

# Cerveau en fiches

## CHAPITRE 11 : ADDICTION

### DANS CE CHAPITRE

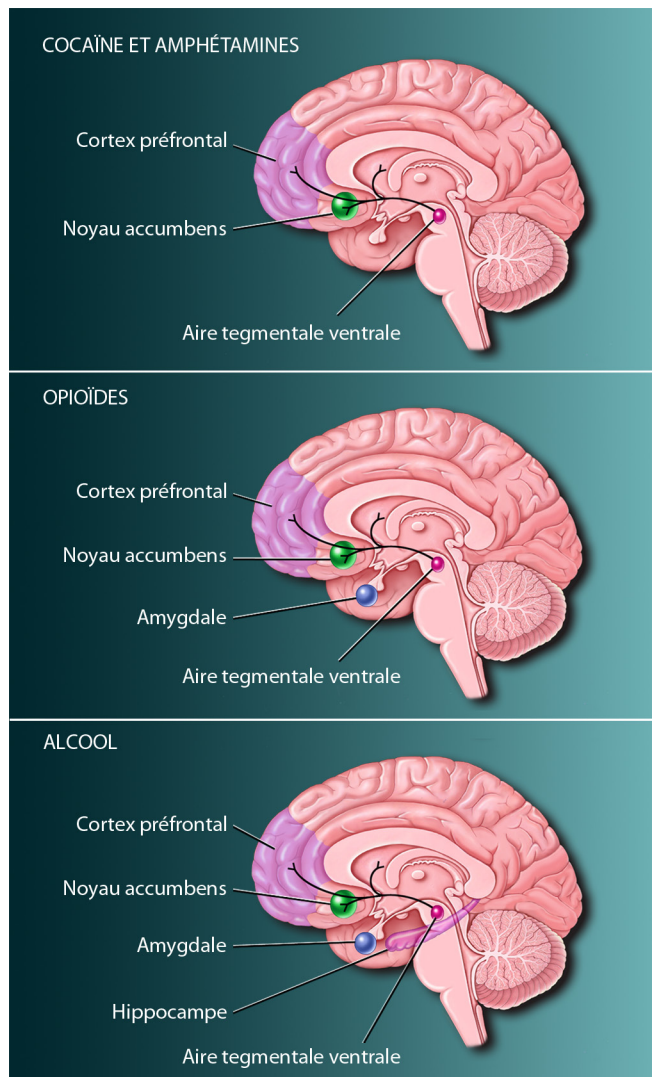
- Nicotine
- Alcool
- Cannabis
- Opiacés
- Psychostimulants
- Drogues « club »

L'abus de drogues est un problème majeur de santé publique. En effet plusieurs millions de personnes en France expérimentent ou abusent de produits licites ou illicites avec toutes les conséquences néfastes que l'on connaît et le coût considérable que cela représente pour la société (plus d'une centaine de milliards d'euros par an). Selon les derniers chiffres de l'OFDT (1), les consommations régulières d'alcool et de tabac concernent en moyenne 10 millions de personnes, et celle des drogues illicites telles que le cannabis, la cocaïne, l'ecstasy ou l'héroïne environ 2 millions.

S'il se poursuit sur une période suffisamment longue, l'abus de drogues - souvent défini comme l'usage nocif - peut profondément modifier la structure et la composition chimique du cerveau, conduisant donc une vraie pathologie cérébrale, appelée classiquement dépendance aux drogues ou addiction. L'addiction est caractérisée par un désir pathologique pour la drogue, c'est-à-dire que la recherche et la consommation de drogue occupent la majorité du temps et des pensées de l'individu au détriment des autres activités, et ces comportements persistent en dépit de leurs nombreuses conséquences néfastes. L'addiction est également caractérisée par la difficulté récurrente à contrôler à la fois les fréquences des prises et l'arrêt de la consommation en dépit de la volonté affirmée de l'individu de se détacher de la drogue.

Les individus expérimentent initialement la drogue pour différentes raisons, une des plus fondamentales étant que presque toutes les drogues procurent un sentiment de plaisir, ou encore soulagent les sentiments de stress et la souffrance émotionnelle. Les recherches en neurosciences ont d'ailleurs permis de montrer que la grande majorité des drogues active un réseau cérébral spécifique appelé le système de récompense.

Ce circuit est normalement impliqué dans les processus d'apprentissages fondamentaux qui participent à la survie de l'individu. Au cours de l'évolution ce système s'est adapté pour récompenser l'exécution de ces fonctions vitales



*Il existe un groupe de structures cérébrales communes aux effets de toutes les drogues. Ces structures comprennent les neurones à dopamine de l'aire tegmentale ventrale. Ces neurones projettent notamment sur le noyau accumbens, mais aussi sur d'autres régions, telles que le cortex préfrontal, l'amygdale ou l'hippocampe. Toutes les drogues (psychostimulants, opiacés, alcool,..) exercent leurs effets principalement via l'activation de ce système à dopamine, avec certaines autres spécificités au niveau des différentes régions en interaction avec le GABA et le glutamate.*

par une sensation agréable, notamment les effets plaisants et motivants des récompenses naturelles, comme manger ou boire lorsque l'on a faim ou soif. Ainsi lorsqu'une récompense produit des sensations de plaisir, l'individu apprend

à répéter les actions qui lui ont initialement permis d'obtenir cette récompense. Les drogues sont toutes capables d'activer ce même système de récompense, et par là même motiver la poursuite de la consommation.

Les recherches en neurosciences nous ont beaucoup appris sur la façon dont les drogues d'abus affectent l'activité des neurones pour exercer leurs effets au niveau cérébral. Les drogues d'abus modifient la façon dont les neurotransmetteurs font passer l'information d'un neurone à l'autre, certaines mimant l'action des neurotransmetteurs, tandis que d'autres les bloquent. D'autres encore modifient la façon dont ces neurotransmetteurs sont libérés ou inactivés. Au final, dans tous les cas, le système de récompense est activé de manière inappropriée dans la mesure où ces drogues altèrent la façon dont les messagers chimiques agissent sur ce circuit.

Enfin, il est clair aussi que le processus d'addiction nécessite plus que la simple activation du système de récompense. Au cours des vingt dernières années la recherche a permis de montrer qu'il existait une vulnérabilité individuelle aux effets des drogues avec des modifications complexes aboutissant *in fine* aux symptômes de l'addiction. En effet les circuits cérébraux qui sont modifiés concernent aussi ceux impliqués dans les fonctions exécutives et les capacités de jugement, circuits qui sont fondamentaux pour l'inhibition comportementale et la prise de décision.

Le processus addictif est influencé par de nombreux facteurs que les neuroscientifiques commencent simplement à mieux comprendre. La motivation pour la drogue est un point bien évidemment fondamental. Par exemple, un individu qui prend des opiacés pour en ressentir le « flash » peut facilement devenir dépendant alors même que ceux qui en font une utilisation contrôlée pour soulager la douleur le deviennent rarement. Des susceptibilités génétiques et des facteurs environnementaux tels que les stress vont également influencer sur la façon dont les individus vont répondre aux effets des drogues. Les caractéristiques pharmacochimiques des drogues elles-mêmes, telles que la vitesse à laquelle elles sont capables d'arriver à notre cerveau jouent aussi un rôle dans l'addiction. De plus, les développements de la tolérance (ce besoin progressif d'augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets) et de la dépendance (les adaptations physiologiques qui aboutissent au manque à l'arrêt de la drogue) peuvent être différents pour chaque individu. Ainsi la tolérance et la dépendance représentent classiquement des adaptations de notre cerveau et de notre corps à la consommation des drogues. Dans le même temps, l'individu va progressivement se rendre compte qu'il lui devient impossible de vivre sans la drogue. Ainsi, au fur et à mesure que ce sentiment augmente, la personne développe également une sorte de dépendance psychique. La recherche et la connaissance des facteurs psychologiques, comportementaux, neurobiologiques et environnementaux de la vulnérabilité aux addictions devraient donc faire émerger de nouveaux outils thérapeutiques.

## Nicotine

Les derniers chiffres de l'OFDT rapportent qu'environ 14 millions de personnes en France consomment régulièrement du tabac. Malgré la démonstration de sa nocivité, la nicotine reste la substance la plus largement consommée et abusée, et la consommation de tabac représente la cause de décès la plus facilement évitable. En effet, le coût est important en santé publique avec 60 000 décès annuels attribuables au tabac et un coût social très élevé (dépenses de santé, campagnes de prévention, pertes de revenus et de production, etc.).

La nicotine, principale substance incriminée dans les propriétés addictives du tabac, agit au travers des récepteurs de l'acétylcholine de type nicotinique. Elle a des effets à la fois stimulants et anxiolytiques. La nicotine stimule notamment les glandes surrénales et la décharge d'adrénaline qui en résulte provoque un « coup de fouet », avec une libération soudaine de glucose associée à une augmentation de la pression artérielle, de la respiration et de la fréquence cardiaque. De plus, la nicotine provoque une libération de dopamine au sein des régions cérébrales qui contrôlent la motivation, ce qui incite l'individu à continuer à fumer.

La meilleure compréhension de l'addiction en général, avec l'identification de la nicotine en tant que drogue addictive, a stimulé le développement des traitements. Les gommes à la nicotine, les patchs, les sprays nasaux, les inhalateurs sont tous efficaces pour traiter la dépendance à la nicotine et sont utilisés pour soulager les symptômes du manque. Ces substituts nicotiques produisent des altérations physiologiques moins graves, avec des niveaux de nicotine généralement moins importants qu'avec le tabac, et surtout éliminent l'exposition très nocive à la fumée.

Par ailleurs, le premier traitement non-nicotinique utilisé à avoir été prescrit pour l'addiction à la nicotine, est le bupropion, un médicament initialement utilisé comme antidépresseur. Une avancée intéressante a été le développement de la varenicline pour l'aide au sevrage, qui est un excellent exemple de la façon dont la recherche fondamentale peut conduire à la production de nouveaux médicaments. Ce médicament interagit directement avec les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine au sein des structures du circuit de la récompense et empêche l'action de la nicotine à ce niveau. Enfin, les thérapies comportementales sont aussi cruciales pour aider l'individu à faire face à court et long terme au risque de rechute.

## Alcool

Bien que légal comme le tabac, l'alcool est particulièrement addictif. L'abus d'alcool de même que la dépendance à l'alcool (alcoolisme) sont parmi les problèmes majeurs de santé publique, avec là encore un coût social considérable. Il y a environ en France, 5 millions d'usagers quotidiens, et environ 30 000 décès sont attribués à l'alcool chaque année. Il est clair que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent au développement

de l'alcoolisme, mais à ce jour, aucun facteur spécifique (ou combinaison de facteurs) ne permet de prédire quel individu va développer une dépendance à l'alcool. De nombreuses pathologies sont associées à la dépendance à l'alcool, dont notamment la cirrhose du foie, des cancers et des troubles cardiovasculaires, qui sont responsables d'un grand nombre de décès par an. En outre, le syndrome d'alcoolisation fœtale est la première cause évitable de retard mental.

L'éthanol, l'ingrédient actif des boissons alcoolisées, est une drogue particulièrement séduisante. Dans un premier temps, il réduit l'anxiété, les tensions et les inhibitions du comportement. À faible dose, il peut agir comme un stimulant, mais à des doses plus élevées, il agit comme un déprimeur. Dans les deux cas, il modifie sensiblement l'humeur et le comportement. Trop d'alcool peut aussi causer des baisses de température et des déshydratations.

L'alcool, qui est facilement absorbé dans la circulation sanguine et le cerveau, agit sur plusieurs systèmes de neurotransmetteurs. Par exemple, son action au niveau du récepteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) peut calmer l'anxiété, mais altérer le contrôle musculaire et diminuer les temps de réaction. À fortes doses, l'alcool diminue aussi la fonction des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate, cette interaction pouvant altérer la conscience et éventuellement conduire au coma.

La recherche chez l'animal a permis de montrer que l'alcool agit aussi en activant le système opioïde endogène. Cela signifie que des individus vulnérables peuvent ressentir quand ils boivent une euphorie qui peut s'apparenter aux effets des opiacés à travers leurs propres endorphines. Initialement le traitement par la naltrexone, un bloqueur des récepteurs des opiacés avait été développé pour le traitement de la dépendance à l'héroïne. Cette molécule s'est *in fine* avérée très intéressante pour le traitement de l'alcoolisme.

## Cannabis

Le cannabis, ou chanvre indien, est une plante qui est principalement consommée sous forme d'herbe (marijuana, beuh, ..) ou de résine (haschisch, shit, ..). Plus de 13 millions de personnes ont déjà expérimenté du cannabis en France et on estime à plus de 1 million les usagers réguliers. L'ingrédient actif du cannabis, responsable de ses effets psychoactifs, est le THC (tétrahydrocannabinol). La consommation de cannabis déforme la perception et altère donc la notion de temps, d'espace et de soi. Il peut également générer une anxiété intense dans certaines situations. La recherche en neurosciences a permis depuis quelques années une meilleure compréhension de ces différents effets.

Il a été montré que le THC se lie à des récepteurs spécifiques appelés récepteurs aux cannabinoïdes, impliqués dans la coordination des mouvements. Ceci permet notamment d'expliquer pourquoi les personnes qui conduisent après avoir fumé du cannabis ont leur compor-

tement altéré. De plus, l'hippocampe, une structure impliquée dans l'apprentissage et le stockage de la mémoire, contient également de nombreux récepteurs au THC. Là encore, c'est la raison pour laquelle les gros consommateurs de cannabis, ou les individus sous intoxication aiguë ont une baisse de la mémoire à court terme et de nombreuses difficultés à traiter des informations complexes.

Par ailleurs, il a été montré que les récepteurs aux cannabinoïdes ont des ligands naturels endogènes, nommés endo-cannabinoïdes, dont notamment l'anandamide. De gros efforts sont donc faits actuellement pour développer des médicaments ciblant ce système cannabinoïde endogène, et qui pourraient avoir des effets bénéfiques pour traiter un certain nombre de troubles cérébraux, y compris l'addiction au THC, l'anxiété et la dépression.

## Opiacés

L'utilisation par l'homme des drogues opiacées, telles que la morphine, remonte à des milliers d'années. Les primates non humains (singes) et les rats acquièrent rapidement le comportement d'auto-administration d'héroïne ou de morphine. Comme l'homme, ils deviennent tolérants et physiquement dépendants lorsque l'accès à la drogue est illimité. À l'arrêt de la drogue, les symptômes de manque (sevrage) vont alors de simples sensations déplaisantes (comparables à un état grippal) jusqu'à de sévères douleurs musculaires, crampes abdominales, diarrhées et troubles de l'humeur. Le nombre d'utilisateurs d'héroïne est actuellement évalué en France à environ 500 000.

Les opiacés augmentent le taux de dopamine libérée dans le système de récompense et miment les effets des opioïdes endogènes. Lorsque l'héroïne est injectée dans le système veineux, elle gagne le cerveau en 15 à 20 secondes pour agir sur les récepteurs aux opiacés présents dans de nombreuses régions cérébrales, dont le système de récompense. L'activation des récepteurs de ce circuit provoque une euphorie intense et brève, suivie par un état de bien-être et de relaxation durant quelques heures. Les drogues opiacées induisent des effets comparables à ceux produits de façon naturelle par les peptides opioïdes. Ils atténuent la douleur et calment la respiration, ils peuvent cependant provoquer nausées et vomissements, ou encore stopper les diarrhées. Cependant, à fortes doses, l'héroïne peut entraîner une détresse respiratoire, à l'origine du décès de milliers de personnes suite aux overdoses d'héroïne.

La méthadone est un traitement de substitution couramment utilisé dans l'addiction aux opiacés. Il s'agit d'un opioïde oral à longue durée d'action, qui prévient l'apparition des sensations de manque et des symptômes de sevrage, qui généralement motivent la rechute. Ainsi, la méthadone aide les personnes dépendantes aux opiacés à se réhabiliter. La naloxone et la naltrexone sont également utilisées. Ce sont des antagonistes des récepteurs aux opiacés, c'est-à-dire qu'ils peuvent bloquer ces récepteurs, annulant les effets plaisants des drogues opiacées. Ces bloqueurs seuls sont parfois utiles comme traitement dans

le cas où les personnes dépendantes sont très motivées pour arrêter. Des recherches sont en cours pour le développement d'une forme de naltrexone à très longue durée d'action avec laquelle une seule prise mensuelle serait nécessaire.

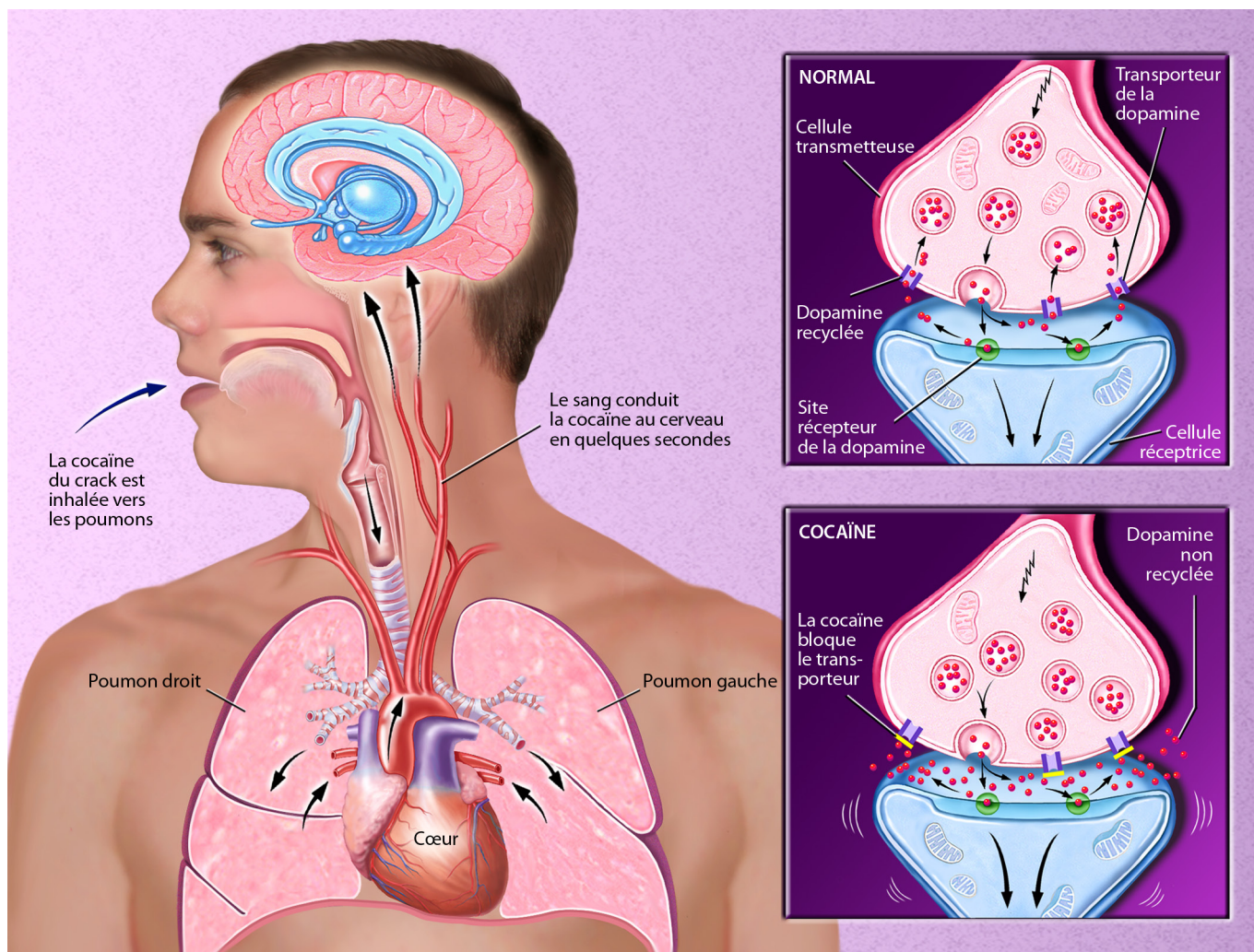
L'autre traitement de substitution aux opiacés, la buprénorphine (Subutex®), a un effet plus faible sur les récepteurs comparé à la méthadone, ce qui produit une euphorie limitée et évite donc que ce médicament soit détourné à des fins d'abus. En France, les prescriptions de buprénorphine représentent 75 % des médicaments de substitution aux opiacés délivrés en 2010.

### Psychostimulants

Cette classe de drogue inclut la cocaïne et les amphétamines. En France, en 2011, 1,5 millions de personnes âgées de 11 à 75 ans ont déclaré avoir déjà expérimenté la cocaïne dont 400 000 dans l'année. Une modification chimique produit le « crack », forme très répandue de

cocaïne qui est fumée. Il atteint le cerveau en quelques secondes produisant un pic d'euphorie et des sentiments puissants de force et de confiance en soi. Il existe également une forme fumée de méthamphétamine appelée « crystal meth », de plus en plus populaire. Le facteur neurochimique clé de l'effet récompensant des psychostimulants est leur capacité à augmenter considérablement les quantités de dopamine dans des régions cérébrales spécifiques comme le noyau accumbens au sein du circuit de récompense. Les altérations des niveaux de dopamine dans cette structure, provoquées par la prise chronique de cocaïne, sont connues pour entraîner une augmentation progressive de la motivation à consommer la drogue, aboutissant éventuellement à une addiction.

Par ailleurs, les cocaïnomanes consomment souvent de grandes quantités de drogue en seulement quelques jours. La « redescente » qui suit une telle période de consommation intense, est accompagnée de symptômes d'épuisement et de dépression sur les plans émotionnels et physiques.



Le crack (forme fumée de cocaïne) entre dans la circulation sanguine au travers des poumons et arrive au cerveau en quelques secondes. L'élément de base pour les effets plaisants de cette drogue est la synapse au niveau de laquelle les terminaisons des neurones à dopamine transmettent leurs signaux en libérant la dopamine, qui va ensuite agir sur des récepteurs spécifiques situés en surface du neurone cible. Ceci va ensuite déclencher un signal électrique qui est relayé via ce récepteur. La transmission du signal se termine lorsque la dopamine se détache des récepteurs et est recaptée par les terminaisons qui l'ont libérée. La cocaïne bloque la pompe (ou transporteur) qui est responsable de cette recapture, provoquant ainsi une accumulation de dopamine dans la synapse. Le circuit de la récompense est ainsi constamment stimulé de manière prolongée, produisant un intense sentiment d'euphorie.

Ces symptômes résulteraient d'une dépression dans le fonctionnement des systèmes à dopamine et à sérotonine, ainsi que d'une réponse exacerbée des systèmes cérébraux de réaction au stress. Des études cliniques évaluent actuellement le potentiel thérapeutique de vaccins produisant des anticorps dirigés contre la cocaïne.

### **Drogues « club »**

L'ecstasy, l'herbal X, le rohypnol (« roofies »), le GHB (gamma-hydroxybutyrate) et la kétamine sont les drogues les plus utilisées par certains adolescents et jeunes adultes dans le cadre des rave-parties ou des expériences de transes. Ces drogues sont censées augmenter l'endurance et produire des pics d'ivresse, qui font partie intégrante du ressenti de ces expériences. Cependant, les données les plus récentes de la recherche ont fait ressortir les graves dommages que peuvent produire ces drogues dans de nombreuses structures cérébrales.

Le MDMA, aussi appelé « ecstasy », « adam », ou « XTC », est une drogue synthétique psychoactive avec des propriétés hallucinogènes et amphétaminiques. Les usagers de ces drogues rencontrent donc des problèmes semblables à ceux rencontrés pour les consommateurs d'amphétamines et de cocaïne. De plus, il a été montré récemment que la consommation chronique d'ecstasy, qui a aussi des effets neurotoxiques, induit des modifications à long terme dans des régions du cerveau critiques pour la pensée, la mémoire et le plaisir. Le rohypnol, le GHB et la kétamine sont principalement des déprimeurs du système nerveux central. Étant le plus souvent incolores, insipides et inodores, toutes ces drogues peuvent être facilement ajoutées aux boissons à l'insu des individus, et sont donc souvent identifiées comme « drogues du viol » et associées aux agressions sexuelles. Mélangé à l'alcool, le rohypnol peut ainsi neutraliser les victimes potentielles et les empêcher de résister à une agression. En outre, le rohypnol peut être mortel lorsqu'il est mélangé à l'alcool et d'autres déprimeurs. Les effets du GHB sont à la fois euphorisants puis sédatifs, et il a été utilisé aussi aux USA comme anabolisants (body-building). La kétamine ou « spécial K » est un autre déprimeur utilisé comme drogue du viol. En effet, c'est un anesthésique à action rapide, avec des propriétés sédatives, hypnotiques, analgésiques et hallucinogènes. Elle est utilisée à usage médical et vétérinaire dans de nombreux pays comme anesthésique qui provoque une perte réversible de la conscience.

Ces drogues « club » sont souvent expérimentées par les usagers en poly-consommation. Cette pratique génère d'énormes problèmes car la combinaison de ces drogues, en particulier avec l'alcool, peut entraîner des effets délétères inattendus, et surtout à doses élevées des décès. L'épuisement physique associé à ce type de consommation peut également aggraver la toxicité de ces drogues et les problèmes associés.

*(1) Rapport OFDT - Drogues, chiffres clés, 4<sup>e</sup> Édition - Janvier 2012*