Addiction à distinguer de la dépendance

Neurobiologie des comportements addictifs

L'addiction aux substances ou aux comportements addictifs sans substance est une maladie chronique et hautement récidivante qui doit être distinguée de la dépendance. Cet article se concentre sur les adaptations neurobiologiques causées par l'addiction.

Dr méd. Jean Terrier
Genève

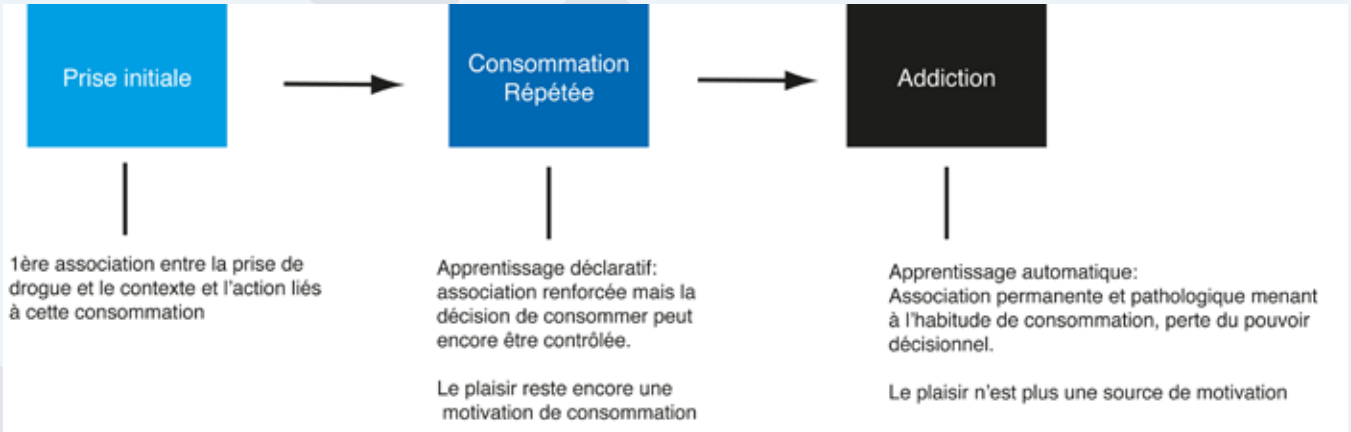
Prof. Dr méd. Christian Lüscher
Genève

L'addiction aux substances est une maladie chronique et hautement récidivante dans laquelle on observe des comportements compulsifs poussant à la prise et la recherche de substance malgré les effets néfastes consécutifs à cette prise. La gravité et le diagnostic de la maladie peuvent être évalués à l'aide de critères que l'on retrouve dans la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V), sous l'appellation «troubles d'utilisation de substance». On reconnaît également dorénavant dans la même catégorie les comportements addictifs sans substance comme le jeu pathologique. Il est essentiel de rappeler que l'addiction est à distinguer de la dépendance. Cette dernière va toucher la majorité des consommateurs et peut être vu comme une réaction pharmacologique normale du corps qui aboutira au syndrome de sevrage. Pendant que le sevrage diminuera progressivement à l'arrêt de la substance, l'addiction touchera environ 15-16% des consommateurs pour les drogues les plus addictives comme la cocaïne (1). Il est aujourd'hui reconnu que la dépendance n'est pas suffisante pour expliquer l'addiction que ce soit avec ou sans substances.

Automatisation d'un apprentissage pathologique

Malgré une recherche très intense sur le sujet, l'addiction est une maladie qui reste à ce jour incurable avec de nombreuses rechutes. Cependant les chercheurs ont pu identifier un certain nombre de zones cérébrales ciblées par les drogues addictives et qui constituent le système méso-cortico-limbique (souvent décrit comme le système de la récompense de manière abusive) (2). Celui-ci est composé des neurones dopaminergiques situés principalement dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) (zone située juste à côté des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta impliquée dans les phénomènes plus moteurs et qui dégénèrent en premier dans la maladie de Parkinson) et de leurs nombreuses projections: le cortex préfrontal, le striatum ventral, l'hippocampe ainsi que l'amygdale. On pense que le rôle de ces neurones dopaminergiques est de coder l'erreur de prédiction, c'est-à-dire que ceux-ci vont s'activer fortement en cas de nouvel événement entraînant une récompense (sexe, nourriture, argent) ou si la récompense est plus importante qu'attendu au départ (plus de nourriture par exemple) (3). Si par contre la récompense est identique à ce qui était attendu au départ, ceux-ci vont rester inactifs.

FIG. 1 **Processus menant vers l'automatisation de la consommation de drogue.**



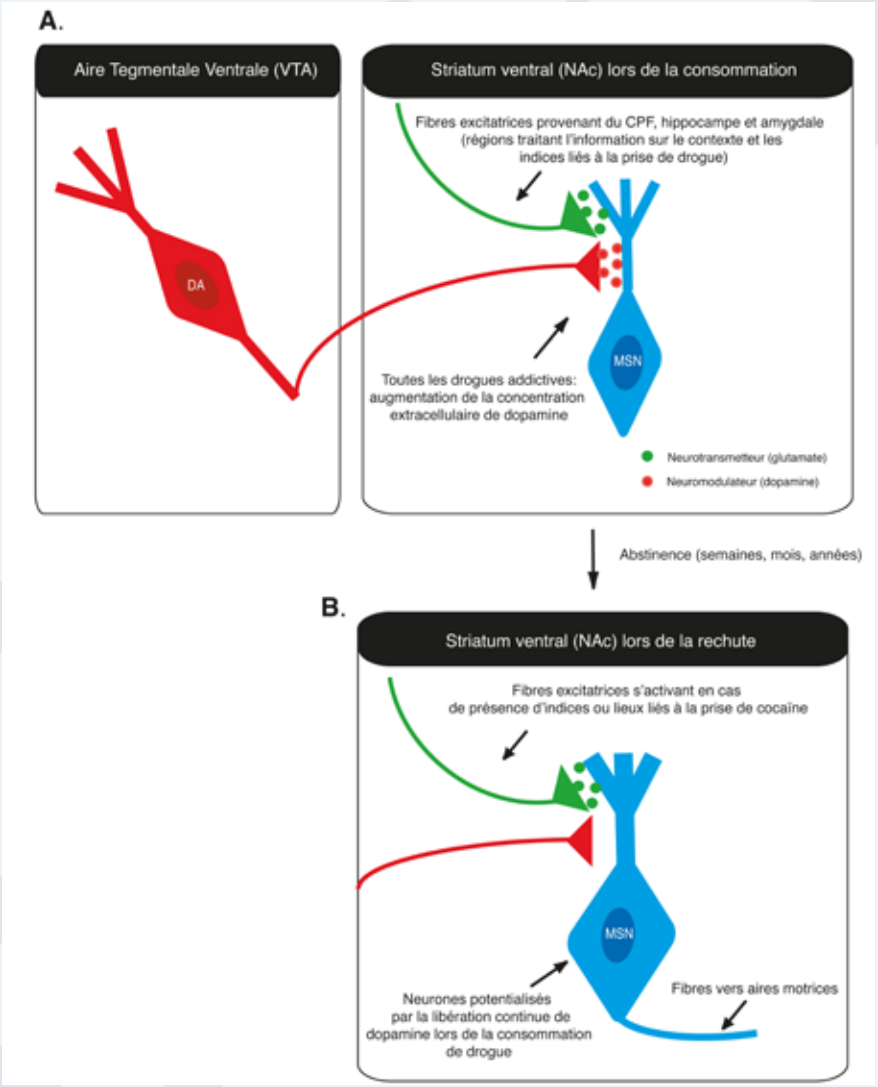
La consommation répétée de drogue va recruter progressivement des structures neuroanatomiques liées à l'apprentissage automatique que l'on oppose à l'apprentissage déclaratif ou explicite. Si dans ce dernier cas il est possible de se remémorer de manière explicite l'apprentissage effectué, l'apprentissage automatique est un apprentissage plus inconscient et par habitude (ex: faire du vélo). Le patient addict a fini par associer la prise de drogue à une habitude et a en quelque sorte perdu son pouvoir de décision réalisant des actions de consommation par automatisme.

FIG. 2 **Modèle de la rechute**

A: toutes les drogues addictives ont la propriété commune d'augmenter la concentration extracellulaire de dopamine. Dans le striatum ventral, la coïncidence de l'arrivée de l'information excitatrice provenant de régions traitant l'information sur le contexte et les indices liés à la prise de cocaïne, et de la libération excessive de dopamine va créer une potentialisation durable de cette transmission excitatrice (plasticité) sur certains types de neurones dans le striatum (neurones de la voie directe).

2B. Après une période plus ou moins longue d'abstinence, la présence d'indices et lieux rappelant au consommateur la prise de drogue va provoquer une activité intense sur les neurones préalablement potentialisés qui vont à leur tour activer les aires motrices responsables du comportement de recherche intense (craving) de drogue puis de consommation.

CPF: cortex préfrontal. MSN: medium sized spiny neurons (neurones épineux de taille moyenne).



Ainsi ce système nous permet de prédire l'importance d'un événement ou d'une action et réaliser finalement des associations qui nous aideront constamment dans la prise de décision. On notera ainsi ici que le rôle de la dopamine pourrait être dissocié de celui du plaisir puisqu'il a été démontré que des animaux sans dopamine pouvaient ressentir du plaisir (4). Le point commun des drogues addictives est d'augmenter l'activité de ces neurones et/ou la libération de dopamine dans leurs aires de projections par divers mécanismes (5). La cocaïne ou les amphétamines augmentent la dopamine au niveau de la fente synaptique tandis que d'autres drogues agissent en augmentant l'activité des neurones dopaminergiques (nicotine, morphiniques, benzodiazepines, cannabis, alcool). Le problème est que contrairement aux phénomènes physiologiques que sont le sexe ou la prise de nourriture, cette augmentation va être beaucoup plus soutenue de sorte que la personne consommant ces substances va recevoir un message artificiel indiquant une «récompense au-delà des attentes» à chaque prise, court-circuitant ainsi le codage de l'erreur de prédiction. Alors que l'acquisition de nouvelles connaissances dans la vie de tous les jours est importante, celle-ci peut devenir également mauvaise dans l'addiction en donnant lieu à des comportements et des habitudes compulsives à long terme. Cet apprentissage pathologique va progressivement s'automatiser (un peu à la manière d'une personne apprenant finalement à faire du vélo) en recrutant des zones cérébrales impliquées dans l'automaticité comme le striatum dorsal (6). On remarque ainsi chez les patients addicts que si au début ils déclarent consommer dans le but d'obtenir un plaisir, ce n'est plus le cas à des stades avancés de la maladie où la consommation se fait de manière automatique par habitude et non plus pour une motivation particulière (fig. 1). A noter que le LSD ou les antidépresseurs qui ne provoquent pas de libération de dopamine ne sont pas addictogènes mais peuvent faire l'objet de consommation plus ou moins régulière.

Effets modulateurs du relargage de la dopamine

Cette libération permanente de dopamine ne sera pas sans effet pour le cerveau et son réseau neuronal car la dopamine joue un rôle très important de neuromodulateur (7). Les neuromodulateurs permettent à certaines connexions cérébrales de devenir plus au moins puissantes en fonction des événements vécus, c'est ce qu'on appelle la plasticité, qui est certainement le substrat de la mémoire et de l'apprentissage. Il paraît sensé de comprendre qu'il

est important pour un animal d'apprendre où trouver de la nourriture en renforçant certaines connexions venant de l'hippocampe (mémoire spatiale) par exemple grâce au relargage de la dopamine. Dans le cas des substances addictives certaines connexions se font de manière beaucoup trop forte à cause du relargage intense de dopamine. Il a même été démontré chez la souris qu'une seule injection de cocaïne était suffisante pour modifier durablement le réseau neuronal de l'ATV pendant quelques jours (8). Si une souris ou un rat s'auto-administre de la cocaïne pendant plusieurs jours, cette sorte « d'empreinte » laissée par la dopamine peut même durer des mois et pourrait expliquer les rechutes observées après plusieurs années d'abstinence sous l'effet d'éléments ou indices environnementaux rappelant la prise de substance (seringue, lieux de prise, etc.) (9, 10). Une étude de cas a montré que si l'on présente visuellement des balles de foins enveloppées dans du plastique blanc à un patient cocaïnomane, celui-ci commençait à être fortement tachycarde en raison de la ressemblance de ces balles avec les boulettes de cocaïne achetées dans la rue et ressentait un besoin de consommer immédiat (11). Chez les rongeurs, on a également pu démontrer dans un modèle de rechute que ceux-ci pouvaient avoir des comportements de recherche intense de substances addictives des semaines après avoir consommé la dernière dose de drogue (12) (fig. 2).

Nous ne sommes pas tous égaux face à l'addiction

Même si cette libération de dopamine pathologique semble être un prérequis dans le processus menant à l'addiction, elle ne peut expliquer à elle seule la maladie puisqu'une majorité de patients consomment ces drogues sans devenir addicts. Ainsi, aussi bien chez les rongeurs que chez l'humain, de plus en plus d'observations montrent que nous ne sommes pas tous égaux face à l'addiction et que des facteurs environnementaux et génétiques jouent également un rôle important. Il a été ainsi montré que la prévalence de l'addiction est identique chez les jumeaux homozygotes mais pas chez les jumeaux hétérozygotes (13). Il est également bien connu que les addicts ont des troubles de la prise de décisions et des traits impulsifs à mettre en relation avec un moins bon fonctionnement du cortex préfrontal comme il a été montré par IRM fonctionnel (IRMf) (14) ainsi que dans un modèle d'addiction chez le rongeur (15).

Même si les mécanismes mentionnés ci-dessus sont en relation avec les comportements addictifs avec substance, il devient de plus en plus évident que les troubles addictifs sans substance comme le jeu pathologique ou les troubles alimentaires partagent de nombreux point commun avec la consommation de drogue aussi bien au niveau clinique que physiopathologique. D'ailleurs dans le cas du jeu pathologique, celui-ci a été introduit dans le même chapitre que les troubles d'utilisation de substance dans le DSM V et reconnu de fait comme un désordre apparenté à l'addiction. La légalisation récente des jeux d'argents et paris sportifs sur internet a mis en lumière cette pathologie dont la prévalence est de 1% dans la population générale (16). La prévalence plus importante au sein de la population parkinsonienne, en particulier sous traitement d'agoniste dopaminergique, indique le rôle prépondérant joué par la dopamine dans cette pathologie (17) et en particulier les récepteurs dopaminergiques 2 (D2) (18). Tout comme l'addiction, les traits impulsifs et l'hypofrontalité présentent un facteur de risque (18).

Certains n'hésitent plus également à considérer l'obésité comme un type d'addiction. En effet, bon nombre d'hormones régulant le sentiment de satiété comme la grhéline, la leptine mais aussi l'insuline agissent directement sur les neurones dopaminergiques de l'ATV et peuvent en modifier l'activité pour soit augmenter ou baisser la motivation à prendre de la nourriture (19). Chez l'humain on constate comme pour les addicts, une baisse du nombre de récepteurs D2 dans le striatum chez les patients obèses (20).

Conlusion

Le tabagisme, l'alcoolisme, la cocaïnomanie ou encore le jeu pathologique semblent de plus en plus résulter du même processus pathologique commun impliquant la libération excessive de dopamine dans le système mésolimbique. Cette libération va engendrer un certain nombre d'adaptations à très long terme au niveau neuronal qui mènera vers des habitudes compulsives de consommation et une intense envie de consommer en présence d'indices liés à la prise de drogue.

Les traitements pharmacologiques existant sur le marché n'ont malheureusement pas pour but de normaliser ces adaptations et le taux très élevé d'échec pourrait en être une des conséquences. C'est la raison pour laquelle la recherche semble se concentrer sur les adaptations synaptiques provoquées par les substances addictives et les moyens d'éliminer ces empreintes de manières définitives grâce à d'anciennes méthodes comme la pharmacologie ou la stimulation cérébrale profonde mais aussi par de nouvelles comme l'optogénétique qui permet de moduler les réseaux neuronaux spécifiquement grâce à la lumière.

Dr méd. Jean Terrier
Département des Neurosciences Fondamentales, CMU
Université de Genève
1211 Genève
J.Terrier@unige.ch

Prof. Dr méd. Christian Lüscher
Clinique de Neurologie
Département des neurosciences cliniques, HUG
1211 Genève
christian.luscher@unige.ch

Références

sur notre site internet : www.medinfo-verlag.ch

Message à retenir

- La dopamine est un neuromodulateur qui renforce des connexions neuronales spécifiques liées à l'aspect motivationnel du comportement
- Le point commun des drogues addictives est d'augmenter la concentration extracellulaire de dopamine
- La libération excessive de dopamine va induire des adaptations neuronales à long terme (plasticité) qui pourrait être responsable de la rechute en présence d'indices liés à la consommation de drogue
- Cette libération peut également recruter à terme des zones neuroanatomiques liées à l'apprentissage automatique créant des habitudes de consommations
- La physiopathologie des troubles addictifs sans substance comme le jeu pathologique partage de nombreux points communs avec l'addiction aux substances

Références :

1. Wagner FA, Anthony JC. From First Drug Use to Drug Dependence: Developmental Periods of Risk for Dependence upon Marijuana, Cocaine, and Alcohol. Nature Publishing Group 2001. 26(4):479–88
2. Koob GF, Volkow ND. Neuropsychopharmacology - Neurocircuitry of Addiction. Neuropsychopharmacology 2009. 35(1):217-38
3. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A Neural Substrate of Prediction and Reward. Science 1997. 275(5306):1593-9
4. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? Brain Research Reviews 1998. 28(3):309-69
5. Lüscher C, Ungless MA. The Mechanistic Classification of Addictive Drugs. PLoS Med. Public Library of Science 2006. 3(11):e437
6. Balland B, Lüscher C. L'addiction : lorsque l'emballement des mécanismes d'apprentissage conduit à la perte du libre arbitre. Psychiatr Sci Hum Neurosci 2009. 7(1):35–42. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11836-009-0079-1
7. Tritsch NX, Sabatini BL. Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. Neuron 2012. 76(1):33–50
8. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. Nature 2001. 411(6837):583–7
9. Mameli M, Halbout B, Creton C, Engblom D, Parkitna JR, Spanagel R, et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. Nat. Neurosci 2009. 12(8):1036–41
10. Conrad KL, Tseng KY, Uejima JL, Reimers JM, Heng L-J, Shaham Y, et al. Formation of accumbens GluR2-lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving Nature. 454(7200):118–21
11. Zullino DLC Addiction : le côté obscur de l'apprentissage. Conférence Jeantet : Genève. 2008
12. Grimm JW, Hope BT, Wise RA, Shaham Y. Neuroadaptation: Incubation of cocaine craving after withdrawal. Nature. Nature Publishing Group 2001. 412(6843):141–2
13. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. Nat Rev Genet 2005. 6(7):521–32
14. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. Nat. Rev. Neurosci. 2011. 12(11):652–69. doi: 10.1038/nrn3119
15. Chen BT, Yau H-J, Hatch C, Kusumoto-Yoshida I, Cho SL, Hopf FW, et al. Rescuing cocaine-induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking. Nature. Nature Publishing Group 2013. 496(7445):359-62. doi: 10.1038/nature12024
16. Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry 2005. 66(5):564–74
17. Burkhart P, Lüscher C, Catalano-Chiuvé S, Gronchi-Perrin A, Vingerhoets FJG, Berney A. Troubles du contrôle des impulsions et maladie de Parkinson. Neurologie. Revue médicale suisse 2008. Volume 156(18):1145–50
18. Potenza MN. Neurobiology of gambling behaviors. Curr. Opin. Neurobiol 2013. 23(4):660-7. doi: 10.1016/j.conb.2013.03.004
19. Kenny PJ. Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. Nat. Rev. Neurosci 2011. 12(11):638–51
20. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008 Oct 12;363(1507):3191-200. doi: 10.1098/rstb.2008.0107

medito