompagnée d'une baisse de sensibilité aux récompenses naturelles. Au contraire, ces mêmes cellules montrent une sensibilité accrue à l'action activatrice des drogues et des stimuli liés à leur consommation. Une croissance inachevée des circuits impliqués dans la motivation comportementale et le contrôle des fonctions exécutives (les fonctions exécutives correspondent aux capacités nécessaires à une personne pour s'adapter à des situations nouvelles) pourrait être une raison expliquant la vulnérabilité plus élevée des adolescents à développer une addiction.

Un autre effet commun des drogues sur le cerveau a été observé chez les rongeurs. Il s'agit de la réduction de la neurogenèse (formation de nouveaux neurones) dans la région de l'hippocampe (qui est aussi une partie du cerveau affectée par le stress comme on a pu le voir dans la première partie) lors de l'administration chronique de substance, or cette réduction de la neurogenèse hippocampique pourrait contribuer au développement de problèmes cognitifs observés chez de nombreux toxicomanes.

## 2.4. Facteurs médiateurs du développement d'une addiction

La consommation chronique de drogue ne converge pas systématiquement vers l'addiction. De nombreux consommateurs ne développent pas cette pathologie. Les facteurs entraînant la première consommation, ainsi que ceux menant à un usage à risque, et enfin à l'addiction sont nombreux.

Ces facteurs dépendent du consommateur (âge, sexe, maladies mentales), de la nature de la substance ainsi que du mode de consommation (on se rend par exemple compte que les effets de la cocaïne sont différents suivant de si on la sniffe, on se l'injecte ou si on la fume, et que certaines personnes peuvent devenir accro à un type de consommation en particulier et pas à un autre) et de la quantité consommée, et de son environnement (rôle des pairs, soutien social et familial, statut économique). On se rend notamment compte que le facteur le plus important pour réduire le risque d'une dépendance aux drogues ou à l'alcool est un manque de disponibilité de ces derniers, comme c'est le cas dans certaines communautés religieuses. Un autre facteur majeur à prendre en compte est celui de la génétique, qui peut par exemple causer une intolérance aux effets de l'alcool ou de la drogue. C'est le cas d'environ 50% de la population d'Asie du Sud Est, qui ont une enzyme alcool manquant ou bien inefficace.

Maintenant que les principes fondamentaux du stress et de l'addiction ont été vus, la troisième partie va se focaliser sur le lien que ces deux phénomènes entretiennent. Cependant, les mécanismes exacts impliqués dans la relation stress-addiction sont à ce jour encore flous, particulièrement chez l'humain (notamment à cause du manque d'études cliniques). Les informations qui seront données ne permettent donc pas totalement d'expliquer ce lien complexe mais sont certains des éléments qui semblent prépondérant dans l'implication du stress dans le processus d'addiction et inversement.

### **3. Stress et addiction**

Le lien entre stress et addiction se fait dans les deux sens. En effet, si le stress joue un rôle important à différents niveaux de la pathologie d'addiction (initiation et maintien), les effets de la consommation de drogues sur les systèmes de stress sont également non négligeables.

Par exemple, de nombreuses études montrent que les personnes ayant connu de nombreux ou d'intenses épisodes de stress durant l'enfance ou l'adolescence ont un risque plus élevé de tomber dans une consommation compulsive d'alcool et de drogues, un épisode de stress aigu augmente lui aussi ce risque.

Chez les animaux, on sait par des études sur l'alcoolisme que l'abstinence prolongée peut augmenter la sensibilité aux stressseurs ou augmenter les comportements de recherches de drogue, même longtemps après les épisodes de manque aigus.

Dans cette partie, il est important de préciser que le stress est souvent associé avec des effets négatifs, mais qu'il peut aussi être associé avec des états perçus comme plaisants et excitants. On peut prendre comme exemple les sports extrêmes qui stimulent le système de stress mais dont la pratique est perçue comme une expérience positive pour de nombreuses personnes.

#### **3.1. Rôle du stress dans l'installation et le maintien d'une dépendance**

##### **3.1.1. Le CRF**

On a vu dans la première partie de ce mémoire le rôle du CRF dans les réponses hormonales, sympathiques et comportementales liées au stress. Le CRF de l'hypothalamus contrôle la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA pour hypothalamic-pituitary-adrenal en anglais) face à un stressseur. Il est montré que l'administration de la plupart des drogues active l'axe HPA et facilite l'activité des circuits cérébraux liés à la

motivation et en particulier la récompense. On observe en effet des changements progressifs dans l'axe HPA lors de la transition d'une consommation occasionnelle à chronique. Les dérégulations s'accroissent à force d'administrations répétées. Une hypothèse ayant plus de 20 ans (aujourd'hui vérifiée et étendue aux autres substances à risques) est que les réponses atypiques aux stressors jouent un rôle dans la persistance du cycle d'addiction et dans la rechute.

Il est important de noter que si des hauts niveaux de glucocorticoïdes (cortisol pour les humains) ont un effet de rétroaction atténuatrice sur l'axe HPA, ils peuvent aussi être à l'origine d'une sensibilisation des récepteurs de CRF dans l'amygdale. Ainsi, alors que l'activation de l'axe HPA peut caractériser les premières prises de drogues et le stade "d'intoxication" de l'addiction, son activation peut aussi mener à l'activation de systèmes caractérisant le stade de manque et de trouble émotionnels de l'addiction.

Drug	CRF Antagonist Effects				
	Withdrawal-induced changes in extracellular CRF in CeA	Withdrawal-induced anxiety-like or aversive responses	Baseline self-administration or place preference	Dependence-induced increases in self-administration	Stress-induced reinstatement
Cocaine	↑	↓	—	↓	↓
Opioids	↑	↓	—	↓	↓
Ethanol	↑	↓	—	↓	↓
Nicotine	↑	↓	—	↓	↓
$\Delta^9$ -THC	↑	↓			

—, no effect; blank entries indicate not tested. CeA, central nucleus of the amygdala.

**Tableau 1**

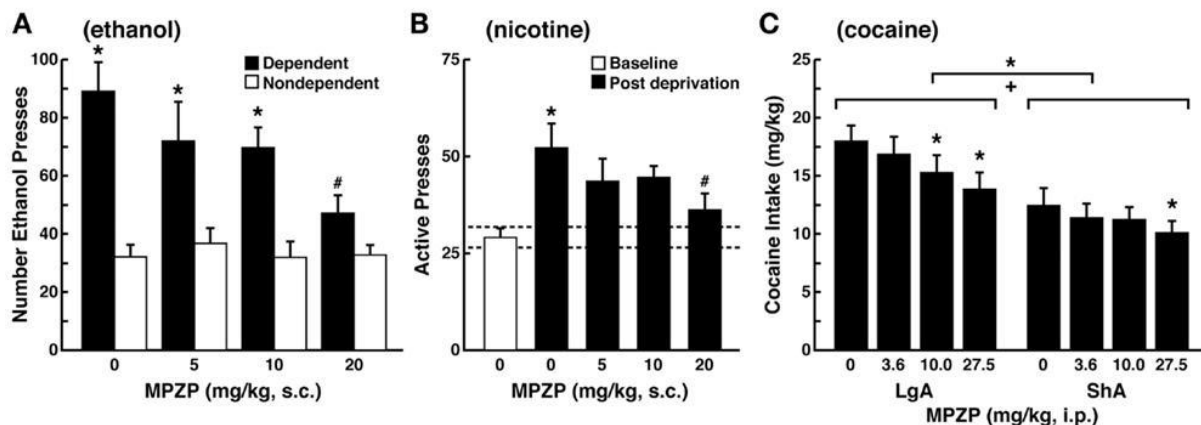
Le tableau ci-dessus démontre le rôle du CRF dans certains aspects de l'addiction. Il nous apprend que pour chaque drogue (certaines données sont absentes pour le THC), le manque entraîne des changements dans les systèmes de CRF de l'amygdale (paragraphe précédent). De plus, il donne des résultats de l'action d'antagonistes du CRF. Il démontre pour chaque drogue que l'antagoniste du CRF a pour effet la réduction des comportements anxieux induits par le manque, de l'augmentation de la dépendance due à l'auto-administration, et des risques de rechute induite par le stress. Des études sur les systèmes de CRF d'autres aires du cerveau



telles que la stria terminalis ou l'ATV ont également montré leur importance dans la rechute induite par le stress.

Les effets décrits dans le tableau sont localisés essentiellement dans l'amygdale étendue et le manque de toutes les principales drogues (psychostimulants, opiacés, nicotine, éthanol et THC) augmente le niveau de CRF dans l'amygdale. Ceci montre le rôle majeur du CRF dans la médiation des état émotionnels négatifs qui eux-mêmes motivent le maintien de la dépendance.

### CRF<sub>1</sub> Antagonism in Dependent Rats



**Figure 6**

Ces résultats témoignent de l'importance du CRF dans certains mécanismes de l'addiction et offrent des pistes de recherches pour des traitements à base d'antagonistes des récepteurs du CRF.

#### 3.1.2. La noradrénaline

Des données similaires existent pour des antagonistes de la noradrénaline. Ces derniers bloquent les effets anxiogènes du manque d'opiacés, ainsi que la consommation excessive associée à la dépendance à l'éthanol, la cocaïne et les opiacés. Ils réduisent

également les risques de rechute dus au stress pour la cocaïne, l'éthanol, la nicotine et les opiacés. Une fois de plus, le point central de ces effets sont l'amygdale et la stria terminalis.

Des études sur d'autres systèmes de stress (Dynorphine, vasopressine, orexine) ont montré leur effets sur certains mécanismes de l'addiction, mais nous ne les détaillerons pas.

Le CRF tient également un rôle dans la rechute due au stress. Il a en effet été observé que des antagonistes du CRF bloquent la rechute induite par le stress pour la cocaïne, l'alcool et les opiacés.

### 3.1.3. Altération de l'axe HPA et des taux de cortisol

Des études précliniques ont examiné des aspects spécifiques du stress facilitant l'auto-administration de drogue. L'activation des circuits du stress augmente la transmission dopaminergique dans les régions mésolimbiques. Or pour le système dopaminergique mésocorticolimbique qui s'occupe de la gestion des récompenses, une augmentation de la transmission dopaminergique dans ses circuits est critique pour le renforcement des propriétés abusives des drogues sur l'individu. Ainsi, le stress co-active les circuits cérébraux du stress en même temps que le circuit de la récompense. Cela serait une des raisons pour lesquelles le stress peut augmenter la probabilité de consommer de la drogue.

L'augmentation des niveaux de cortisol induite par le stress a aussi été associée avec l'augmentation d'auto-administration de psycho-stimulants, tels que la cocaïne et les amphétamines, et d'alcool.

L'élimination de la réponse du cortisol par adrénalectomie (ou surrénalectomie), par un traitement avec du metyrapone, un bloqueur synthétique du cortisol, réduit le pourcentage d'apparition d'une nouvelle auto-administration de psycho-stimulants induite par le stress, ainsi que la concentration d'alcool chez les rats.

On en déduit donc qu'un axe HPA "hyper-réactif" mène à une augmentation de la circulation du cortisol, et sa stimulation de la transmission dopaminergique dans les circuits mésolimbiques semble augmenter l'auto-administration de drogue. Etant donné que la dépression et l'anxiété sont des états de stress chronique associés avec de l'hypercortisolisme, des niveaux accrus de circulation de cortisol pourraient augmenter l'augmentation de la consommation de drogues chez les individus ayant ces psychopathologies (car ils sont plus vulnérables à la consommation de drogues).

Un axe HPA “hypo-réceptif” avec de faibles taux de cortisol a aussi été associé avec l’augmentation de l’administration de drogues. Chez l’humain, une réponse plus faible en cortisol au stress a été observée dans la majorité des cas chez des individus avec des problèmes de comportements et des personnalités antisociales, et elle a aussi été associée avec une hausse conséquente de la fréquence d’usage de drogues chez les adolescents garçons.

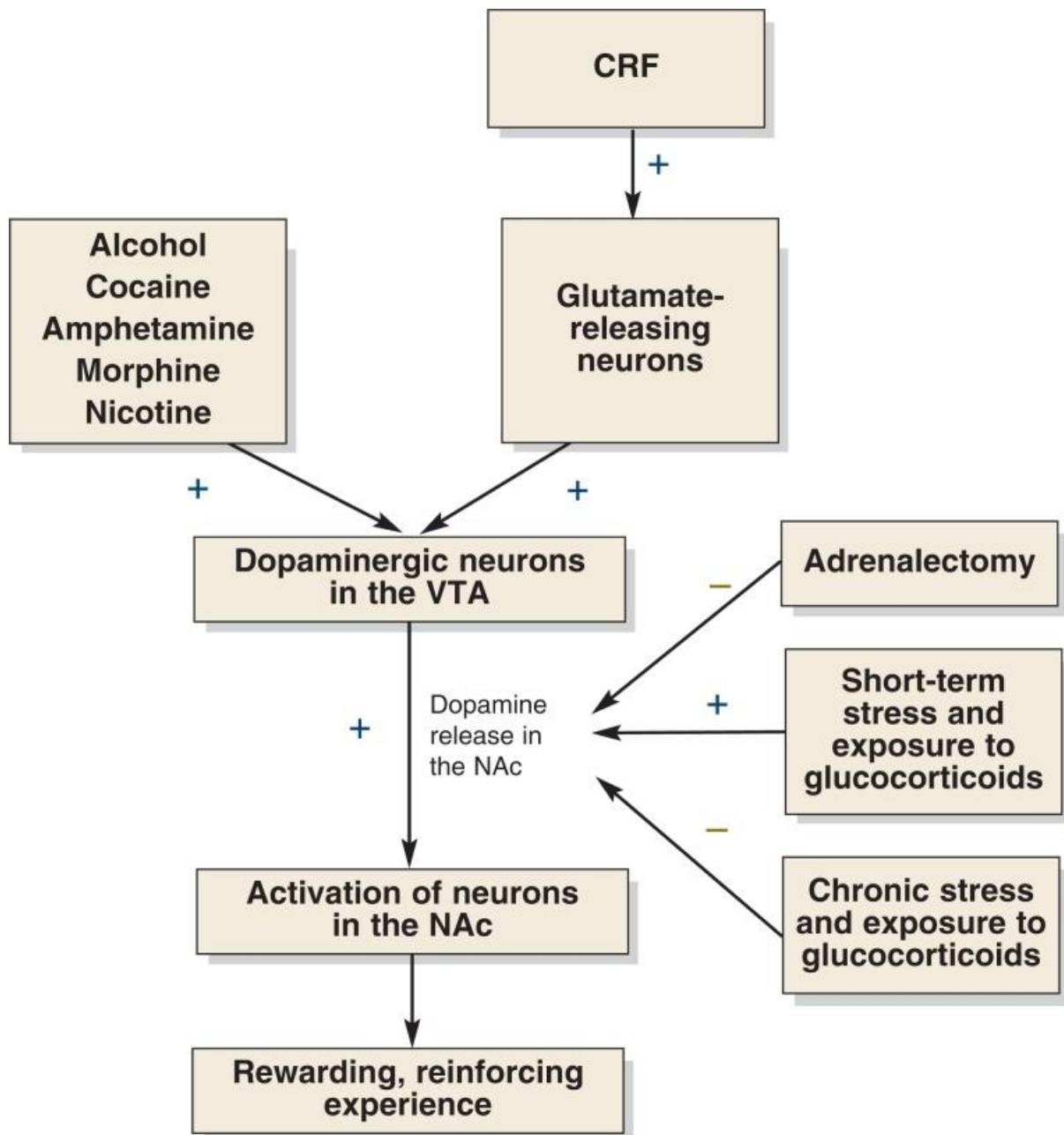
Ces constatations quelque peu hétérogènes pourraient être comprises en termes de différentes dérégulations de l’axe HPA. Des niveaux altérés de cortisol ont été liés à de nombreux syndromes psychiatriques, incluant des syndromes de stress post-traumatique.

Clairement, les niveaux très faibles ou très élevés de cortisol sont une indication de la dérégulation de l’axe HPA au stress, et pourraient être considérés comme des indicateurs pour une vulnérabilité accrue à la consommation de drogue. Cependant, les mécanismes spécifiques qui lient le stress à l’augmentation de la consommation de drogue pourraient impliquer les circuits noradrénergiques et de CRF, qui n’ont pas été spécifiquement étudiés chez l’humain.

On observe une homéostasie altérée de l’axe HPA chez les personnes ayant connu des traumatismes pendant l’enfance, lié avec le développement de nombreux troubles comme l’anxiété et l’addiction.

Un stress dans l’enfance semble aussi augmenter la vulnérabilité à l’addiction à travers des effets permanents sur l’expression des gènes dans le circuit de récompense mésolimbique dopaminergique. Ces éléments indiquent que pour une prévention plus efficace des pratiques addictives, une intervention tôt dans les familles pour prévenir de la maltraitance semble primordiale.

### 3.1.4. Altération du système de la récompense



**Figure 7**

De nombreuses études ont montré que le stress augmente les niveaux de dopamine dans le noyau accumbens. Cependant certaines études donnent des conclusions contradictoires. En particulier, on a remarqué qu'une exposition au stress chronique avec des taux élevés de cortisol inhibe la synthèse de dopamine, suggérant que les effets du cortisol sur le système

dopaminergique mésocorticolimbique dépendent de la durée de l'exposition au cortisol. On a donc une augmentation des niveaux de dopamine lors d'un stress de courte durée, alors qu'une exposition à un stress chronique est liée à des taux diminués de dopamine.

Comme on l'a vu dans la partie sur l'addiction, l'ATV est une partie importante du système mésocorticolimbique, qui contient des neurones dopaminergiques avec des axones finissant dans le noyau accumbens. Pour déclencher la libération de dopamine dans le noyau accumbens, un signal nerveux doit être envoyé par d'autres neurones, notamment ceux que l'ATV. Or de nombreuses drogues (cocaïne, alcool, amphétamine, morphine, nicotine) ainsi que le CRF augmentent l'intensité du signal transmis par les neurones dopaminergiques de l'ATV lorsqu'ils sont administrés. Pour que cette activation fonctionne, il faut que d'autres neurones émettent un signal en libérant un neurotransmetteur, le glutamate. La surrénalectomie qu'on a vue dans les paragraphes précédents a aussi un effet inhibant sur la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Pour résumer, les neurones dopaminergiques situés dans l'ATV sont activés par des neurones libérateurs de glutamate. Cette activation mène à la libération de dopamine dans le noyau accumbens, ce qui a pour résultat l'activation d'autres neurones dans le noyau accumbens et la génération d'expériences renforçantes et récompensantes. L'alcool et les autres drogues, ainsi que le CRF et les hormones de stress (les glucocorticoïdes = le cortisol chez l'homme) peuvent tous influencer cette chaîne d'événement en agissant sur les neurones libérateurs de glutamate, les neurones dopaminergiques de l'ATV ou la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Les effets du stress sur la morphologie du cerveau : des études montrent que chez les animaux ayant connu d'importants épisodes de stress durant l'enfance (séparation de la mère par exemple) un élargissement des parties du cerveau sensibles au stress (comme le cortex préfrontal, qui joue un rôle majeur dans le processus d'addiction) était observé. La maltraitance des enfants a elle été associée avec un développement atténué du néocortex gauche, de l'amygdale et de l'hippocampe.

### 3.1.5. Syndrome de Stress Post-Traumatique

Près de la moitié des individus diagnostiqués de PTSD viennent à souffrir de troubles addictifs. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'un processus d'automédication. Le but est de traiter les symptômes du PTSD avec la consommation de drogue ou d'alcool. Le problème est que les symptômes de manque peuvent être similaires à ceux que l'individu tente de calmer. Découle de ceci un risque très grand de tomber dans une spirale de renforcements menant vers l'addiction.

## 3.2. Conséquences de la consommation chronique de drogues sur les systèmes de récompense et de stress

Les drogues le plus communément consommées telles que l'alcool, la cocaïne, la nicotine, les amphétamines, les opioïdes et le cannabis qui stimulent le circuit de la récompense activent aussi les systèmes cérébraux de stress. Comme dit précédemment, l'activation de ces circuits augmente la transmission dopaminergique dans le circuit de la récompense. Il est aujourd'hui connu que l'usage chronique de drogues peut mener à un symptôme de dépendance, une consommation compulsive, une tolérance et un manque.

Les états de tolérance et de manque sont associés avec des altérations dans les circuits du stress, plus précisément les systèmes CRF-HPA et noradrénergique. Par exemple, pendant la consommation de cocaïne ou d'alcool, on observe un hypercortisolisme, alors que les accros aux opioïdes montrent des niveaux d'ACTH et de cortisol réduits.

Les effets de renforcement positifs de l'alcool et des drogues sont importants dans les premiers stages de la consommation de drogue mais commencent à diminuer quand l'individu se dirige vers l'addiction. Cette transition est accompagnée de l'atténuation du plaisir provoqué par la consommation de substance ainsi que le développement de symptômes de manque quand l'usage de substance est discontinu. Ces deux procédés mènent à un état émotionnel négatif. Cet état est, d'une part, un état de stress interne caractérisé par

l'anxiété, la dysphorie, et une craving intense. En conséquence, les individus dépendant à une substance sont sujet à la fois au stress interne causé par le manque ainsi que les stress de type externe que tout le monde expérience quotidiennement. A ce stade, la consommation d'alcool et de drogues commence à devenir principalement motivée par le désir d'éviter ces expériences négatives : c'est le renforcement négatif.

Une région cérébrale impliquée dans les effets de renforcement négatifs du stress ainsi que de la consommation de substances est l'amygdale étendue. C'est une structure cérébrale impliquée dans le circuit de la récompense regroupant l'amygdale, le noyau accumbens de l'hypothalamus et le noyau ventral de la stria terminalis. Ces structures sont regroupées pour leurs similarités morphologiques, immunohistochimiques, leurs connexions ainsi que leurs afférences et efférences communes. Elle reçoit un signal nerveux provenant du système limbique et du système olfactif et projette des fibres vers l'hypothalamus et le mésencéphale (qui contient notamment l'ATV).

On pense que l'émergence d'effets négatifs durant la transition de la simple consommation de substance à la dépendance, est essentiellement conduite par les circuits neuronaux de l'amygdale étendue.

# Discussion

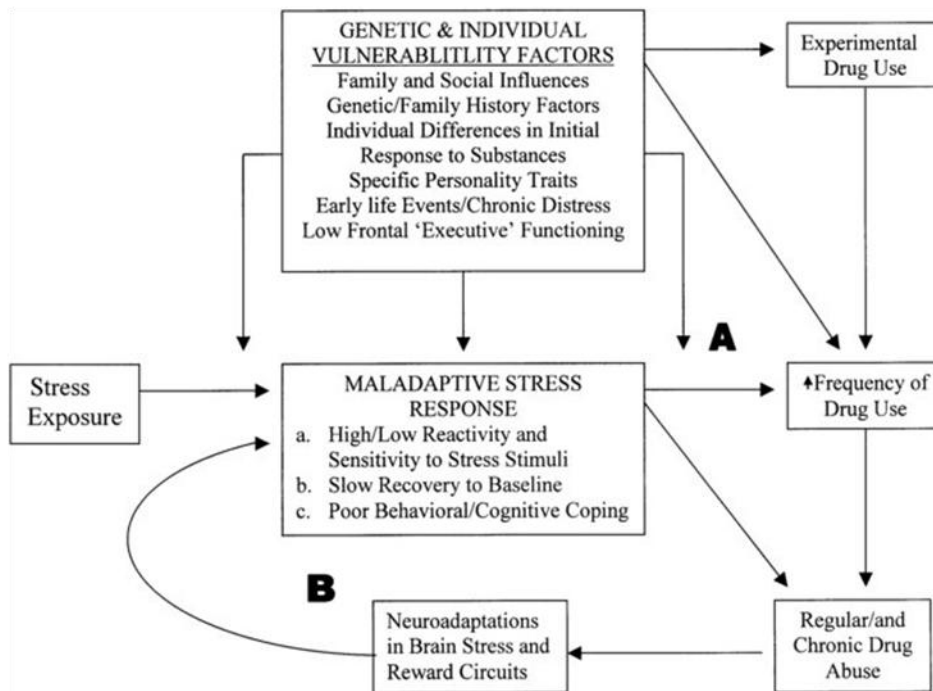


Figure 8

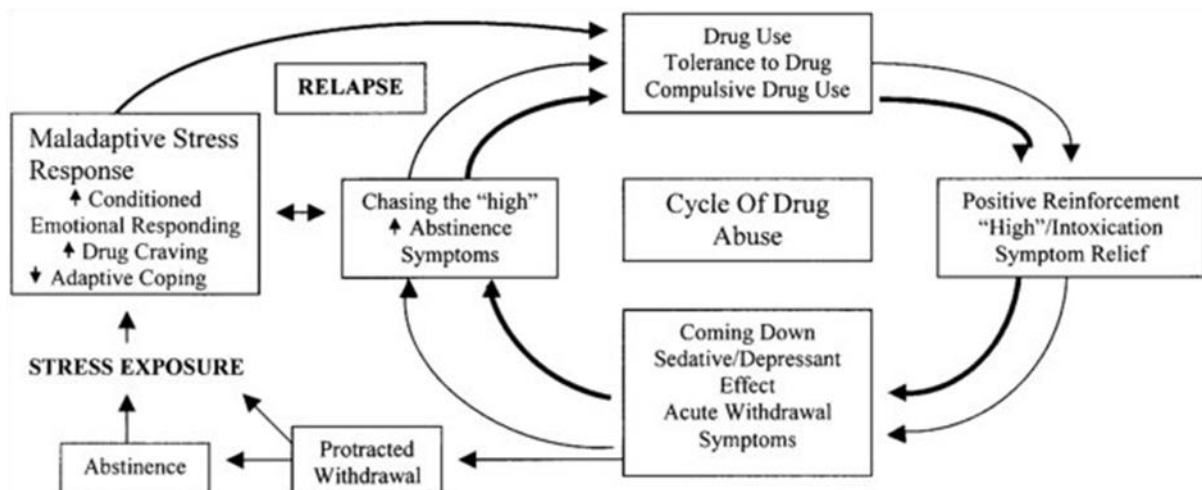


Figure 9



Comme le montrent ces deux graphiques, qui sont des modèles théoriques liant stress et addiction proposés par R. Sinha, la relation entre stress et addiction est bien plus complexe et subtile qu'une simple réaction linéaire. En plus de la grande complexité des phénomènes en eux même, ils exercent chacun un impact l'un sur l'autre, tout en étant influencés par un nombre incalculable de paramètres. En effet, nous sommes tous inégaux face au stress comme à l'addiction du à notre génétique, mais aussi à notre environnement, nos expériences vécues et nos ressources de coping par exemple. Cela permet en partie d'expliquer le fait que les mécanismes exacts mettant en lien le stress et l'addiction sont si difficiles à trouver, particulièrement chez l'homme. Ce mémoire n'aspire pas à décrire l'ensemble des mécanismes connus à ce jour, il fait part de seulement certains de ceux-ci, qui paraissent primordiaux.

## Remerciements

Nous tenons à remercier notre tuteur M. Jean-Louis GUILLOU pour le temps qu'il nous a accordé, son collègue M. Vincent David qui nous a notamment permis de nous mettre en contact avec lui, ainsi que Mme Isabelle ESCOLIN-CONTENSOU pour son accompagnement et ses conseils avisés.

# Bibliographie

*Les circuits du stress* (**figure 1**) (available at <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module3/pec/apprentissage/neuroana/stress/stress1.htm>).

J. C. Brust, La neurobiologie de l'addiction. *Aspects neurologiques de l'addiction*, 23–51 (2007), doi:10.1016/b978-2-84299-712-0.50002-4.

Centre d'études sur le stress humain (CESH). *Centre d'études sur le stress humain (CESH)* (available at <https://www.stresshumain.ca/>).

M.-A. Enoch, The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*. **214**, 17–31 (2010), doi:10.1007/s00213-010-1916-6.

G. F. Koob, N. D. Volkow, Neurocircuitry of Addiction. *Nature News* (2009) (available at <https://www.nature.com/articles/npp2009110>).

G. F. Koob, A Role for Brain Stress Systems in Addiction. (**tableau 1 et figure 6**) *Neuron*. **59**, 11–34 (2008), doi:10.1016/j.neuron.2008.06.012.

G. Lecœur, Le stress : un objet d'étude pertinent pour les sciences sociales ? *Idees économiques et sociales* (2012) (available at <https://www.cairn.info/revue-idees-economiques-et-sociales-2011-2-page-51.htm>).

Rôle de l'hyperexcitabilité amygdalienne dans l'addiction : une revue de Translational Psychiatry. *Addict Aide - Le village des addictions* (available at <https://www.addictaide.fr/role-de-lhypexcitabilite-amygadaliene-dans-laddiction-une-revue-de-translational-psychiatry/>).

R. Sinha, How does stress increase risk of drug abuse and relapse? (**figure 8 et 9**) *Psychopharmacology*. **158**, 343–359 (2001), doi:10.1007/s002130100917.

Philippe Davezies, Présentation au sujet: "*Le stress au travail*", Formation, action citoyenne, janvier 2008 (available at <https://slideplayer.fr/slide/484170/>) (**figure 2**)

“Psychoactif.” *Psychoactif, L'espace Solidaire Entre Usagers De Drogues*, [www.psychoactif.org/](http://www.psychoactif.org/).

M. A. Schwarzschild, R. L. Cole, S. E. Hyman, Glutamate, But Not Dopamine, Stimulates Stress-Activated Protein Kinase and AP-1-Mediated Transcription in Striatal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. **17**, 3455–3466 (1997), doi:10.1523/jneurosci.17-10-03455.1997.

World Health Organization (available at [https://www.who.int/substance\\_abuse/](https://www.who.int/substance_abuse/)).  
IB Biology Review Notes - Options. *IBWorld.me* (**figure 4**) (available at <http://www.ibworld.me/options.html>).

G. Wand, The Influence of Stress on the Transition From Drug Use to Addiction (**figure 7**) *Alcohol Res Health*. 2008; 31(2): 119–136.

La transmission du message nerveux : les synapses. *MAXICOURS* (available at <https://www.maxicours.com/se/cours/la-transmission-du-message-nerveux-les-synapses/>). (**figure 5**)

C. Sarka-SPIP, Banque de Schmas - SVT - Acadmie de Dijon. *SVT* (available at <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article2802>). (**figure 3**)