

la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / AUTOMNE - HIVER 2017

NUMÉRO

53

Le buveur, 1882



Les nouvelles addictions, 2017



La maladie de Parkinson 4
Histoire et valeur heuristique
d'une maladie

NeuroFrance 2019, Marseille 12

Dossier 13
Les nouvelles addictions

11^e Forum FENS 2018, Berlin 36

Tribune libre 37
Les dérivés cannabinoïdes
en neurologie : quelles
perspectives thérapeutiques ?

Colloque biennal 40
NeuroFrance 2017, Bordeaux

Lecture Alfred Fessard 41
Patrick Charnay

Assemblée Générale 2017 42

Semaine du Cerveau 46
Édition 2017

Vie de la Société 47

Journées thématiques 48
de la Société des
Neurosciences
Illkirch (Strasbourg)
7-8 juin 2018

La Lettre des Neurosciences
est éditée par la Société des Neurosciences

Université de Bordeaux · case 67
146, rue Léo-Saignat
33077 Bordeaux Cedex · France
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax : +(0)5 57 57 36 69
info@societe-neurosciences.fr
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef :

Yves Tillet
INRA, PRC, CNRS UMR 7247, Université de Tours
IFCE, Centre de Recherche INRA Val de Loire
37380 Nouzilly, Fax : +(0)2 47 42 77 43
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

Fabrication : I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon

Concept maquette : Mazarine communication

Comité de rédaction :

J.-G. Barbara (Paris), C. Cleren (Rouen), J. Danna (Marseille), B. Dehouck (Lille), F. Eustache (Caen), S. Gaillard (Strasbourg), M. Garret (Bordeaux), J.-L. Gonzalez De Aguilar (Strasbourg), N. Mandairon (Lyon), A. Réaux-Le Goazigo (Paris).

Ont participé à ce numéro : S. Ahmed, M. Auriacombe, N. Ballon, C. Baunez, A. Benyamina, E. Bezard, P. Brunault, F. Chaouloff, R. Courtois, M. Degoulet, M. Dongelmans, A.-L. Dubessy, J.-C. Dupont, M. Fatséas, P. Faure, C. Galan, S. Garel, J.-A. Girault, L. Karila, C. Léna, P.-H. Luppi, C. Lüscher, M. Naassila, J. Naudé, V. Pascoli, R. Salesse, M. Solinas, F. Serre, B. Stankoff, N. Thiriet.

Rappel : dates limites pour nous adresser vos textes et annonces : le 31 janvier pour le numéro de printemps, et le 1^{er} septembre pour le numéro d'hiver.

Photographie de couverture :

En haut : Le Buveur, Père Mathias, Henri de Toulouse Lautrec, 1882. En bas : Les nouvelles addictions, © S. Gaillard pour La Lettre.

La maladie de Parkinson illustre bien, à mon avis, les attendus et les difficultés de la recherche en neurosciences.

Comme toute recherche, elle vise à comprendre et guérir les maladies, et elle bute sur les difficultés d'approches inhérentes au cerveau. Il y a cette année 200 ans que cette pathologie a été décrite et, malgré les très nombreuses études réalisées et les innombrables publications (j'ai relevé près de 70 000 articles référencés dans PubMed pour les 100 dernières années), il n'existe toujours pas de moyen pour prévenir et guérir cette maladie. Mais si les recherches n'ont pas donné les résultats escomptés, elles ont cependant permis d'améliorer nos connaissances sur le fonctionnement cérébral et les circuits neuronaux. Cette maladie est étudiée pour elle-même mais en même temps, elle constitue également un très bon modèle pour comprendre la physiologie cérébrale. Dans la rubrique Histoire des Neurosciences, Jean-Claude Dupont nous décrit avec précision les apports de ces 200 années de recherches à la compréhension du fonctionnement du cerveau.

Un autre domaine encore plus ancien est abordé dans le Dossier de ce numéro, il s'agit de l'addiction. Ici, nous avons choisi de nous focaliser sur les nouvelles addictions générées en partie par l'évolution de nos modes de vie. Qui n'a pas entendu autour de lui que tel ou tel est « accro » au sport, au jeu ou au travail ? Nous avons souhaité faire le point sur ce sujet et nous avons demandé à des spécialistes, parmi les meilleurs, d'aborder ces nouvelles addictions dites « sans substrat » que sont le sport, le sexe, les jeux vidéo, les jeux d'argent... Ces nouvelles drogues peuvent avoir des conséquences tout aussi dévastatrices que les drogues plus classiques, sur le quotidien des personnes concernées et leur environnement social. Comment surviennent ces addictions ? Les mécanismes cérébraux sous-jacents sont-ils les mêmes que pour les autres drogues ? Quelles sont les solutions apportées par la recherche ? Autant de questions qui sont abordées dans ce Dossier préparé par Maurice Garret avec l'aide de Serge Ahmed de l'UMR CNRS 5293 à l'Université de Bordeaux et de moi-même. Un Dossier passionnant et très complet que je vous invite à découvrir sans délai !

Si le propre des drogues est d'interagir avec la neurotransmission pour modifier le fonctionnement cérébral, et c'est bien souvent l'effet recher-



PAR YVES TILLET

ché, consciemment ou non par les toxicomanes, les drogues peuvent aussi être utilisées pour leurs effets bénéfiques sur la santé, au-delà de leurs effets nocifs. Entre les deux, le débat est parfois vif ; que ce soit au niveau sociétal, juridique ou médical. Sans pour autant pouvoir trancher et apporter une réponse définitive, nous avons demandé à Bruno Stankoff et Anne-Laure Dubessy de l'Institut du Cerveau et de la moelle Epinière de s'exprimer sur ce sujet dans la Tribune Libre. À lire sans attendre pour apprendre que dans ce domaine aussi des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer de nouvelles voies thérapeutiques.

Cette Lettre est aussi consacrée à la vie de la Société avec les événements passés et un retour sur NeuroFrance 2017 à Bordeaux, un « grand cru » comme il se doit, la Lecture Alfred Fessard, et bien d'autres informations passées ou à venir.

2018 approche !

- Soyez nombreux à *proposer des symposiums* en janvier pour *NeuroFrance 2019* qui aura lieu à Marseille du 22 au 24 mai. D'après vos propositions, le Conseil scientifique établira le programme scientifique au début du printemps.
- Participez à la prochaine *Semaine du cerveau*, nous sommes en pleine préparation. C'est une expérience très enrichissante à ne pas manquer !
- Rejoignons les neurosciences, cap à l'est, avec un premier rendez-vous à Strasbourg les 7 et 8 juin pour les 3^e Journées thématiques *Advances in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders*, et un second rendez-vous à Berlin pour le 11^e Forum de la FENS du 7 au 11 juillet, venez nombreux représenter les neurosciences françaises.

En attendant je vous souhaite une très belle fin d'année 2017 et vous adresse tous mes vœux de réussite pour vos projets 2018.

Très bonne lecture à tous !

La maladie de Parkinson : histoire et valeur heuristique d'une maladie

| PAR JEAN-CLAUDE DUPONT

(Centre d'histoire des sciences, des sociétés et des conflits (CHSSC-EA 4289), Université de Picardie Jules Verne, UFR de sciences humaines et sociales et philosophie, Chemin du Thil, Amiens)

En 1817, le médecin anglais James Parkinson (1755-1824) publie sa fameuse monographie *An essay on the shaking palsy* (« Essai sur la paralysie agitante »), considérée comme l'« acte de naissance » clinique de la maladie qui portera son nom. Après une longue période d'études anatomo-pathologiques et de traitements empiriques, la maladie devient à partir du milieu du XX^e siècle source de découvertes dans plusieurs domaines fondamentaux : la neurochimie cérébrale et la physiologie du contrôle moteur et des ganglions de la base. Cette compréhension des mécanismes fondamentaux est issue d'une interaction entre recherche, thérapeutique et pathogénique, illustrant la valeur heuristique de la maladie, objet, mais aussi source de connaissance.

Une longue histoire clinique

Le mérite de Parkinson est d'avoir, dans cet essai, réuni en une seule entité clinique une maladie jusque-là non répertoriée, mais dont les symptômes avaient déjà été décrits (1). Ainsi, le médecin grec de l'Antiquité Claude Galien avait probablement déjà présenté certains signes de la maladie : des tremblements survenant au repos, des troubles de la posture et une paralysie. Mais dans son essai, Parkinson insiste sur la spécificité du tremblement de repos, comme l'a fait le médecin, chimiste et physiologiste d'origine allemande Franz de le Boë, dit Franciscus Sylvius (1614-1672). Ce dernier oppose le tremblement survenant lors d'un mouvement volontaire à celui apparaissant au repos, caractéristique de la pathologie. En outre, Parkinson présente la silhouette particulière des patients — courbée —, également décrite par le médecin et chimiste allemand Hieronymus David Gaubius (1705-1780), ainsi que la « festination » de la marche, traînante, rapide et à petits pas, relevée par le médecin et botaniste français François Boissier de Sauvages (1706-1767).

Ce mémoire de Parkinson n'a pas de retombée immédiate jusqu'à ce qu'il soit sorti de l'oubli par le clinicien et neurologue français Jean-Martin Charcot (1825-1893) (2). Ce dernier souligne que la maladie n'est pas une paralysie à proprement parler et la nomme alors « maladie de Parkinson ». En France, c'est avec les médecins Armand Trousseau (1801-1867) et Alfred Vulpian (1826-1887) que Charcot formalise la triade classique des symptômes de la maladie : la

rigidité musculaire (hypertonie), le tremblement de repos, la rareté et la lenteur des mouvements (akinésie et bradykinésie). L'école de la Salpêtrière à Paris complète ensuite ce tableau et décrit des formes moins classiques de la maladie, ainsi que son évolution. Quant au neurologue allemand Hermann Oppenheim (1857-1919), à Berlin, il insiste sur la fréquence élevée des troubles végétatifs, par exemple digestifs, urinaires, sensoriels ou cutanés, associés à la maladie, et parfois plus handicapants que les symptômes moteurs.

À la recherche de la cause lésionnelle : l'implication des ganglions de la base

Quelles sont les causes de la maladie ? L'anatomo-pathologie prend du retard par rapport à la clinique. Parkinson lui-même, ne disposant pas de données anatomiques, pense à une perturbation de l'influx nerveux dans la moelle épinière et le bulbe rachidien, par analogie avec les lésions médullaires et les complications neurologiques du mal de Pott (une atteinte de la moelle épinière due à l'agent pathogène de la tuberculose). Charcot et d'autres médecins, tel Oppenheim, classent la maladie parmi les « névroses ». Ce n'est qu'à la fin du XIX^e siècle qu'on l'attribue à une lésion cérébrale.

Étudier les lésions cérébrales à cette époque est une tâche délicate, car les malades sont souvent très âgés à leur décès, et des altérations de la circulation sanguine, associées à la sénilité, rendent le tissu cérébral fragile. En 1895, le neurologue et anatomo-pathologiste français Édouard Brissaud (1852-1909) rattache la maladie à une lésion ou à un dys-

fonctionnement de la région sous-thalamique au niveau de la substance noire (*substantia nigra* ou *locus niger*), une structure centrale du cerveau. Pour ce faire, il se fonde sur une observation du neurologue français Paul Blocq (1860-1896) et d'un élève roumain en stage chez Charcot, Gheorghe Marinescu (1863-1938), montrant que des tremblements de type parkinsonien sont liés à une tumeur dans cette partie du cerveau. Le globus pallidus (ou pallidum) et le striatum seront ensuite mis en cause.

En 1912, le neuroanatomiste et psychiatre allemand Frederic Lewy décrit les « inclusions » (ou amas) spécifiques de la maladie de Parkinson dans les neurones de la substance noire ; ce sont les corps de Lewy. Puis le neurologue britannique Samuel Kinnier Wilson introduit le terme d'« extrapyramidal » pour présenter les symptômes de la maladie, notamment la rigidité.

Pendant quelques années, la maladie de Parkinson est ensuite remise en question, en tant qu'entité autonome, à cause de l'épidémie d'encéphalite léthargique (une infection cérébrale virale) qui se propage en Europe entre 1915 et 1926. Les symptômes de cette infection ressemblent à ceux de la maladie de Parkinson. Mais au terme d'une histoire complexe, notamment grâce à la thèse de doctorat du neuropathologiste russe Konstantin Tretiakoff publiée en 1919, la maladie est définitivement reconnue comme une dégénérescence des noyaux gris centraux ou noyaux basaux (striatum et substance noire). Un dysfonctionnement des neurones de ces noyaux entraînerait rigidité et tremblements.

Errements thérapeutiques

Telle est donc la situation dans les années 1950. Aucun traitement de la maladie de Parkinson n'est alors disponible. Dans les années 1930, on réalise les premières tentatives de neurochirurgie, l'objectif étant de supprimer l'influx nerveux entre le cortex et la moelle épinière (le faisceau pyramidal). Ce n'est pas concluant. Puis apparaît la chirurgie stéréotaxique : un dispositif mécanique est fixé sur la tête du patient et des guides solidaires de ce dispositif permettent aux chirurgiens de léser des régions précises du cerveau, notamment les noyaux gris centraux. Les résultats thérapeutiques ne sont pas satisfaisants, mais on comprend mieux comment fonctionnent ces noyaux.

À l'époque, les traitements reposent sur des méthodes empiriques. En son temps, Parkinson avait préconisé des saignées décongestionnantes à la base du cou ou les médicaments purgatifs. On essaie ensuite toute une panoplie de substances : sulfate de fer, chlorure de baryum, bromures, barbituriques, chanvre indien, extraits thyroïdiens, etc. Sans bénéfice notable pour le malade.

En 1930, à Berlin, le médecin allemand Heinrich Rosin (1863-1934) utilise des extraits de ganglions de la base bovins pour tenter de soigner les patients. Il espère ainsi compenser le dysfonctionnement des ganglions de la base des malades. Mais c'est un nouvel échec. Les extraits cérébraux de substitution restent toutefois le traitement privilégié des maladies nerveuses durant toute la première moitié du XX^e siècle. Précédemment, le principal progrès théra-



UN PARKINSON PEUT EN CACHER UN AUTRE

| PAR STÉPHANE GAILLARD

Lorsque le très intéressant article de Jean-Claude Dupont sur l'histoire de la maladie de Parkinson est parvenu à la rédaction de La Lettre, nous avons cherché à l'illustrer par un portrait de James Parkinson.



En utilisant les mots clés « James Parkinson » et « image »

sur un moteur de recherche, près d'une centaine de sites proposent un portrait de Parkinson, certains de ces sites étant directement consacrés à la maladie de Parkinson. Ce portrait est celui d'un homme robuste, brun et doté d'une barbe fournie (photo ci-dessus). En observant les détails de cette image, on peut se rendre compte assez rapidement qu'il ne s'agit pas d'un dessin, ni d'une peinture, mais bien d'une photographie dans l'esprit des daguerréotypes. Une question se pose alors : comment une photographie de James Parkinson, mort en 1824, pourrait-elle exister alors que la première photographie officiellement connue, prise par Nicéphore Niépce depuis la fenêtre de sa maison, est datée de 1826 ? Il ne fait aucun doute que le personnage à la barbe fournie de ce portrait que l'on peut trouver sur internet n'est pas James Parkinson ! Mais alors, qui est-il ? En poursuivant nos recherches nous avons constaté que nous n'étions pas les premiers à nous poser ces questions (1, 2). Et nous avons constaté que la réponse à cette énigme avait été trouvée (2,3). Le personnage représenté sur cette photo est James Cumine Parkinson (1832-1887), un aspirant de la marine ayant fait carrière en Australie, Nouvelle Zélande et Tasmanie, dont on peut trouver la biographie et d'autres photos sur le site : <http://www.lecalehistory.co.uk/parkinson/> Un Parkinson peut en cacher un autre... À notre connaissance, il n'existe aucun portrait de l'auteur de « An essay on the shaking palsy ».

Cette étrange énigme n'est pas sans rappeler une ancienne et humoristique controverse selon laquelle ce ne serait pas Shakespeare qui aurait écrit « Hamlet » mais un illustre inconnu qui s'appelait aussi William Shakespeare...



stephane.gaillard16@wanadoo.fr

(1) M. Lawden, *Practical Neurology* 2011;11:316. doi:10.1136/practneurol-2011-000093

(2) <https://searching4james.wordpress.com/tag/james-parkinson/page/2/>

(3) Stott SRW. *Pract Neurol* 2015;0:1. doi:10.1136/practneurol-2014-001043

Histoire des Neurosciences

peutique de la maladie de Parkinson attribuable à Charcot préconisait d'utiliser des extraits de belladone (une plante herbacée), riche en molécules nommées alcaloïdes. Ces dernières atténuent certains signes de la maladie et sont alors le principal remède antiparkinsonien. En effet, quelques symptômes, tels que les tremblements et l'hypersalivation, évoquent une hyperexcitation du système cérébral cholinergique, c'est-à-dire un excès de fonctionnement des neurones transmettant de l'acétylcholine pour communiquer. Or, les alcaloïdes sont des inhibiteurs naturels de ces neurones, des anticholinergiques. À partir de 1945, on commence à synthétiser chimiquement des anticholinergiques : trihexyphénidyle (Artane®), orphénadrine (Disipal®), profénamine (Parsidol®), etc. Dans les années 1950, les seuls traitements disponibles de la maladie de Parkinson sont ces anticholinergiques et la chirurgie lésionnelle du faisceau pyramidal ou des ganglions de la base.

La maladie de Parkinson, une affaire de chimie

Les années cinquante voient la pénétration au niveau cérébral de la théorie chimique de la neurotransmission, jusque-là cantonnée au niveau périphérique. Cette émergence de la neurochimie cérébrale, largement issue des progrès des techniques d'exploration, va se traduire par l'entrée en scène de la dopamine. Pour comprendre ceci, il est nécessaire de faire un détour par la pharmacologie (3).

En 1955, le médecin et neurobiologiste Arvid Carlsson, de l'Université de Lund en Suède, le futur lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine de 2000, étudie le mode d'action de la réserpine, une molécule qui vient d'être isolée par les chimistes et qui est alors prescrite à faible dose contre la dépression. En revanche, à fortes doses, la réserpine aggrave la dépression et les troubles psychotiques (on parle d'effets neuroleptiques).

Avec son compatriote chimiste Nils-Åke Hillarp, Carlsson montre, chez l'animal, que l'administration de réserpine dimi-

nue le nombre des vésicules contenant des catécholamines — l'adrénaline et la noradrénaline — dans les terminaisons nerveuses du système périphérique. Carlsson suppose que, dans le système nerveux central, la réserpine « vide » aussi le stock de catécholamines, ce qui expliquerait ses effets neuroleptiques à forte concentration.

Comment prouver cette hypothèse ? En reconstituant le stock des catécholamines dans les terminaisons nerveuses, Carlsson espère empêcher la réserpine d'agir. Mais il rencontre deux obstacles. D'une part, les catécholamines ne traversent pas la barrière hématoencéphalique, qui isole le cerveau du reste de l'organisme. D'autre part, les techniques disponibles ne permettent pas de mesurer les quantités de catécholamines dans le cerveau.

Carlsson lève ces deux obstacles en impliquant deux substances connues, la L-dopa et la dopamine. Le chimiste George Barger a synthétisé la dopamine en 1910. Quant à la L-dopa, elle est identifiée dans les tissus animaux dès 1913 par le biochimiste Markus Guggenheim. Par ailleurs, depuis 1937, grâce aux travaux de Hermann Blashko et de Peter Holtz, on connaît la séquence métabolique des catécholamines, c'est-à-dire l'ensemble des réactions chimiques qui aboutissent à leur synthèse (Figure 1).

Ainsi, on suppose que le seul intérêt de la L-dopa et de la dopamine est d'être des précurseurs des catécholamines... Mais dans les années 1950, on connaît la neurotransmission chimique dans le système nerveux périphérique et on cherche des substances pouvant jouer le rôle de neurotransmetteurs dans le cerveau. Comme la noradrénaline est détectée dans le système nerveux périphérique, on tente d'abord d'isoler les catécholamines dans les tissus cérébraux. En 1954, la neuroscientifique Allemande Marthe Vogt montre que les concentrations cérébrales de noradrénaline sont très faibles, ce qui provoque une certaine désillusion. Puis, en 1958, Carlsson développe une méthode de dosage spécifique de la dopamine : elle est présente dans le cerveau,

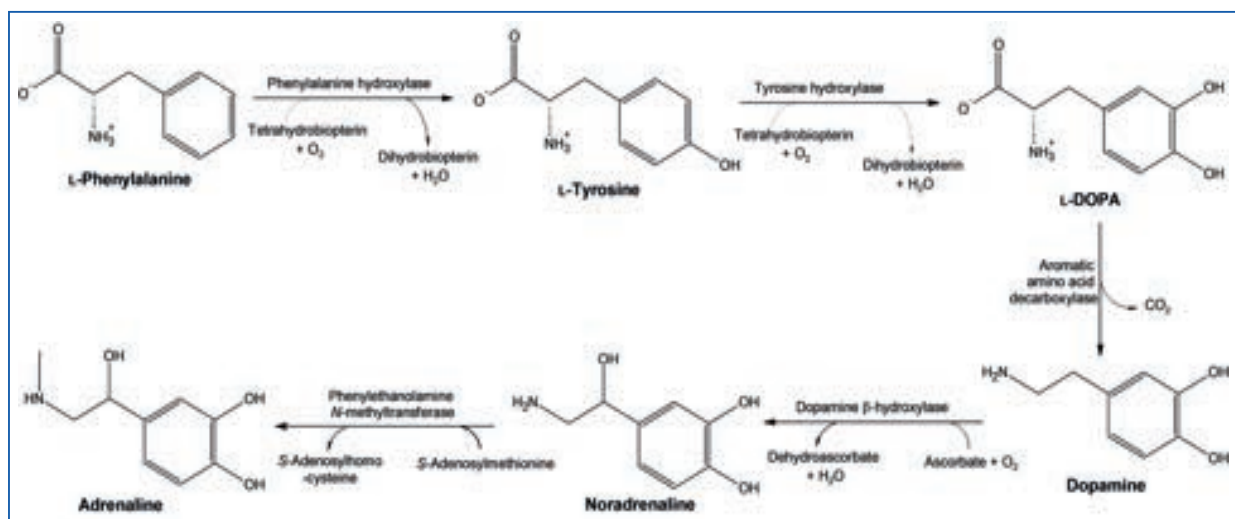


Figure 1 - Métabolisme des catécholamines. Les voies métaboliques de synthèse des catécholamines partent de deux acides aminés essentiels la Phénylalanine et la Tyrosine étant le produit de la phénylalanine hydroxylase. Une tyrosine hydroxylase oxyde à nouveau le cycle aromatique pour produire la dihydroxyphénylalanine (DOPA). Une DOPA décarboxylase produit la dopamine, qui est ensuite oxydée en noradrénaline, puis méthylée en adrénaline.

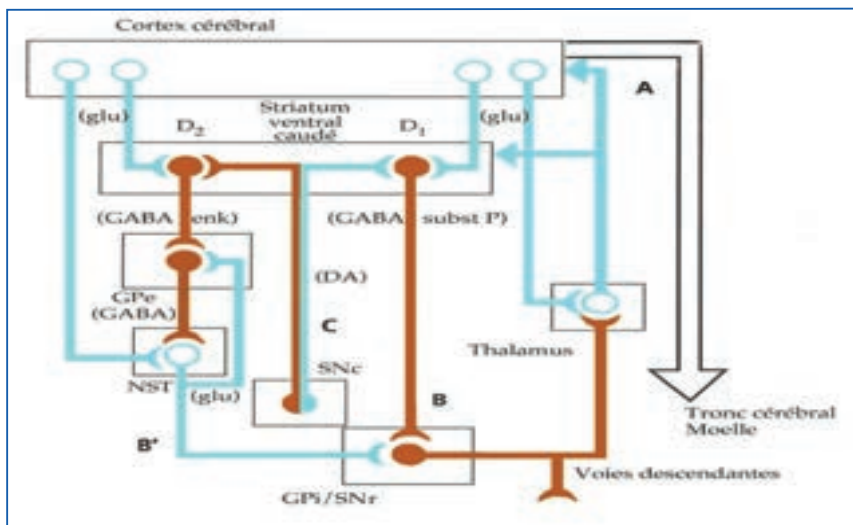


Figure 2 - Circuiterie fonctionnelle du système des ganglions de la base. Influences excitatrices (bleu), influences inhibitrices (orange). Neurotransmetteurs : glu (glutamate), DA (dopamine), enk (encéphaline). D1 et D2 désignent les deux types de récepteurs à la dopamine. GPe (Globus Pallidus externe), GPi (Globus Pallidus interne), SNc (Substance Noire pars compacta), SNr (Substance Noire pars reticulata), NST (noyau subthalamique). Boucle cortico-thalamo-corticale (A), boucles directe et indirecte (B et B'), boucle nigro-stiée (C).

à des concentrations semblables à celles de la noradrénaline. Carlsson peut alors vérifier son hypothèse : quand il administre de la réserpine aux animaux, la dopamine disparaît complètement de leur cerveau. Puis il leur injecte de la L-dopa, qui, contrairement aux catécholamines, traverse la barrière hématoencéphalique : de la dopamine s'accumule à nouveau dans leur cerveau. Ainsi, la L-dopa bloque les effets de la réserpine. Pour Carlsson, la conclusion est claire : la dopamine est un neurotransmetteur central, la réserpine interférant avec le système dopaminergique.

Autrement dit, en 1959, Carlsson affirme que la dopamine est une molécule active dans le cerveau et que ce n'est pas seulement un précurseur de la noradrénaline. Quelques années plus tard, avec des collègues, il développe une méthode de fluorescence qui permet de localiser la noradrénaline et la dopamine dans les cellules nerveuses.

Quel est le lien avec la maladie de Parkinson ? On sait déjà à cette époque que la réserpine provoque des effets secondaires proches des symptômes parkinsoniens... Et on localise précisément la dopamine dans le cerveau : elle est notamment présente dans les noyaux gris centraux. Carlsson propose alors que la dopamine contrôle certaines fonctions motrices et qu'un déficit cérébral en dopamine provoque la maladie de Parkinson (4).

Son hypothèse est reçue avec scepticisme, certains scientifiques pensant que la dopamine ne peut pas jouer un si grand rôle dans le cerveau. Pourtant, peu de temps après, à Vienne, le médecin Oleh Hornykiewicz confirme l'hypothèse de Carlsson. Avec ses collègues, dont le neurologue et psychiatre allemand Walter Birkmayer (1910-1996), il montre que la quantité de dopamine diminue dans le striatum et la substance noire des patients atteints de la maladie de Parkinson. La dopamine ne traverse pas la barrière hématoencéphalique, mais la L-dopa, administrée dans le sang des patients, réduit les symptômes de la maladie. Ce résultat est confirmé en 1961 par le neurologue québécois André Barbeau.

En 1964, à New York, le neurologue américain George Cotzias montre que l'administration prolongée, par voie orale, de concentrations élevées de L-dopa améliore l'état clinique

des sujets parkinsoniens. Les débats pharmacologiques autour de la dopamine sont intenses et donnent lieu à des développements biochimiques intéressants. Par exemple, à Montréal, le biochimiste Théodore Sourkes émet l'hypothèse que le fait que la dopa décarboxylase, l'enzyme transformant la L-dopa en dopamine, soit présente partout dans l'organisme, garantit que la L-dopa se transforme bien en dopamine. Mais la présence, dans le cerveau et le reste de l'organisme, d'enzymes variées participant à la synthèse et à la dégradation de la dopamine suppose que celle-ci ne reste pas longtemps libre dans le sang ou le tissu cérébral... Alfred Pletscher, de l'Université de Zurich en Suisse, propose alors à W. Birkmayer d'administrer aux patients de la L-dopa avec un inhibiteur de la dopa décarboxylase. Si l'hypothèse dopaminergique est juste, l'action thérapeutique de la L-dopa devrait être annulée. Mais on observe, au contraire, une amélioration de l'efficacité de la L-dopa. En 1967, Pletscher et ses collègues expliquent ce résultat : l'inhibiteur, pénétrant peu dans le cerveau, prévient la transformation de la L-dopa en dopamine, mais essentiellement en dehors du cerveau. Par conséquent, des quantités importantes de L-dopa continuent à entrer dans le tissu cérébral, où la dopamine est produite, car l'enzyme décarboxylase y reste active. Ainsi, est introduit le traitement par le Modopar®, association de L-dopa et de benserazide, un inhibiteur de la dopa décarboxylase, qui est encore utilisé aujourd'hui comme antiparkinsonien.

Les usages multiples de la stimulation cérébrale, outil thérapeutique et d'exploration

La dopathérapie, utilisée de façon prolongée, provoque cependant des effets secondaires plus ou moins graves, et devient inefficace chez certains patients. Les années 1990 voient le fort développement du traitement chirurgical des troubles du mouvement. Après quelques essais infructueux de transplantations neuronales (Björklund 1985, Madrazo 1987), un traitement alternatif à la dopathérapie voit le jour : la stimulation cérébrale profonde (DBS pour *deep brain stimulation*) (5). On ne cherche alors plus à détruire une région

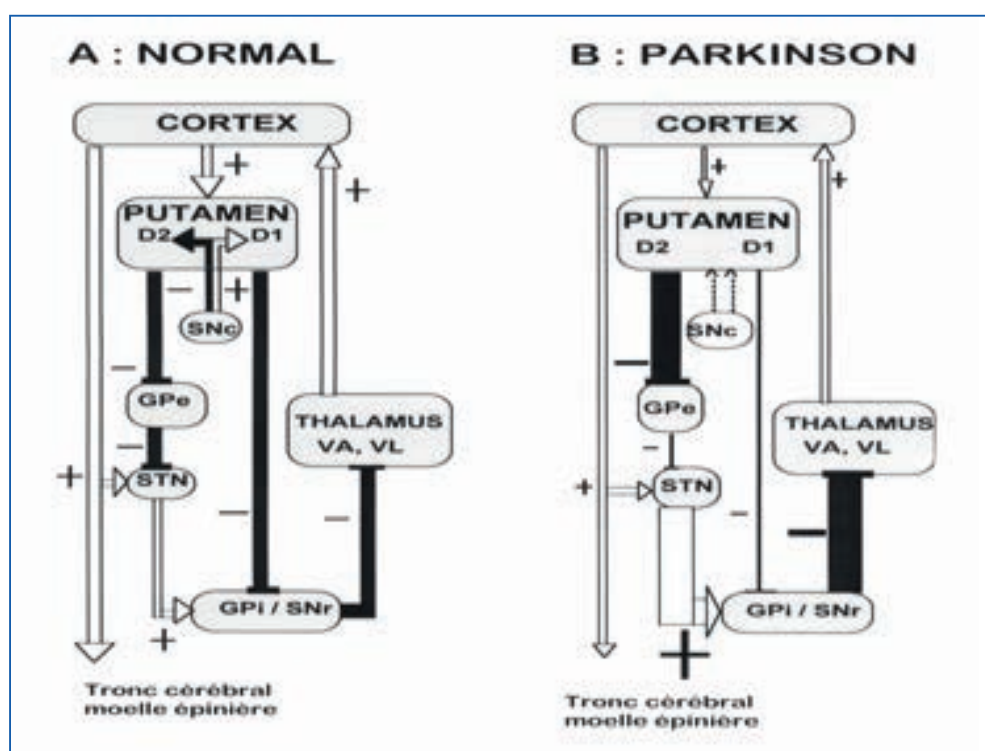


Figure 3 - Situation normale et pathologique dans la maladie de Parkinson. Influences excitatrices (blanc), influences inhibitrices (noir). Globus pallidus externe (GPe), globus pallidus interne (GPi), noyau subthalamique (STN), substance noire pars reticulata (SNr), substantia nigra pars compacta (SNc), thalamus ventrolatéral (VL). D1 et D2 désignent les deux types de récepteurs à la dopamine.

du cerveau, on la stimule en y implantant des électrodes. La stimulation à haute fréquence a les mêmes conséquences que la lésion : elle inhibe l'activité des neurones.

En 1986, l'équipe du neurochirurgien français Alim-Louis Benabid et du neurologue Pierre Pollak à Grenoble parvient ainsi à traiter efficacement des patients atteints de la maladie de Parkinson en introduisant des électrodes dans les noyaux du thalamus. Ces électrodes sont raccordées à un boîtier de stimulation placé sous la peau. L'excitation électrique des neurones dans ces régions cérébrales diminue les symptômes moteurs de la maladie. En 1991, les groupes de Benabid et de Serge Blond et Jean Sigfried rapportent leurs résultats pour les tremblements de la DBS thalamique. La DBS Vim (ventrointermedialis nucleus) concurrence la thalamotomie. En 1994, le groupe de Pierre Pollak commence à stimuler une nouvelle cible impliquée dans la maladie de Parkinson : le noyau sous-thalamique de Luys. La DBS STN (subthalamic nucleus) concurrence la subthalamotomie, tandis que le groupe de Sigfried utilise pour la première fois la DBS Gpi (globus pallidus pars interna), concurrençant la pallidotomie alors récemment réintroduite. Les années 2000 voient les essais randomisés de traitement de ces DBS pour les troubles moteurs (maladie de Parkinson, dystonie, tremblement essentiel, syndrome de Gilles de la Tourette). Contrairement à une idée reçue, l'extension de l'indication de la DBS à certaines maladies psychiatriques n'est pas issue de l'observation des effets indésirables chez les patients sous DBS, à savoir les modifications de l'humeur ou du comportement. Historiquement, la neurostimulation et les questions éthiques corrélatives ont été respectivement proposées à des fins psychiatriques et discutées bien avant la constatation récente de ces effets bien réels.

Par ailleurs, outre l'utilisation thérapeutique, la neurostimulation est également devenue très tôt un outil d'exploration du fonctionnement cérébral. L'émergence de la technique et les succès des neurochirurgiens grenoblois doivent être replacés dans le contexte historique général de l'exploration fonctionnelle des structures profondes du cerveau humain, plus spécialement des ganglions de la base.

Du point de vue de l'histoire des techniques, la DBS se situe en effet dans le prolongement de l'électrostimulation et de la chirurgie stéréotaxique. Dans la longue histoire de la neurostimulation, celle-ci est d'abord corticale, avec une forte tradition italienne (Giovanni Aldini (1762–1834), Luigi Rolando (1773–1831), Ezio Sciamanna (1850–1905), Alberto Alberti (1856–1913), Ugo Cerletti (1877–1963)). Les premiers modèles animaux sont l'œuvre de Gustav Fritsch (1838–1927) et Eduard Hitzig (1838–1907), ainsi que de David Ferrier (1843–1924). Les premières expérimentations humaines sont associées à Robert Bartholow (1831–1904), Victor Horsley (1857–1916), Wilder Penfield (1891–1976).

L'exploration des structures profondes chez l'homme a été quant à elle rendue possible par l'invention du dispositif stéréotaxique d'Ernest Spiegel (1895–1985) et Henry Wycis (1911–1971). En 1947, ces deux auteurs, modifiant l'appareil original de Robert Clarke et Victor Horsley (1906), construisirent le premier cadre stéréotaxique humain qui permit de déterminer les coordonnées cartésiennes des structures profondes, notamment les ganglions basaux, pour la localisation précise des cibles qui devaient être détruites. Dans leur premier article décrivant l'appareil, ils préconisent l'utilisation de l'appareil en psychochirurgie, pour le traitement de la douleur (y compris la douleur du membre fantôme), et la pallidotomie pour les mouvements anormaux. Ils se sont

ensuite tournés vers le traitement des troubles moteurs, la chorée de Huntington puis la maladie de Parkinson, en pratiquant des pallidotomies, jusque-là réalisées de manière non stéréotaxique.

Les deux décennies suivantes virent le développement important de travaux sur la neurostimulation, comme ceux de Jose Delgado (1952), Robert Heath (1950), Natalia Petrovna Bekhtereva (1963) ou de Carl Wilhelm Sem-Jacobsen (1965). La vitalité de la recherche s'exprime bien dans la publication en 1961 d'un ouvrage collectif intitulé « *Electrical stimulation of the brain - An interdisciplinary survey of neurobehavioral integrative systems* » par Daniel Sheer, Professeur de psychologie à l'Université de Houston. On y trouve des travaux, réalisés chez l'animal et chez l'homme, d'enregistrement et de stimulation sous-corticale au cours de pathologies variées telles l'épilepsie, l'obésité, l'agressivité et autres troubles neurologiques et comportementaux. Concernant l'ablation par radiofréquence, il faut rappeler les travaux de Denise Albe-Fessard, pionnière de la technique d'enregistrement sous-cortical, selon lesquels la stimulation de la région du noyau ventro-intermédiaire du thalamus à des fréquences de 100-200 Hz inhiberait efficacement le tremblement chez les patients parkinsoniens.

Les années cinquante et soixante sont cependant surtout celles du développement de la chirurgie stéréotaxique lésionnelle (thalamotomie et pallidotomie pour la maladie de Parkinson). La DBS est alors d'abord une technique de diagnostic et d'exploration opératoire avant l'ablation, pour déterminer la proximité des structures vitales de manière à les éviter avant de créer les lésions stéréotaxiques. Mais très vite,

la DBS devient une technique thérapeutique en elle-même, se substituant à l'ablation, à l'aide d'électrode implantée de manière chronique. En psychiatrie, il faut rappeler l'espoir alors suscité par le passage d'une neurochirurgie lésionnelle à une neurochirurgie fonctionnelle de stimulation. Les indications initiales de la neurostimulation sont en effet alors plutôt les troubles du comportement, la douleur, puis l'épilepsie, et finalement, les désordres moteurs. Le développement du premier stimulateur cardiaque totalement implantable par William Chardack en 1960 et du stimulateur médullaire radiofréquence par Norman Shealy en 1967 pour la douleur semblait ouvrir la voie à la stimulation électrique pour les troubles moteurs et les maladies psychiatriques.

Cependant durant les années 1970, le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson, qu'il soit lésionnel ou de stimulation, subira la rude concurrence de la dopathérapie. Bien que certains groupes continuent à pratiquer des thalamotomies pour des tremblements d'étiologie variée, le traitement chirurgical tend à se raréfier. Ceci est aussi justifié par sa difficulté, son coût, certaines questions éthiques, les difficultés des évaluations et l'existence de possibles effets placebo. La neurostimulation sera alors principalement utilisée pour le traitement de la douleur. Le traitement chirurgical ne reviendra véritablement en faveur que dans les années 1990, avec les travaux grenoblois cités plus haut (6).

En attendant, la chirurgie stéréotaxique devient alors une méthode d'exploration de choix au laboratoire de recherche. Le parkinsonisme expérimental avait commencé à la fin des années cinquante avec le rat de Carlsson traité à la reserpine qui provoquait des symptômes parkinsoniens par

déplétion en dopamine. L'apparition de modèles expérimentaux développés à partir de l'utilisation de toxines telles que la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) chez le rat, mais surtout la 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) chez la souris et le primate vont permettre de développement de recherches utilisant enregistrement, lésion et stimulation stéréotaxiques. D'autres modèles animaux, induits par les pesticides (rotenone, paraquat) ou par la chirurgie, seront proposés.

La stéréotaxie a contribué à l'exploration approfondie du contrôle moteur. Les noyaux de la base font partie de deux boucles cortico-sous corticale de régulation thalamique : une voie directe activatrice par désinhibition du thalamus (B) et une voie indirecte inhibitrice du thalamus (B') (Figure 2). Ce système se révèle inclus dans une circuiterie réalisant un modèle central global du contrôle moteur, le circuit CBGTC (cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop) qui comprend donc, outre les boucles de régulations thalamiques

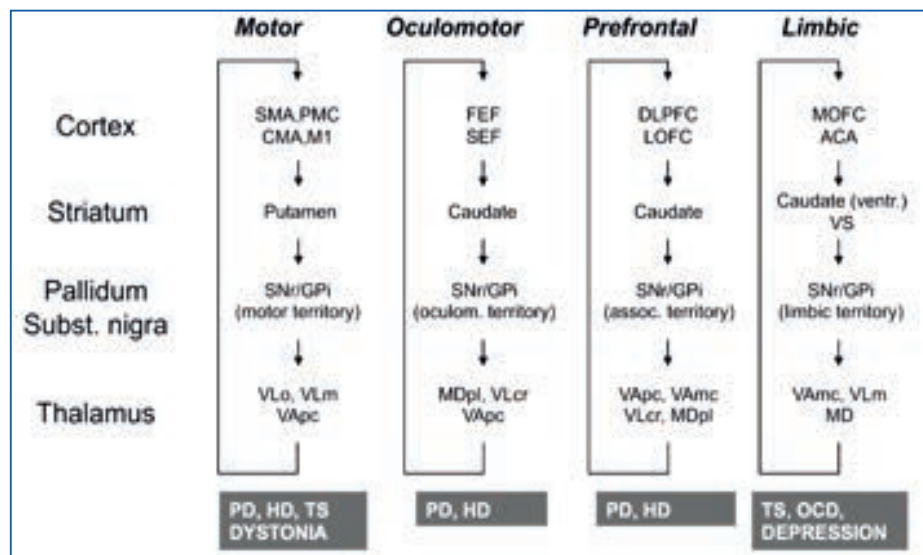


Figure 4 - Organisation anatomique en parallèle des circuits des ganglions de la base au cortex et troubles associés (d'après Alexander et al., 1990). Anterior cingulate area (ACA), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), frontal eye fields (FEF), globus pallidus interne (GPi), lateral orbitofrontal cortex (LOFC), n. medialis dorsalis (MD), n. medialis dorsalis pars paralamellaris (MDpl), medial orbitofrontal cortex (MOFC), premotor cortex (PMC), supplementary motor area (SMA), substance noire pars reticulata (SNr), n. ventralis anterior pars parvocellularis (VApc), n. ventralis lateralis pars medialis (VLm), n. ventralis lateralis pars caudalis (VLcr), n. ventralis lateralis pars oralis (VLo), n. ventralis anterior pars magnocellularis (VAmc), ventral striatum (VS), Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), Parkinson disease (PD), Huntington's disease (HD), Tourette's syndrome (TS).

TECHNIQUES INVASIVES

Vim DBS : ventrointermedialis nucleus deep brain stimulation
STN DBS : subthalamic nucleus deep brain stimulation
Gpi DBS : globus pallidus pars interna deep brain stimulation

TECHNIQUES NON INVASIVES

TMS : transcranial magnetic stimulation
tES : transcranial electrical stimulations
- tDCS : transcranial direct current stimulation
- tACS : transcranial alternating current stimulation
- tPCS : transcranial pulsed current stimulation
- tRNS : transcranial random noise stimulation

Figure 5 - Quelques techniques de neurostimulation

directes (B) et indirectes (B') précédentes, une boucle motrice principale (boucle A, cortico-thalamo-corticale), et une boucle nigro-striée (C), assurant une régulation complexe qui aboutit à renforcer la boucle directe B au dépend de la boucle indirecte B'. Sur le plan neurochimique, ces circuits basaux impliquent des voies dopaminergiques, glutamatergiques et gabaergiques, formant un système complexe d'excitation et d'inhibition.

La maladie de Parkinson : une affaire de circuit

On comprend mieux la pathogénie de la maladie, les lésions des différents maillons du circuit provoquant des troubles de régulation du tonus et de la motricité. À l'issue d'études stéréotaxiques chez le singe, le neurologue Mahlon DeLong a pu proposer un modèle pathogénique de la maladie de Parkinson. L'augmentation anormale de l'activité (inhibitrice) des ganglions basaux (GPI) résulte d'une activité excitatrice excessive du STN. La perte de DA entraîne une activité neuronale excessive et anormale dans les portions motrices du circuit du STN et du Gpi (Figure 3).

De plus, le modèle physiologique classique des ganglions basaux se trouve rectifié. L'hypothèse de commandes « en entonnoir » du cortex moteur qui dominait dans les années 1970 fait place à celle de voies parallèles ou circuits ségrégués (7). Ces circuits supportent des domaines fonctionnels séparés, tels que le mouvement, la cognition, l'humeur et le comportement (Figure 4). L'hypothèse des voies parallèles donnerait donc une explication à la coexistence de multiples troubles cliniques lorsque les ganglions basaux sont impliqués, comme c'est le cas dans la maladie de Parkinson.

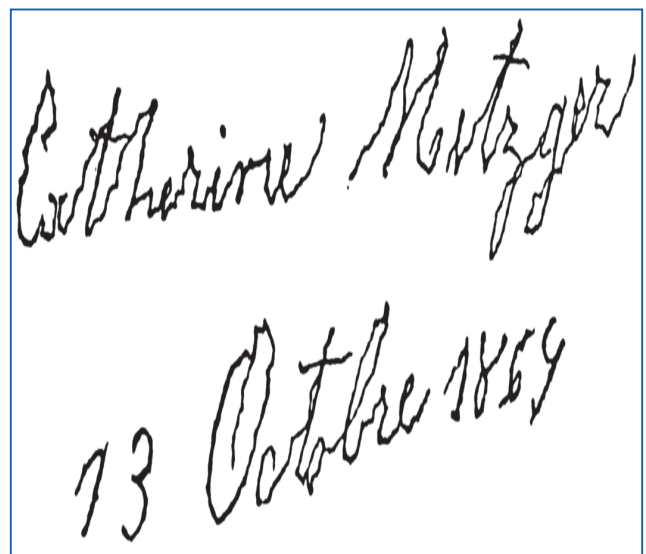
Enfin, la maladie de Parkinson se voit faire partie de la famille des pathologies de circuits, avec de nombreux autres troubles impliquant le circuit cortico-basal-thalamo-cortical, tels la chorée de Huntington (CH), le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT), les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Comme ceux de la maladie de Parkinson, les signes et les symptômes de ces pathologies résultent d'une activité neuronale anormale au sein de réseaux individuels, qui pourrait être modulée par diverses approches, médicamenteuses, par ablation chirurgicale, par stimulation cérébrale.

On comprend dès lors l'espoir suscité dans ce cadre pathogénique par le retour de la neurochirurgie des désordres moteurs en même temps que l'exploration de nouvelles cibles anatomiques (CM/PF ou *centre median nucleus/parafascicular complex*, PPN ou *pedunculo pontine nucleus*) ou moléculaires. Aujourd'hui, la stimulation cérébrale profonde est pratiquée sur des dizaines de milliers de patients dans le monde, majoritairement pour la maladie de Parkinson, dont elle permet « d'alléger » le traitement médicamenteux. Cependant, elle nécessite une intervention chirurgicale qui reste lourde. Elle pourrait être remplacée par une technique transcrânienne non invasive de

stimulation magnétique (TMS) ou électrique (tDCS, tACS, tPCS, tRNS), encore à l'étude (Figure 5).

L'exploration de la neurodégénérescence ou le retour du moléculaire

La valeur heuristique de la maladie se traduit aussi dans la recherche des mécanismes primaires de la neurodégénérescence. Depuis 1998, la maladie appartient au groupe des alpha-synucléinopathies, les maladies neurodégénératives mettant en jeu la protéine alpha-synucléine, le principal composant des corps de Lewy. C'est cette protéine qui s'accumule d'abord dans les neurones de la substance noire (on ignore encore pourquoi), ce qui provoque leur dégénérescence. Les troubles moteurs de la maladie n'apparaissent qu'après la destruction de 70 pour cent environ des neurones dopaminergiques de la substance noire. La suite est connue. La perte de ces neurones engendre une dégénérescence des neurones du striatum, où ils se projettent, c'est-à-dire avec lesquels ils interagissent, et d'autres régions cérébrales intervenant dans le contrôle de la motricité sont perturbées.



Écriture manuscrite d'une patiente affectée d'une maladie de Parkinson, présentée par Charcot lors d'une Leçon sur les maladies du système nerveux faite à la Salpêtrière en 1879.

Après plusieurs décennies d'évolution de la maladie, même les aires du cortex sont atteintes.

À partir des années 1990, les modèles animaux transgéniques permettent d'approfondir les études génétiques et moléculaires : recherche des gènes impliqués, étude de l'effet des toxines environnementales, mise au point de stratégies pharmacologiques (8). Outre les souris et les rats, on utilise le poisson-zèbre (*Zebrafish*), la drosophile (*Drosophila melanogaster*), le ver *Caenorhabditis elegans*... La thérapie génique (gènes des enzymes de biosynthèse de la dopamine, gènes de la parkine) ainsi que les techniques de thérapies cellulaires (greffe de neurones embryonnaires ou cellules-souches adultes et embryonnaires) restent envisageables. Cependant, outre les problèmes éthiques posés par l'utilisation de cellules embryonnaires humaines, le bénéfice de ces stratégies de remplacement par rapport aux traitements existants devra être démontré (1).

Conclusion

Jusqu'aux années 1920, on cherche surtout à appliquer la méthode anatomo-pathologique à la maladie de Parkinson. À partir des années 1950, la maladie devient source de découvertes fondamentales grâce à l'intrication des recherches physiopathologiques et thérapeutiques. Les études pharmacologiques ayant abouti à la dopathérapie ont permis d'ancrer solidement la théorie de la neurotransmission chimique dans le cerveau. Les chercheurs ont ensuite tenté avec plus ou moins de succès de déterminer le rôle d'autres neurotransmetteurs que la dopamine dans diverses maladies neurologiques, telle l'épilepsie. Les techniques stéréotaxiques ont ouvert une autre voie de recherche sur les modèles animaux, vers la chirurgie lésionnelle ou de stimulation. Grâce à ces techniques, d'une part l'histoire naturelle de la maladie et l'évolution des symptômes et des lésions sont devenues plus compréhensibles, d'autre part la maladie a grandement fait progresser la connaissance des noyaux gris centraux et du contrôle moteur. La maladie a ainsi permis le développement d'une heuristique positive, issue d'interactions entre thérapeutique et pathogénie vers la compréhension des mécanismes cérébraux fondamentaux.

jean-claude.dupont@ca.u-picardie.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Morris, A. D., & Rose, F. C. (Eds.). (1989). James Parkinson. His life and time. Boston, Basel, Berlin: Birhäuser.
- (2) Goetz, C. G. (2011). The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 1, a008862.
- (3) Dupont, J.-C. (1999). Histoire de la neurotransmission. Paris: PUF.
- (4) Roe, D. L. (1997). From DOPA to Parkinson's disease : the early history of dopamine research. Journal of the History of the Neurosciences, 6(3), 291-301.
- (5) Talan, J., Deep Brain Stimulation. A new treatment shows promise in the most difficult cases. New York, Washington: Dana Press, 2009.
- (6) Miciocinovic, S. (2013). History, applications and mechanisms of deep brain stimulation. JAMA Neurology, 70(2), 163-171.
- (7) Alexander G.E., Crutcher M.D., DeLong M.R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits : parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. Progress in Brain Research, 85:119-146.
- (8) Garcia-Montès, J. R., Boronat-Garcia, A., & Drucker-Colin, R. (2012). Pharmacological strategies for Parkinson's disease. Health, 4, 1153-1166.
- (9) Defebvre, L., Vérin M. (2015), La maladie de Parkinson, Paris : Masson.

Bicentenaire de la publication de James Parkinson An essay on the shaking palsy

Jeudi 7 décembre 2017

Auditorium de l'ICM, La Salpêtrière
83 Bd de l'Hôpital ou 52 Bd Vincent Auriol
75013 Paris
métro ligne 6 (Saint Marcel ou Chevaleret)



Sous le patronage de :

ICM

INSERM

Société Française de Neurologie

Club des Mouvements Anormaux (CMA)

Comité d'Histoire de la Fédération des Sociétés

Européennes des Neurosciences (FENS)

Société des Neurosciences

et son Club d'Histoire des Neurosciences

Laboratoire SPHERE (UMR 7219, Paris Diderot)

Comité scientifique :

Y. Agid, J.-G. Barbara, L. Bossi,

J. Poirier, O. Walusinski

Organisation : ICM, FENS, Club d'Histoire des Neurosciences, Société des Neurosciences.

Inscription gratuite mais obligatoire :

nicole.fourn@icm-institute.org

NeuroFrance 2019

MARSEILLE, 22-24 MAY
International meeting

Symposium proposals
from January 2018

www.neurosciences.asso.fr



**Top scientific program with experts presenting
the hottest topics in neuroscience,
Activities including workshops, round-tables,
career training and fun social events
Participate!**

Les nouvelles addictions

| COORDONNÉ PAR MAURICE GARRET
AVEC LA COLLABORATION DE SERGE AHMED

La récompense est un processus qui est apparu très tôt au cours de l'évolution des animaux et joue un rôle fondamental dans l'adaptation et la survie, notamment en guidant l'apprentissage de nouveaux comportements. Quand ce processus de récompense dysfonctionne, il peut mener chez certains individus vulnérables à des comportements addictifs.

Ces comportements addictifs sont absents ou très rares dans la nature, notamment à cause de la rareté des stimuli récompensants et de la grande difficulté à y accéder. Ce n'est pas le cas dans toutes les sociétés humaines modernes où la prévalence et la variété des addictions n'ont eu de cesse d'augmenter avec l'accessibilité et la multiplication des stimuli récompensants. Ces 30 dernières années ont vu l'apparition de nouvelles addictions que les chercheurs commencent à peine à reconnaître et à étudier. C'est sur ce sujet que ce Dossier tente de faire le point, et pour cela nous avons sollicité des spécialistes de ces nouvelles addictions. La production massive et la distribution ubiquitaire des produits alimentaires riches en sucre raffiné rajouté favorisent le développement de l'addiction au sucre (S. Ahmed). L'émergence d'une société de loisir promeut l'apparition d'addictions à l'exercice physique ou aux jeux (F. Chaouloff, P. Faure et col.). Les nouveaux media accroissent l'accès à la pornographie et amplifient le développement de l'addiction

au sexe (L. Karila et A. Benyamina). Si l'alcool est une drogue très ancienne, l'apparition des réseaux sociaux avec les lancements de défis associés favorise aujourd'hui l'éclosion de nouvelles manières de consommer, parfois plus dangereuses, comme le « binge drinking » (M. Naassila). Enfin, des conditions de vie de plus en plus incertaines et stressantes semblent contribuer à augmenter davantage la vulnérabilité des individus face à ces nouvelles addictions (M. Solinas et N. Thiriet). En parallèle de ces évolutions, la recherche en neurosciences n'a pas cessé de progresser vers une meilleure compréhension des bases neurobiologiques de l'addiction (V. Pascoli et C. Lüscher). Ces progrès ont d'ores et déjà conduit à la formulation de nouvelles approches thérapeutiques (C. Baunez) dont l'efficacité commence à être testée cliniquement et qui devraient, on peut l'espérer, compléter, voire améliorer, les approches thérapeutiques actuelles (M. Auriacombe et col.).

GLOSSAIRE

Drogues d'abus ou substances d'abus : dans le langage courant, le terme « abus » correspond à un excès. Le terme « abus » tel qu'il est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé correspond à un mauvais usage d'une substance (drogue ou médicament).

Craving : correspond à une envie impérieuse, insatiable et hors de contrôle. Ce que l'on appelle en français le craving ne doit pas être confondu avec le mot anglais ordinaire de craving (voir article de M. Auriacombe et collaborateurs).

DMS-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) : Est la dernière version (2013) d'un manuel qui classe et définit les troubles mentaux. Il est publié par l'Association Américaine de Psychiatrie.

Addiction : le « National Institute of Drug Abuse » en donne la définition suivante : affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. Cette définition ne fait toutefois pas encore l'unanimité dans le domaine. Les mécanismes impliqués sont décrits plus précisément dans les différents articles de ce dossier.

Cues (en anglais) ou indices (en français) : signaux conditionnés qui provoquent des envies irrésistibles et sont sources de rechute dans l'addiction.



Les nouvelles addictions, © S. Gaillard pour La Lettre.

PLASTICITÉ DES CIRCUITS NEURONAUX DE L'ADDICTION

VINCENT PASCOLI & CHRISTIAN LÜSCHER
(Dépt. de neurosciences fondamentales & Service de neurologie, Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève, Suisse)

Introduction

Les malades atteints d'addiction ont une altération comportementale vis-à-vis de la prise d'une substance, du sexe, de la nourriture ou du jeu se caractérisant par une pratique compulsive d'une de ces activités en dépit des conséquences négatives ressenties. Les « addicts » ont également un risque de rechute élevé, même après une période d'abstinence prolongée. En laboratoire, il existe de bons modèles mimant certaines de ces altérations comportementales chez les rongeurs, notamment vis-à-vis des drogues d'abus. Une activation excessive du système dopaminergique mésolimbique est déclenchée par la prise des substances addictives, mais aussi associée à d'autres comportements récompensant. La stimulation pathologique du système dopaminergique conduit à une cascade de transduction du signal qui commence par la stimulation des récepteurs à la dopamine jusqu'à l'expression d'un programme génétique pour finalement aboutir à des modifications persistantes des réseaux de neurones impliqués dans la sélection d'action comportementale et de la prise de décision. Les altérations des circuits neuronaux par les drogues s'expriment sous la forme de plasticité synaptique et structurelle. Une attention particulière sera portée ici sur un modèle murin de renforcement : la stimulation optogénétique des neurones dopaminergiques mésolimbiques qui est suffisante pour induire chez la souris les principales adaptations cellulaires et comportementales associées à la consommation de drogue. Ce modèle simplifié mais unificateur pourrait permettre des avancées significatives pour la compréhension de la vulnérabilité individuelle à l'addiction.

1. Le détournement du système dopaminergique conduit à l'addiction

L'addiction est une maladie chronique des systèmes cérébraux de la récompense, de la motivation, de la mémoire et des circuits associés. Elle se caractérise par une difficulté à s'abstenir durablement, une altération du contrôle comportemental, une envie irrépressible de consommer, des difficultés de comportement social et une altération des réponses émotionnelles. De cette définition clinique de l'addiction, les aspects de consommation compulsive, de rechute et de résistance à la punition ont été particulièrement étudiés chez les rongeurs et vont être commentés ici.

Bien qu'ayant des cibles moléculaires diverses les drogues d'abus provoquent une augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine (DA) dans le Noyau Accumbens (NAc). La principale source de cette DA provient des neu-

rones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale (VTA) qui innervent massivement le NAc. Au niveau de ce circuit VTA-NAc, les drogues agissent soit en inhibant la recapture de DA, soit en stimulant directement l'activité des neurones dopaminergiques, soit indirectement en inhibant les neurones inhibiteurs de la VTA.

Il a été suggéré qu'en générant un signal DA artificiel, les drogues détourneraient la fonction normale du circuit VTA-NAc dans l'apprentissage par renforcement, causant ainsi l'addiction. En effet, en augmentant pharmacologiquement la DA mésolimbique, les drogues d'abus conduisent à l'addiction en détournant un rôle physiologique des neurones à DA de la VTA : l'erreur de prédiction associée à la récompense (1). En effet, le système DA est crucial pour renforcer les comportements nécessaires à la survie. L'obtention d'une récompense inattendue déclenche une augmentation phasique d'activité des neurones à DA de la VTA. Le rôle de ce signal serait alors de promouvoir un apprentissage de telle façon que la récompense puisse être obtenue à nouveau. Lorsque l'obtention de cette récompense devient prévisible par l'optimisation de l'apprentissage, les neurones à DA de la VTA ne signalent plus la récompense. À cause de leur pouvoir pharmacologique intrinsèque, les drogues détournent ce système en générant un signal d'apprentissage inapproprié pouvant conduire à la consommation compulsive de drogue aux dépens de toute autre récompense. L'addiction est alors une maladie de gain de fonction, d'un signal d'apprentissage trop fort qui *in fine* dessert l'individu.

Une activation soutenue et spécifique des neurones à DA induit des propriétés renforçantes similaires aux drogues. La stimulation optogénétique des neurones à DA de la VTA, obtenue grâce à l'utilisation de souris transgéniques exprimant la CRE-recombinase sous le promoteur de gène codant pour le transporteur de la DA (DAT), induit une préférence de place. Chez ces souris un conditionnement opérant d'auto-stimulation des neurones à DA de la VTA est acquis efficacement et l'indice de motivation est comparable à celui obtenu pour l'auto-administration de cocaïne (2). De plus, l'injection intrapéritonéale de cocaïne provoque une occlusion du comportement d'auto-stimulation suggérant que les mêmes circuits de neurones sont mis en jeu.

2. Plasticité synaptique induite par les drogues

La libération soutenue et transitoire de DA peut induire des adaptations durables de la transmission synaptique. En particulier, les drogues induisent des formes spécifiques de plasticité synaptique à de nombreuses connexions excitatrices ou inhibitrices (3). Les premières évidences de plasticité synaptique évoquée par les drogues ont été obtenues en enregistrant la transmission excitatrice vers les neurones à DA de la VTA. La stimulation optogénétique des neurones à DA provoque la même altération (4). Dans le NAc, la cible privilégiée des neurones à DA de la VTA (Fig. 1), des liens de causalité entre la plasticité des synapses excitatrices et les altérations comportementales induites par les drogues ont été clairement établis, grâce à une méthode de normalisation optogénétique de la transmission synaptique

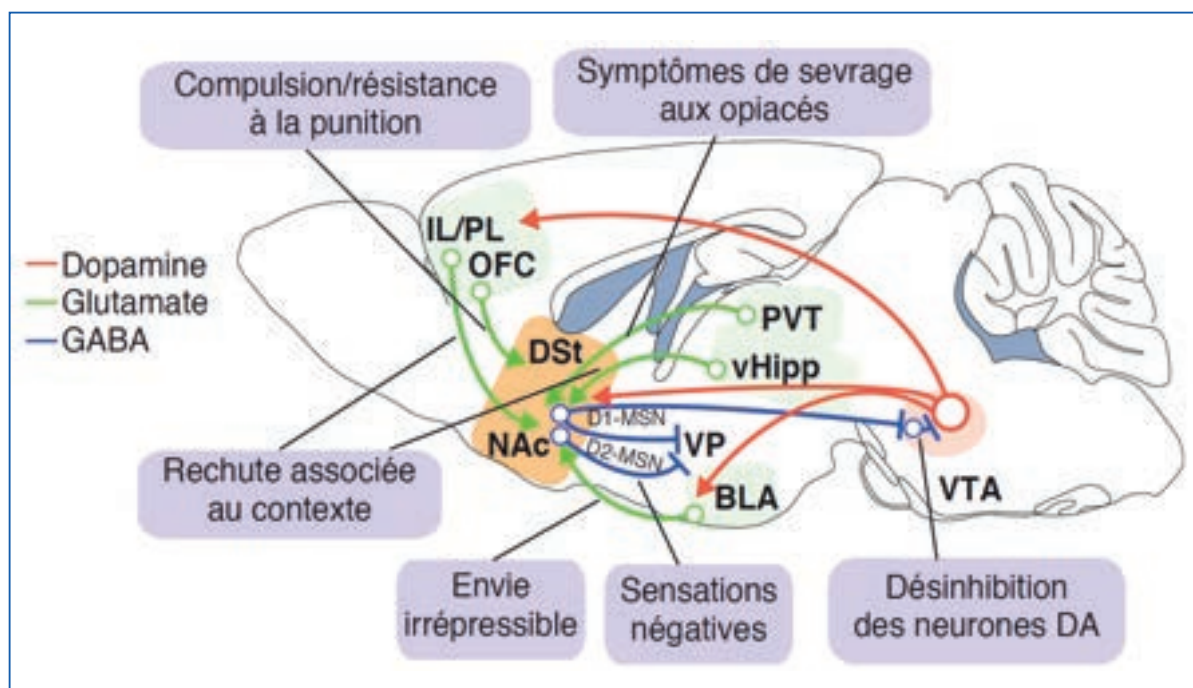


Figure - Circuits impliqués dans l'addiction. Coupe sagittale de cerveau de rongeur montrant les principales connexions dont la plasticité synaptique a été associée à des altérations comportementales induites par les drogues d'abus. Les drogues induisent la plasticité des synapses glutamatergiques (vert) dans le Noyau Accumbens (NAc) et des synapses GABAergiques (bleu) dans l'aire tegmentale ventrale (VTA) et dans le pallidum ventral (VP). Les principales projections des neurones dopaminergiques de la VTA sont symbolisées en rouge. Abréviations : BLA, amygdale basolatérale ; IL/PL, infralimbique/prélimbique cortex ; OFC, orbitofrontal cortex ; DSt, striatum dorsal ; PVT, para-ventriculaire thalamus ; vHipp, Hippocampe ventral. Modifié de Lüscher (2016).

(5). Les neurones épineux du NAc (MSNs : medium-sized spiny neurons) représentent 95 % des neurones dans cette structure et sont séparés en deux sous-populations selon qu'ils expriment les récepteurs dopaminergiques D1 ou D2. Après une période d'abstinence d'auto-administration de cocaïne les synapses glutamatergiques projetant sur les D1-MSNs sont renforcées par l'insertion d'un plus grand nombre de récepteurs AMPA (AMPA) et par l'insertion de CP-AMPA (perméable au calcium ou GluA2-lacking) (6). La stimulation optogénétique ou pharmacologique des récepteurs mGluR1 induit une dépression synaptique, particulièrement efficace pour réduire le nombre de CP-AMPA synaptiques et conduit à une diminution importante du comportement de rechute associé au contexte. Les différentes sources d'innervation glutamatergique des MSNs n'expriment pas toutes les mêmes formes de plasticité synaptique induites par la cocaïne (2, 7). Les CP-AMPA sont détectés aux synapses recevant du glutamate depuis le Cortex préfrontal (mPFC) et depuis l'amygdale basolatérale (BLA) tandis que l'augmentation du ratio AMPA/NMDAR (A/N) induit par la cocaïne est détectée aux synapses recevant des afférences de l'hippocampe ventral (6). L'augmentation du A/N et l'insertion de CP-AMPA aux synapses des D1-MSNs sont également induites par la morphine. De plus, la normalisation optogénétique de la transmission synaptique mPFC-NAc permet de prévenir la réinitialisation de la préférence de place conditionnée à la morphine après extinction (8). Des adaptations des synapses du Thalamus para-ventriculaire (PVT) au NAc

(Fig. 1) ont été impliquées dans l'expression des symptômes de sevrage associés à l'arrêt de la consommation d'opiacés (9). La cocaïne entraîne également des changements des propriétés de libération des synapses inhibitrices des MSNs au niveau du Pallidum et de la VTA (10). Comme pour les drogues, l'auto-stimulation des neurones à DA de la VTA provoque une potentialisation synaptique exprimée sous la forme d'une augmentation du A/N et de l'insertion de CP-AMPA dans les D1-MSNs du NAc (2).

3. Circuit d'expression du comportement compulsif

Les formes de plasticité synaptique associées à la rechute dans le NAc décrites jusqu'ici ont été observées dans l'ensemble des animaux exposés à la drogue (ou soumis à l'auto-stimulation des neurones DA). Cependant, même si la plupart des individus sont très prompts à la rechute, certains seulement développent l'ensemble des critères d'addiction. Quelques études ont mis en évidence des adaptations cellulaires uniquement chez les animaux développant des critères avancés d'addiction. Chez des rats addicts (11), un déficit de la stimulation basse fréquence à induire une dépression synaptique, a été observé (12), même si dans ce cas un lien causal reste à établir.

Un substrat cellulaire associé à la transition d'une consommation récréative vers une consommation compulsive, seulement chez certains individus, n'a donc pas encore été révélé. Il a été suggéré que les drogues cibleraient initialement les régions ventrales du système de la récompense,

VTA et NAc, puis des régions plus dorsales, y compris du striatum, seraient impliquées dans une automatisation de la consommation pour aboutir à l'expression de comportements compulsifs vis-à-vis de la prise de drogue. Ces régions sont notamment importantes pour l'inhibition comportementale face à une nouvelle situation et à la formation d'habitude. Le striatum dorsal reçoit une innervation du cortex orbitofrontal (OFC) dont l'activité est également importante pour la mise en place de comportements addictifs. Des adaptations de l'OFC pourraient notamment être responsables d'un déficit de conceptualisation des risques et bénéfices avant d'engager une action comportementale chez les addicts (13). Une proportion plus importante de neurones de l'OFC est activée immédiatement avant d'engager l'action de prise de cocaïne chez des rats addicts, préférant la drogue aux dépens d'une récompense sucrée (14).

L'auto-stimulation optogénétique des neurones DA de la VTA conduit également à la compulsion chez une fraction d'une population de souris. En effet, certaines souris sont capables d'endurer un choc électrique pour obtenir la stimulation, tandis que d'autres souris, ayant le même historique d'auto-stimulation, abandonnent lorsqu'elles doivent surmonter la punition (2). Chez les souris persévérantes une augmentation de l'excitabilité des neurones de l'OFC a été observée et l'inhibition pharmacogénétique de ces neurones empêche la transition vers la compulsion (2).

4. Conclusions et Perspectives

La démonstration que la réversibilité de la plasticité synaptique induite par optogénétique pouvait normaliser des comportements adaptatifs, notamment la rechute, a ouvert des perspectives d'applications thérapeutiques. La translation de cette méthode vers la stimulation cérébrale profonde, une technique approuvée chez des patients humains, laisse envisager la possibilité d'une thérapie synaptique (14). Par ailleurs, la plupart des modifications cellulaires associées à la prise de drogue et au comportement compulsif ont été observées après exposition ou après développement du comportement. Le substrat cellulaire pouvant expliquer la vulnérabilité individuelle vis-à-vis de l'addiction n'est donc pas encore clairement établi. Une question importante dans le domaine est donc de déterminer si certains individus ont une vulnérabilité particulière à développer une addiction avant même d'avoir été exposés à une substance. Seulement certains comportements innés semblent favoriser une consommation compulsive de substance. Chez le rat, l'impulsivité semble être un caractère favorisant la prise compulsive de cocaïne. D'un point de vue cellulaire, peu de résultats expérimentaux ont rapporté des preuves de vulnérabilité. L'utilisation du modèle simplifié d'auto-stimulation des neurones à DA de la VTA pourrait faciliter les investigations concernant les adaptations cellulaires dans les circuits neuronaux de l'addiction.

christian.luscher@unige.ch
Vincent.Pascoli@unige.ch

RÉFÉRENCES

- (1) Keiflin R., P. H. Janak. (2015). *Neuron* 88, 247–263.
- (2) Pascoli V. et al. J. (2015). *Neuron* 88, 1–14.
- (3) Lüscher C. (2016) *Annu Rev Neurosci* 39, 257–276.
- (4) Brown MTC., et al. (2011). *Channels* 5, 461–463.
- (5) Pascoli V., et al. (2011). *Nature* 481, 71–75.
- (6) Pascoli V. et al. (2014). *Nature* 509, 459–464.
- (7) Lee BR. et al. (2013). *Nat Neuro* 11, 1644–1651.
- (8) Hearing MC. et al. (2016). *Proc Natl Acad Sci USA* 113, 757–762.
- (9) Zhu Y. et al. (2016). *Nature* 530, 219–222.
- (10) Bocklisch C. et al. (2013). *Science* 341, 1521–1525.
- (11) Deroche-Gamonet V., P. V. Piazza. (2014). *Neuropharmacology* 76, 437–449.
- (12) Kasanetz F. et al. (2010). *Science* 328, 1709–1712.
- (13) Lucantonio F. et al. (2012). *Nat Neuro* 15, 358–366.
- (14) Guillem K., S. H. Ahmed. (2017). *Cerebral Cortex*, in press.
- (15) Creed M., et al. (2015). *Science* 34, 659–664.

ADDICTION AU SUCRE

SERGE H. AHMED (Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, UMR 5293, 146 rue Léo-Saignat, Bordeaux)

Si je devais choisir un mot unique pour nommer l'ensemble des concepts de récompense, de drogue, de plaisir, de désir, d'attachement, d'addiction, de dépendance, je choisirais sans hésiter le mot « sucre ». Avant de justifier ce choix, je rappelle en guise de petite digression étymologique initiale que le verbe « choisir » est dérivé du gotique *kausjan* « goûter » qui appartient à la même racine indoeuropéenne que le latin *gustare* et qu'un mot sanskrit signifiant « il prend plaisir à ». Ces racines étymologiques semblent ancrées dans le cerveau, notamment au niveau du cortex orbitofrontal où choix, goût, plaisir et addiction convergent.

Les plantes à fleurs, premières dealeuses de sucre et de drogue

Le sucre dont il est question ici est le saccharose, le sucre de table, et aussi les deux monosaccharides qui le composent à parts égales, le glucose et le fructose. Le sucre est la substance la plus utilisée dans le monde vivant terrestre (i.e., hors monde marin, bien sûr, dominé par le sel et le salé) pour récompenser, attirer, se faire désirer, s'attacher la fidélité d'autres organismes. Ce sont sans doute les plantes à fleurs qui ont utilisé cette récompense pour la première fois au cours de l'évolution, seule ou en association avec d'autres drogues. Tout d'abord, elles récompensent par leurs nectars sirupeux les insectes et les oiseaux pollinisateurs, attirés par la publicité irrésistible de leurs fleurs, et ceux-ci, en échange, donnent des ailes à leur sexualité. Le nectar produit par certaines fleurs contient aussi d'autres drogues, telles que la nicotine et la caféine, qui ont un effet stimulant sur le comportement des pollinisateurs (1). Ensuite, après la pollinisation, les plantes continuent à récompenser par leurs fruits gorgés de sucres d'autres espèces animales, notamment nombre de primates frugivores, qui en retour dispersent leurs graines dans leurs fèces. Il n'est pas rare que les fruits mûrs fermentent, associant ainsi l'alcool – une

autre drogue – au sucre. L'alcool étant une molécule volatile, certains singes frugivores se servent en fait de son odeur pour détecter à distance les parcelles contenant des fruits mûrs. Le goût prononcé pour l'alcool observé chez *Homo sapiens* (cf. dans ce numéro, l'article de Naassila et al.) pourrait être dérivé de ce comportement chez un de nos ancêtres communs. C'est l'hypothèse du singe saoul (2).

Une physiologie humaine à la traîne dans un monde de plus en plus sucré

Aujourd'hui, même si les plantes restent les principales productrices primaires du sucre (e.g., cannes à sucre, betteraves sucrières, maïs), ce sont surtout les grands industriels de l'agroalimentaire qui l'utilisent pour récompenser notre comportement de consommation en échange... de profits substantiels. Les annonces et les spots publicitaires ont remplacé les couleurs vibrantes et les odeurs suaves des fleurs et des fruits mûrs. Une gamme toujours plus vaste et variée de produits alimentaires contenant des sucres rajoutés, souvent en très grande quantité, s'est progressivement substituée au nectar des fleurs et aux fruits. Par exemple, aux États-Unis d'Amérique, on estime que parmi les dizaines de milliers de produits alimentaires industriels à disposition dans les rayons des super- et hyper-marchés, 75 % contiennent au moins un sucre rajouté. Contrairement aux sucres contenus dans le nectar des fleurs et dans les fruits, disponibles seulement de façon intermittente sur de courtes périodes dans l'année, ces produits et leurs signaux publicitaires sont omniprésents et ubiquitaires dans l'environnement urbain moderne. Pour décrire ce nouvel environnement, certains épidémiologistes parlent d'édulcoration du monde (3).

Dans ce nouvel environnement, la biologie de notre comportement alimentaire semble décalée, archaïque, désarmée. En effet, contrairement à une idée préconçue, notre comportement alimentaire n'est pas régi par une régulation homéostatique réactive (i.e., correction rapide d'une déviation actuelle du milieu intérieur) mais par une régulation dite prédictive ou prospective (i.e., réponse anticipatoire pour prévenir une éventuelle déviation future) et ce même au risque de causer un déséquilibre momentané du milieu intérieur. Cette régulation prospective du comportement alimentaire est rendue possible grâce aux tissus adipeux qui permettent de stocker sous forme de graisses les surplus caloriques pour une éventuelle réutilisation. Par exemple, quand un singe frugivore tombe sur une parcelle d'arbres aux fruits bien mûrs et bien sucrés, il se gorge, même si cela entraîne de larges variations de sa glycémie (2). Le surplus calorique sera stocké sous forme de graisses. Donc sans graisses, point d'autonomie, point de liberté, point de futur ! Un hymne aux tissus adipeux comme formidable innovation biologique reste encore à écrire et à chanter.

Toutefois, et c'est une grande découverte de la médecine dite évolutionniste, cette puissante régulation prospective, très adaptive jadis dans un environnement où la nourriture et le sucre étaient rares et incertains, se révèle dans le monde édulcoré que nous habitons aujourd'hui une cause majeure de dysfonctionnement biologique (4). La rareté et

l'incertitude alimentaire ont fait place à l'abondance et à la certitude kilocalorique. La graisse qui était source de liberté est devenue chez beaucoup de personnes obèses un réel handicap physique et une cause principale de morbidité et de mortalité, notamment en décuplant le risque des maladies métaboliques et cardiovasculaires.

Le sucre, une drogue comme les autres ?

La surconsommation de sucre n'est bien sûr pas le seul facteur à incriminer dans l'épidémie mondiale d'obésité mais elle est déterminante (5). Étant un facteur évitable, la solution paraît simple et même évidente : stoppons notre surconsommation de sucre ! C'est, bien évidemment, plus facile à dire qu'à faire. Tout d'abord, au plan sociétal, cela implique de changer l'environnement alimentaire, notamment en limitant et régulant l'offre de produits riches en sucres raffinés rajoutés, tout en proposant des produits de substitution aussi attractifs et plus sains. Même s'il existait une volonté politique puissante et convergente, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui, un tel changement ne pourrait pas s'accomplir en un claquement de doigts. Au plan individuel, les difficultés paraissent aussi grandes. S'il est possible pour nombre d'entre nous, souvent au prix d'une vigilance constante et d'un effort soutenu, de limiter la surconsommation de sucre, il existe une fraction substantielle de la population qui semble en être incapable et ce malgré le désir d'y parvenir et la connaissance des conséquences négatives associées. Pourquoi ?

Si nous posons cette question directement aux personnes concernées, beaucoup d'entre elles nous répondent qu'elles se sentent dépendantes ou addictes au sucre, que le sucre agit sur elles comme une drogue. Mais est-il bien raisonnable d'assimiler le sucre à une drogue ? Après tout, la consommation de sucre ne semble pas causer d'état d'intoxication, du moins suffisamment important pour altérer notre jugement, notre pensée, notre conscience. Oui, mais ce n'est pas suffisant pour rejeter l'hypothèse « sucre = drogue ». La consommation de tabac ne cause pas non plus un tel état d'intoxication, ce qui ne l'empêche pas d'être très addictive. Une autre raison souvent avancée de douter de l'hypothèse « sucre = drogue » est que le sucre, contrairement aux autres drogues, n'active pas directement le circuit cérébral de la récompense, composé principalement des neurones dopaminergiques (DA) du mésencéphale ventral (cf. dans ce numéro, les articles de Pascoli et al. et de Faure et al.). Ceci, toutefois, reste encore à prouver. En effet, en plus d'une activation sensorielle rapide de ce circuit par la perception du goût sucré (via une voie neuronale ascendante poly-synaptique reliant les cellules buccales du goût sucré aux neurones DA), il existe une activation plus tardive mais aussi plus directe causée par le glucose après sa résorption intestinale et son passage dans le sang. Cette seconde activation est essentielle à l'apprentissage par renforcement de nouvelles préférences alimentaires. Elle semble être causée par une action du glucose sur les neurones glucorécepteurs de l'hypothalamus latéral projetant vers les neurones DA et/ou d'une action sur les glucorécepteurs du système veineux

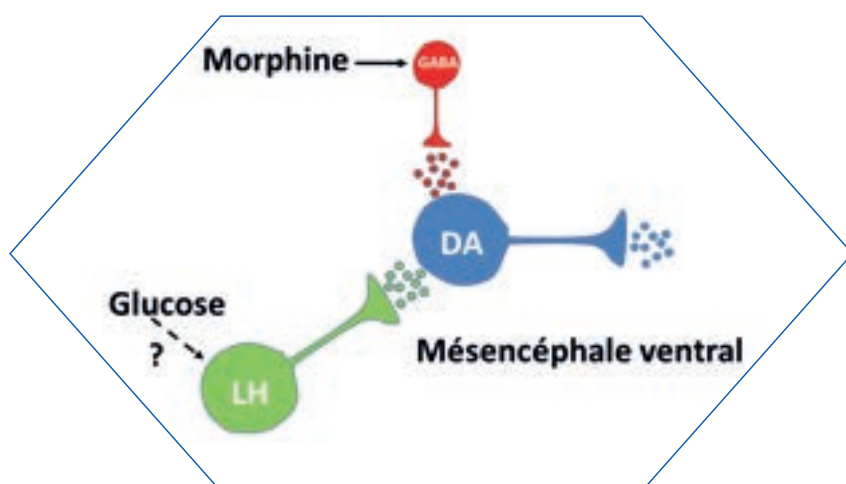


Figure 1 - Schéma hypothétique du mode d'action du sucre sur les circuits de la récompense. Le glucose activerait les neurones de l'hypothalamus latéral (LH) qui projettent vers les neurones dopaminergiques (DA). Ce serait un mécanisme similaire aux mécanismes d'action d'autres drogues comme la morphine. Cette dernière inhibe les neurones GABAergiques (GABA) du mésencéphale ventral et lève ainsi le frein inhibiteur sur les neurones DA.

portal, eux-mêmes connectés à l'hypothalamus latéral (LH) grâce au nerf vague (6,7) (Figure 1). Le fait que le glucose active le circuit neuronal de la récompense en passant par un circuit neuronal intermédiaire est commun avec d'autres drogues. Par exemple, après son passage rapide dans le cerveau, l'héroïne est déacétylée en morphine qui va agir localement dans le mésencéphale ventral sur des interneurons GABAergiques inhibiteurs. La morphine inhibe ces neurones et lève ainsi un frein inhibiteur puissant sur les neurones dopaminergiques qui, en réponse, augmentent leur activité (Figure 1). De manière importante, des expériences récentes montrent qu'outre une action aiguë sur l'activité des neurones DA, le sucre peut également causer, comme les drogues, certains changements plus durables dans le cerveau, notamment des changements morphologiques persistants dans l'arborisation dendritique des neurones du circuit de la récompense (i.e., noyau accumbens). Enfin, au laboratoire à Bordeaux, nous avons comparé directement le pouvoir récompensant du sucre à celui de la cocaïne grâce à un test de préférence réalisé chez le rat. Dans ces expériences, les animaux avaient le choix entre prendre une dose intraveineuse de drogue ou boire une boisson sucrée ou édulcorée. Verdict : la grande majorité des rats préfère la boisson sucrée à des doses maximales de cocaïne et même après escalade de leur consommation de drogue (8). Cette observation inattendue a depuis été répliquée dans d'autres laboratoires et avec d'autres drogues (e.g., méthamphétamine ; héroïne ; nicotine). Les preuves étayant l'hypothèse « sucre = drogue » semblent donc s'accumuler.

L'addiction au sucre : un mythe devenu réalité

Sur le plan clinique, même si l'addiction au sucre n'est pas encore reconnue officiellement comme un désordre de l'usage de substance à part entière, elle est néanmoins en passe de le devenir. Dans la dernière version du manuel statistique et diagnostic des troubles mentaux de l'association américaine de psychiatrie (i.e., le DSM-5), l'addiction au sucre fait partie des désordres comportementaux à considérer pour une éventuelle inclusion dans une future révision. Ceci

est dû principalement au fait que nombre des 11 critères comportementaux du désordre de l'usage de substance sont également applicables au sucre (note : il n'existe pas encore de critère diagnostique neurobiologique de l'addiction). Les critères les plus fréquents sont : un désir persistant de limiter sa consommation mais sans pouvoir y arriver ; une consommation plus importante que celle décidée initialement ; un désir intense ou craving de consommer un aliment sucré (9). Un diagnostic est posé lorsqu'au moins 2 critères sont satisfaits, la sévérité du diagnostic augmentant avec le nombre de critères. On estime aujourd'hui qu'environ 5 à 10 % des personnes d'indice de masse corporelle (IMC) normal (i.e., compris entre 20 et 25 kg/m²) ont une addiction aux aliments sucrés. Ce pourcentage peut augmenter jusqu'à 25 % chez les personnes obèses (i.e., IMC > 30) (10). Pour résumer rapidement, bien que la composante « drogue » du sucre reste encore à mieux définir, il existe peu de doute sur le potentiel addictif du sucre. Donc mon choix initial de renommer « sucre » l'ensemble des concepts de récompense, de drogue, de plaisir, de désir, d'attachement, d'addiction, de dépendance ne semble pas, après tout, de si mauvais goût.

serge.ahmed@u-bordeaux2.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Wright GA., et al. (2013). *Science* 339:1202-1204.
- (2) Dudley R. (2004). *Int Comp Biol* 44:315-323.
- (3) Popkin BM., Hawkes C. (2016). *Lancet Diabetes & Endocrinol* 4:174-186.
- (4) Williams GC., Nesse RM. (1991). *Quarterly Rev Biol* 66:1-22.
- (5) Te Morenga L., et al. (2012). *BMJ* 346:e7492.
- (6) Han W., et al. (2016). *Cell Metab* 23:103-112.
- (7) Tellez LA., et al. (2016). *Nat Neurosci* 19:465-470.
- (8) Lenoir M., et al. (2007). *PLoS One* 2:e698.
- (9) Brunault P., et al. (2017). *Can J Psychiat* - *Rev Can Psychiat* 62:199-210.
- (10) Flint AJ., et al. (2014). *Am J Clin Nut* 99:578-586.

MÉCANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE L'ADDICTION AUX JEUX

PHILIPPE FAURE, MALOU DONGELMANS, JÉRÉMIE NAUDÉ (Sorbonne Universités, UPMC Univ. Paris 06, INSERM, CNRS, Neurosciences Paris Seine, Institut de Biologie Paris Seine (NPS - IBPS), Paris)

L'étude de l'évolution des jeux de hasard et d'argent (1), met en évidence i) une inflation et une diversification de l'offre avec en particulier l'apparition ces dernières années de jeux en ligne, ii) une augmentation des sommes mises en jeu et iii) l'expansion du phénomène de jeu excessif. Partout, des individus jouent et parient sur des jeux de hasard et des événements, et la plupart le font sans rencontrer le moindre problème. Cependant, certaines personnes développent des comportements problématiques, voire pathologiques liés à cette pratique, qui perturbent leurs activités personnelles, familiales ou professionnelles. L'expansion de ces comportements problématiques a amené à reconsidérer aujourd'hui la nature du jeu pathologique (2). La question de la classification de ce trouble a été très largement débattue et trois hypothèses émergent : celle d'un trouble obsessionnel compulsif, celle d'un « trouble du contrôle des impulsions » ou celle d'un trouble addictif. C'est maintenant dans cette dernière catégorie qu'apparaît ce trouble dans la cinquième édition du manuel *Diagnostic et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie* (3). Cette intégration du jeu compulsif dans le champ des addictions reflète que :

- la symptomatologie de ces pathologies (addiction à des substances psychotropes et addiction aux jeux) se recouvre. Dans le DSM-5 (3), les critères pour définir un trouble du jeu incluent, comme pour les troubles liés à l'usage abusif de substances, la tolérance, le manque ou la perte de contrôle. Bien que certains critères soient spécifiquement énumérés pour les troubles du jeu ou la toxicomanie, ils sont souvent applicables aux deux.
- ils partagent de nombreux facteurs étiologiques. Les facteurs de vulnérabilité sont par exemple identiques. Il existe notamment des facteurs génétiques, ce qui souligne l'hérédité de la vulnérabilité à ces troubles (4).
- il est suggéré enfin que les mécanismes cérébraux qui sont associés à ces pathologies sont semblables. Le jeu pathologique implique les mêmes voies neurobiologiques qui modulent la récompense, les comportements impulsifs et compulsifs, et l'humeur (5).

Une base neurale commune aux addictions à la drogue et au jeu ?

L'hypothèse d'un socle neuronal commun aux addictions à des substances et à des comportements n'est cependant pas sans soulever de problèmes. Les mécanismes de base des drogues d'abus sont aujourd'hui bien détaillés. On considère que celles-ci ciblent les systèmes cérébraux, principalement

les systèmes dopaminergiques, qui construisent nos relations aux récompenses dans l'environnement et sous-tendent donc nos plaisirs ordinaires. Les drogues détournent ces systèmes dopaminergiques de leur fonctionnement normal, et perturbent la mise en place d'apprentissage associatif par récompense, appelé renforcement. En stimulant le système dopaminergique, les drogues d'abus induisent une libération importante de dopamine dans les régions cibles, telles que le noyau Accumbens et le cortex préfrontal. Les changements neuronaux, notamment synaptiques, induits par la libération répétée de dopamine laissent des traces et aboutissent non pas à un renforcement normal mais à un comportement compulsif de recherche de drogues. Cette propriété des drogues joue un rôle central dans leur capacité à associer des *stimuli* environnementaux et/ou comportementaux avec les effets récompensants de la drogue, et à entraîner un individu dans des comportements aberrants orientés vers la recherche de la drogue.

Les drogues détournent le système de la récompense

L'hyper-activation du système de la récompense par des substances exogènes serait donc à l'origine de la perte de contrôle. Cette hyper-activation s'expliquerait entre autres par le fait que la stimulation du système dopaminergique par la drogue exogène n'est pas compensable par des systèmes de rétrocontrôle naturels. De manière plus précise, l'activité des neurones dopaminergiques est classiquement conceptualisée comme une « erreur de prédiction de récompense », signalant si l'on a obtenu plus ou moins de récompense que prévu (6). Ce signal sert à apprendre : une action qui amène à un résultat meilleur que celui attendu est renforcée, tandis qu'une déception diminue la propension à effectuer l'action qui l'a causée. Dans le cas d'une récompense naturelle (de la nourriture par exemple), les neurones dopaminergiques s'activent en cas de récompense inattendue, déclenchant l'apprentissage, mais une fois qu'on s'attend à obtenir la récompense (on obtient autant que prévu), ces neurones ne s'activent plus : l'apprentissage est stable et le comportement contrôlé. Dans le cas d'une activation exogène par une substance d'abus, ce système est détourné : la drogue, même attendue, activerait pharmacologiquement (« automatiquement ») le système dopaminergique (7). Ce mécanisme d'apprentissage aberrant, pourrait être une des clés expliquant la perte de contrôle. Cette hypothèse pose un problème pour expliquer les dépendances comportementales, qui doivent uniquement s'appuyer sur des mécanismes de renforcement « naturels », internes au cerveau, car aucune substance exogène ne vient sur-activer le système. Si dans le cas des jeux de hasard, les récompenses ne suscitent qu'une réponse « normale » des neurones dopaminergiques, on comprend mal comment le système peut être « détourné » par perte de rétro-contrôle, et aboutir à une hyper-activation. Des comportements comme le jeu peuvent donc nécessiter des ingrédients supplémentaires ou des dysfonctionnements spécifiques afin de produire une dépendance.

Les jeux sur-activent-ils aussi le système de la récompense ?

Une question se pose alors. Qu'est-ce qui dans les jeux d'argent active spécifiquement le système dopaminergique ? Il semble évident que la combinaison argent et hasard semble dangereuse. Le jeu pathologique peut être considéré comme la recherche d'un gain associé à une incertitude excessive. L'incertitude est ici définie comme l'incapacité à prédire le résultat d'une action. Or, les neurones dopaminergiques n'encodent pas seulement la récompense attendue (le gain), mais aussi d'autres attributs associés à cette récompense, tels que l'incertitude, le risque, ou la nouveauté (6). Dans l'apprentissage par renforcement, ce codage des attributs associés à la récompense est conceptualisé comme un bonus d'exploration, c'est-à-dire une valeur supplémentaire attribuée à des actions nouvelles ou aux conséquences incertaines (8). Cette valeur supplémentaire favorise l'exploration des actions pouvant apporter des informations, et contrebalancerait ainsi la tendance d'un individu à exploiter exclusivement des options déjà connues. Ce mécanisme de bonus est adaptatif pour l'organisme en question, car l'exploitation pure peut être préjudiciable dans des environnements changeants ou complexes. Ceci suggère donc que l'imprédictibilité d'une récompense (qui est maximale dans un jeu impliquant le hasard) active le système dopaminergique, en « s'ajoutant » à l'activation liée à la récompense en elle-même (l'argent, dans le cas des jeux). Dans le cadre artificiel d'un casino ou des jeux à gratter, ce mécanisme de bonus n'est, par contre, plus adaptatif. Il n'y a pas réellement d'information à gagner (les probabilités peuvent être connues), mais vraisemblablement une excitation à découvrir le résultat d'une action aux conséquences imprévisibles. Cela expliquerait pourquoi des individus, même sans pathologies particulières, sont attirés par les jeux d'argent alors que les chances sont contre eux et qu'en moyenne ils sont sûrs de perdre.

Comorbidités entre jeu et drogues : l'exemple de la nicotine

Hasard et argent se combineraient donc pour produire une activation du système dopaminergique et du renforcement. Cette activation est-elle suffisante pour détourner le système et basculer d'un comportement renforcé mais stable, à une perte de contrôle ? La réponse n'est pas encore claire aujourd'hui, mais la relative faiblesse du pouvoir addictif du jeu, en comparaison des substances d'abus, est en accord avec cette moindre sur-activation des neurones dopaminergiques, qui serait donc moins susceptible d'aboutir à une perte de contrôle. Enfin, pour comprendre cette perte de contrôle, malgré des effets dopaminergiques directs faibles, il est peut-être nécessaire de relever qu'une grande partie des joueurs excessifs souffre d'une comorbidité avec des addictions aux substances d'abus (9). Ces comorbidités pourraient s'expliquer par une sensibilité plus grande du système dopaminergique, soit préexistante (4), soit due à une première addiction favorisant l'apparition de la seconde. La comorbidité entre addiction à la nicotine et jeux pathologiques est par exemple très importante. La nicotine détourne

la signalisation cholinergique endogène en exerçant ses effets renforçant *via* son action sur les récepteurs nicotiniques. Mais la nicotine affecte également les décisions qui ne sont pas liées à la prise de nicotine elle-même (10). Les fumeurs présentent ainsi des modifications du compromis exploration-exploitation et de la sensibilité au risque. De plus les récepteurs nicotiniques et la modulation cholinergique sont importants dans le traitement de l'incertitude par le système dopaminergique (8). L'ensemble de ces données suggère une convergence dangereuse entre nicotine, récepteurs nicotiniques et jeu de hasard sur l'activité dopaminergique.

phfaure@gmail.com
marie.louise.dongelmans@gmail.com
jeremie.naude@gmail.com

RÉFÉRENCES

- (1) Jeux de hasard et d'argent : contextes et addictions. Rapport. Paris : Les éditions Inserm, (2008). XIV – 479 p. – (Expertise collective).
- (2) Blaszczyński, A., Nower, L. (2002). *Addiction* 97: 487–499.
- (3) American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- (4) Verdejo-García, A., et al. (2008). *Neurosci Biobehav Rev* 32(4): 777–810.
- (5) Grant, J.E., et al. (2016). *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 65:188–193.
- (6) Lak, A., et al. (2014). *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 2343–2348.
- (7) Redish, A.D., (2004). *Science* 306 : 1944–1947.
- (8) Naudé et al., (2016). *Nat Neuro* 19: 471–478.
- (9) Lorains, F.K., et al. (2011). *Addiction* 106: 490–498.
- (10) Addicott, M. A., et al. (2013). *Exp Clin Psychopharmacol* 21 (1): 66–73.

LES ADDICTIONS À L'EXERCICE PHYSIQUE

FRANCIS CHAOULOFF (NeuroCentre INSERM U1215, Équipe Endocannabinoïdes & NeuroAdaptation, Université de Bordeaux, Bordeaux)

Les institutions de santé publique recommandent que la pratique de l'exercice physique fasse partie intégrante de l'arsenal visant à prévenir les nombreuses pathologies associées à notre mode de vie sédentaire (World Health Organisation report 2003, expertise INSERM 2008). Malheureusement, comme toute pratique excessive, l'exercice physique peut, dans une minorité de cas, provoquer une addiction. Mais quand on parle d'exercice physique, de quoi parle-t-on exactement ? L'exercice physique se distingue de l'activité physique (i.e. une suite de mouvements générés par l'activité musculaire et qui requièrent de l'énergie) par le fait que c'est une activité planifiée et structurée qui est effectuée selon un protocole d'intensité et de fréquence visant à améliorer la santé physique et mentale. Comme on le verra ci-dessous, c'est le glissement d'un mode récréatif à une pratique compulsive et exclusive de cette activité planifiée et structurée qui est un des marqueurs (avec les symptômes de manque) de l'addiction à l'exercice physique. On notera à ce propos l'utilisation fréquente par les médias français du terme « bigoréxie » en lieu et place

de « l'addiction/la dépendance à l'exercice physique ». Cette utilisation est incorrecte car elle est la traduction simpliste du terme anglo-saxon « bigorexia », définissant la pratique excessive d'activités visant à muscler à outrance le corps dans un but esthétique (telle le culturisme).

L'exercice physique, une addiction positive ?

Historiquement, la première mise en évidence d'une dépendance à l'exercice physique date de 1970, date à laquelle il a été rapporté des altérations de la qualité du sommeil associées à des états d'anxiété chez des étudiants sevrés de 3-4 sessions de sport hebdomadaires. De manière anecdotique, mais révélatrice, l'auteur de cette étude indique qu'il n'a pu étudier les effets d'un sevrage à long terme chez des étudiants pratiquant 5-6 sessions de sport hebdomadaires, et ce malgré une rémunération conséquente, le sevrage étant trop mal vécu par ces étudiants. Six ans plus tard, Glasser définit, sur la base d'entrevues, le concept d'addiction positive, qu'elle soit physique (sport) ou mentale (méditation), qu'il différencie des addictions négatives (aux drogues, au jeu, à la nourriture) par les bienfaits physiques et psychiques que cette addiction procure. Pour illustration, cette addiction, par ses effets anti-stress, permettrait d'éviter l'utilisation d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques (1). Ce concept d'addiction positive a été rapidement critiqué sur la base des effets dépressogènes et anxiogènes de l'arrêt de l'exercice physique. À partir de ce constat, l'addiction à l'exercice a été définie comme étant négative eu égard à sa pratique compulsive et obsessionnelle, génératrice de troubles psychiques importants lors de son sevrage.

Prévalence de l'addiction à l'exercice physique

Aujourd'hui, l'addiction à l'exercice est définie selon différents critères qui englobent son aspect obsessionnel, compulsif, répété et un syndrome de manque qui associe dépression, anxiété, difficulté de concentration et extrême tension psychologique/physique (2-4). Cette dimension obsessionnelle et compulsive peut amener l'individu à se désintéresser totalement d'autres activités (professionnelles, familiales), provoquant alors un appauvrissement social. Les seuls liens sociaux pouvant alors se résumer aux rencontres dans les espaces sportifs (salles de gymnastique et de remise en forme) ou dans les expositions de matériels et d'équipements. L'addiction à l'exercice suit le cheminement observé pour d'autres addictions, i.e. une transition d'un état de renforcement positif (j'aime puis je veux) à un état de renforcement négatif (je pratique pour éviter les conséquences négatives, supposées ou réelles, de l'arrêt). Ce dernier point est illustré par l'observation très souvent rapportée d'une poursuite de la pratique quotidienne de l'exercice physique malgré des blessures, cette poursuite contribuant logiquement à les aggraver. Malgré cet état d'aggravation, le déni l'emporte au point de passer outre l'avis médical et la nécessité d'une abstinence totale, cette dernière étant vécue comme un véritable facteur de stress.

Le portrait du dépendant à l'exercice physique, tel que décrit ci-dessus, pose la question de la prévalence de cette addic-

tion. Les chiffres sont très hétérogènes et varient de quelques pourcents à des dizaines de pourcents. Cette variabilité s'explique par l'hétérogénéité des populations étudiées, la taille des populations interrogées, mais également par la diversité des échelles utilisées pour qualifier l'exercice physique de pratique addictive. En effet, l'absence de l'addiction à l'exercice physique dans les différentes versions révisées du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) - y compris dans sa dernière version où seul le jeu (« gambling ») figure parmi les addictions comportementales - a progressivement donné naissance à l'établissement de questionnaires se différenciant par le type d'exercice physique auxquels ils s'intéressent, par la nature des variables associées à l'addiction qu'ils identifient et/ou les différentes dimensions de la personnalité qu'ils cernent (5). L'utilisation d'outils adéquats indique que 3-4 % de la population sportive semble dépendante de l'exercice. Apparemment faible, ce pourcentage représente quand même un chiffre absolu élevé eu égard au nombre important de pratiquants (par exemple, autour de 0,3 % de la population générale aux États Unis). Si ce chiffre de dépendance primaire à l'exercice est faible, il est beaucoup plus élevé dans la dépendance secondaire (6). On regroupe sous ce terme la population souffrant de troubles des comportements alimentaires (e.g. boulimie, anorexie) et utilisant l'exercice physique de manière compulsive pour ses effets cataboliques. De plus, alors que la dépendance primaire semble privilégier les hommes, la dépendance secondaire concerne essentiellement les femmes. Le fait de brûler des calories (le plus souvent dans un but esthétique) peut également être recherché dans la dépendance primaire, mais à la différence de la dépendance secondaire, il n'en est pas à l'origine. Différentes études ont tenté de dresser le portrait type de la personne souffrant d'addiction à l'exercice. En ce qui concerne la nature du sport pratiqué, les disciplines à forte intensité associées (culturisme) ou pas (course à pied, triathlon) à une recherche esthétique sont le plus souvent citées. Ainsi, il a été proposé que dans la course à pied cette pratique intensive soit liée à la recherche de ce que les anglo-saxons appellent le « runner's high », cet état au cours duquel le pratiquant a la sensation d'être dans un état second (absence de douleur, déconnexion spatio-temporelle, état de bien-être). Néanmoins, l'intensité n'est pas une condition suffisante ; pour illustration, un entraînement intensif en vue des Jeux Olympiques ne rend pas un athlète dépendant. Chez la personne vulnérable, c'est le désir constant de repousser ses limites, plus que l'intensité par elle-même, qui va favoriser la dépendance à l'exercice physique. Cette vulnérabilité est accrue chez les personnes anxieuses, obsessionnelles, compulsives, perfectionnistes et/ou égocentriques. Il n'est donc pas surprenant que des dépendances croisées aient été rapportées, i.e. l'addiction à l'exercice étant associée à une dépendance à une substance (nicotine, alcool) ou à une autre activité (travail, sexe), et ce, avec des prévalences plus fortes que dans la population générale. De plus, l'addiction à l'exercice physique peut elle-même être génératrice d'addictions à des substances permettant d'augmenter les performances (cocaïne, caféine, corticostéroïdes...).

Certaines de ces substances dopantes étant potentiellement addictives, un cercle vicieux s'installe alors dont il est encore plus difficile de sortir. Au-delà des addictions directement associées à la pratique de l'exercice physique, d'autres addictions peuvent également émerger à la suite de l'arrêt de l'exercice physique. Ceci est particulièrement vrai pour l'alcool et, dans une moindre mesure, l'héroïne (7). Cette relation croisée entre l'exercice physique et d'autres sources d'addiction doit néanmoins être également vue de manière positive, comme l'illustre l'utilisation thérapeutique croissante de l'exercice physique (modéré) pour l'aide au sevrage de différentes toxicomanies.

Modélisation de l'exercice physique chez l'animal

L'identification des bases neurobiologiques de l'addiction à l'exercice physique est une démarche complexe. Cette complexité tient à la limite translationnelle des modèles d'exercice physique chez l'animal, mais également à la transposition du concept d'addiction à l'exercice physique de l'Homme à l'animal. Les modèles d'exercice les plus utilisés chez le murin restent l'exercice sur un tapis roulant et l'activité dans une roue (figure 1), le second prenant de plus en plus le pas sur le premier eu égard à sa pratique volitionnelle. Même s'il existe une correspondance entre les marqueurs périphériques (par exemple, sanguins, musculaires) de l'exercice physique chez l'Homme et ceux mesurés chez l'animal utilisant la roue, les définitions mentionnées au début de ce texte suggèrent que l'on modélise l'activité physique plutôt que l'exercice physique *stricto sensu*. Malgré ces limites, que nous indiquent ces modèles ? Sur le plan



Figure 1 - Roues d'activité physique pour souris
Des souris hébergées individuellement avec une roue d'exercice parcourent quotidiennement jusqu'à 6 kilomètres, cette activité étant restreinte aux 12 heures de la phase nocturne du cycle nycthéméral.

comportemental, certaines études, mais pas toutes, ont indiqué que l'utilisation de roues d'activité, disponibles de manière limitée ou illimitée dans les cages d'hébergement, a un effet anxiolytique, un effet de type antidépresseur, voire plus globalement un effet anti-stress (8). Notons toutefois que la présence de roues dans les cages d'hébergement peut constituer un biais de par leur seule présence qui enrichit

l'environnement. Les éléments mentionnés brièvement ci-dessus établissent un parallèle entre l'activité physique chez l'animal et l'exercice physique chez l'Homme quant à leurs conséquences sur l'humeur ; néanmoins, la question qui reste

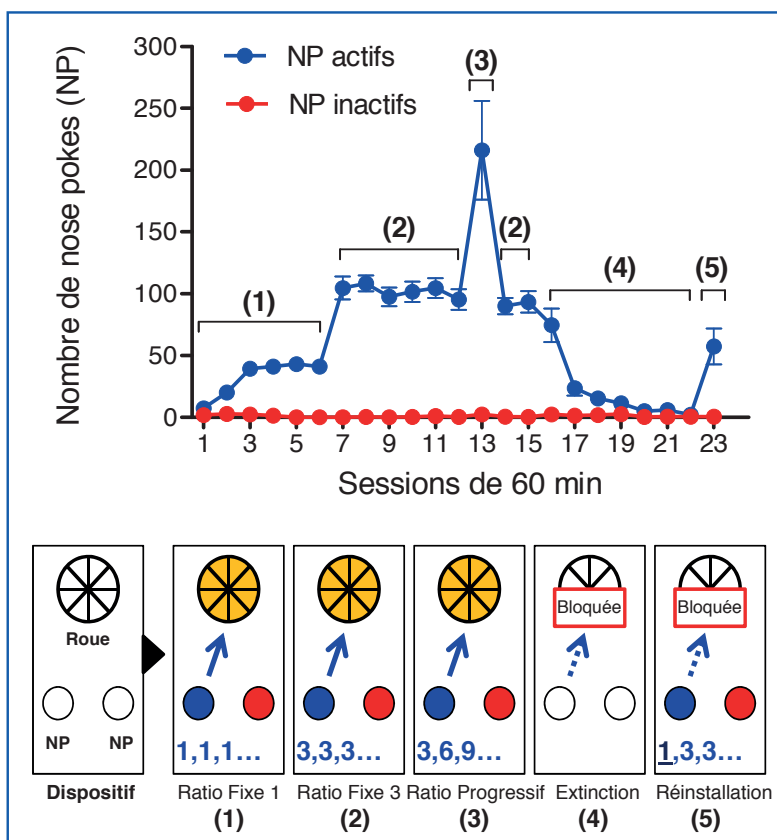


Figure 2 - Conditionnement opérant pour l'étude de la motivation pour l'activité physique chez la souris

Illustration (chez des souris femelles CD1) du nombre d'introductions du museau dans un trou (nose pokes; NP) libérant une roue d'exercice de son frein pendant une minute lors de sessions quotidiennes de 60 minutes. Le NP réalisé dans un premier trou (NP actifs) mais pas dans un second (NP inactifs) allume une lumière indiquant la libération du frein de la roue. Cette libération intervient après un NP (sessions 1-6), après trois NP (sessions 7-12 et 14-15) et après un nombre croissant de NP (session 13) effectués. Lors de la phase d'extinction (sessions 16-22), les NP, quel que soit leur nombre, n'allument plus la lumière indiquant la libération de la roue, celle-ci restant alors bloquée pendant toute la session. Lors de la séance de réinstallation (session 23), la réalisation du nombre de NP requis allume la lumière indiquant la libération de la roue mais celle-ci reste bloquée. Cette expérience illustre (i) l'effort que les animaux sont prêts à fournir pour pouvoir effectuer une activité physique (sessions 1-15), et (ii) les comportements de recherche du plaisir que les propriétés récompensantes de l'activité de course peuvent engendrer de manière durable (sessions 16-23).

posée est la suivante : l'activité dans les roues reflète-t-elle tout simplement une activité locomotrice de substitution pour un animal qui vit dans un environnement restreint et appauvri ou peut-elle être considérée comme une récompense à forte valeur hédonique pour laquelle les animaux démontreraient une forte motivation? Une manière de répondre à cette question est de mesurer le travail que sont prêts à effectuer les animaux pour accéder à une roue. L'utilisation de procédures de conditionnement opérant indique que la roue d'activité est un renforçateur positif puissant, comme le suggèrent les niveaux importants d'appuis sur leviers (« lever presses ») ou d'introductions du museau dans des orifices (« nose pokes ») réalisés afin d'avoir accès à une roue. Une illustration de ce pouvoir est fournie par les niveaux de nose pokes réalisés lors de séances (i) de ratio fixes 1 et 3, (ii) de ratio progressif (i.e. un test sélectif de la force motivationnelle) et (iii) de réinstallation de recherche d'accès à la roue après plusieurs jours d'extinction (figure 2). Chez l'animal, la roue peut donc être considérée comme une récompense naturelle à forte valeur hédonique, au même titre que la nourriture, le sucre, le sexe ou les relations sociales. Prenant en compte l'observation que les animaux démontrant une forte propension pour l'auto-administration de cocaïne sont également ceux ayant une forte activité dans des roues, que l'activité dans des roues est accrue lors du sevrage à l'alcool, et que l'activité dans les roues diminue l'auto-administration de cocaïne ou d'amphétamine (8), les éléments rapportés précédemment soulignent l'intérêt potentiel de la roue d'activité comme modèle d'étude des bases de la dépendance à l'exercice physique dans le futur. Bien qu'un modèle satisfaisant - qui prendrait en compte la vulnérabilité au développement d'un accès compulsif et obsessionnel à la roue - ne soit pas encore disponible, la reconnaissance des substrats neurobiologiques de l'activité dans les roues pourrait donc permettre de proposer des mécanismes de vulnérabilité à la dépendance à l'exercice physique. Au stade actuel, il est établi que les opioïdes endogènes et les endocannabinoïdes exerceraient un contrôle positif de l'activité dans les roues (9) alors que la leptine aurait un rôle opposé (10), ces différentes régulations s'effectuant par l'intermédiaire de la voie dopaminergique mésocorticolimbique (une voie essentielle dans les processus de motivation pour les récompenses). Ces derniers résultats, qui sont à mettre en parallèle avec des données humaines indiquant que l'exercice physique aigu augmente de manière intensité-dépendante les concentrations circulantes de bêta-endorphine et d'endocannabinoïdes, permettent d'envisager que ces systèmes neurobiologiques puissent également jouer un rôle important dans les processus d'addiction à l'exercice physique chez l'Homme. Néanmoins, seul l'établissement futur de modèles *ad hoc* de cette addiction permettra de confirmer cette hypothèse ou d'envisager d'autres pistes neurobiologiques encore insoupçonnées...

francis.chaoulloff@inserm.fr

Remerciements : l'auteur remercie Bastien Redon et Christopher Stevens-Robertson pour leur aide à l'expérience rapportée dans la Figure 2.

RÉFÉRENCES

- (1) Glasser W. (1976). *Positive Addiction*, Harper & Row (New York, Etats-Unis).
- (2) Vélée D. (2002). *Psychotropes* 8:39-46.
- (3) Freimuth M., et al. (2011). *Int J Environ Res Public Health* 8: 4069-4081.
- (4) Berczik K., et al. (2012). *Substance Use & Misuse* 47: 403-417.
- (5) Kern L. (2007). *Psychologie française* 52: 403-416.
- (6) Cunningham HE., et al. (2016). *Int J Eating Disord* 49:778-792.
- (7) Lowenstein W., et al. (2000). *Ann Med Interne* 151 (Suppl A):A18-A26.
- (8) Novak CM., et al. (2012). *Neurosci Biobehav Rev* 36:1001-1014.
- (9) Dubreucq S., et al. (2013). *Biol Psychiatry* 73: 895-903.
- (10) Fernandes MF, et al. (2015). *Cell Metab* 22: 741-749

L'ADDICTION SEXUELLE

LAURENT KARILA^{1,2} & AMINE BENYAMINA¹

(¹Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions, Hôpital Universitaire Paul-Brousse, AP-HP, Université Paris-Sud ; ²Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions, Hôpital Universitaire Paul-Brousse, AP-HP, Université Paris-Sud, INSERM U1000)

L'addiction sexuelle ou le trouble d'hypersexualité est un trouble comprenant des caractéristiques cliniques similaires à une addiction à une substance. Le sexe devient un objet addictif, source de souffrance et de conséquences physiques, psychologiques et sociales (1).

Les recherches empiriques sur cette addiction comportementale ont augmenté ces dernières années. Ceci a suscité un intérêt considérable dans le développement des mesures permettant de l'évaluer (2). Bien qu'il existe de nombreuses similitudes dans la façon dont les cliniciens définissent l'addiction sexuelle, certaines différences apparaissent dans les études. Lors de l'élaboration du DSM-5, l'American Psychiatric Association a rejeté la proposition du diagnostic d'addiction sexuelle sous le terme de « trouble hypersexualité ». Même si en pratique, cette pathologie est clairement apparente, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur le diagnostic de comportement sexuel addictif. Compte tenu de la variation des définitions, des conceptualisations et des évaluations, l'addiction sexuelle/trouble hypersexualité peut être utilisé indifféremment (3).

Epidémiologie

Il n'existe pas de données épidémiologiques sur de larges échantillons, concernant ce trouble. La majorité des études nord-américaines et australiennes évoque une prévalence des comportements sexuels excessifs comprise entre 3 % et 6 % de la population adulte (4-6). Le trouble est plus présent à la fin de l'adolescence et à l'âge adulte jeune. Plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, avec un sex ratio variant de 3 à 5/1, ces dernières seraient moins vulnérables à l'hypersexualité (7).

Etiologies et vulnérabilité [pour revue, voir (1)]

Les études d'IRM fonctionnelle montrent que les stimuli érotiques visuels, en comparaison à des stimuli neutres, activent différentes régions cérébrales chez l'hétérosexuel

ayant une hypersexualité (cortex frontal, cortex temporal, cortex cingulaire antérieur, noyau caudé, thalamus, hypothalamus, amygdale, hippocampe, noyau accumbens). L'usage compulsif de pornographie activerait des régions cérébrales similaires à celles activées par des substances psychoactives. Trois régions (striatum ventral, Cingulum antérieur dorsal, amygdale) sont principalement activées lors de l'exposition à des images excitantes, sexuellement explicites. Une autre étude d'imagerie cérébrale a montré une association négative entre l'usage de pornographie et le volume du noyau caudé gauche. Il existe une activation du putamen droit pendant une tâche de réactivité avec des stimuli pornographiques. Il existe une faible connectivité fonctionnelle du noyau caudé gauche au cortex préfrontal dorsolatéral droit. La pornographie serait une source de forte récompense chez les sujets vulnérables.

Les principales hypothèses étiologiques de ce trouble seraient, en regard de la clinique [pour revue, voir (1)] :

- de possibles atteintes cérébrales : atteinte du lobe frontal en lien avec la désinhibition, atteinte du lobe temporal pour les conduites sexuelles excessives ;
- des anomalies neuropharmacologiques : diminution des taux de sérotonine, augmentation des taux de dopamine, des taux de testostérone, atteinte de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ;
- des facteurs génétiques (comme dans toutes les addictions).

Les facteurs de vulnérabilité sont à la fois développementaux, environnementaux, psychologiques. Un attachement dysfonctionnel pendant l'enfance est un facteur de risque pour l'addiction sexuelle. Un âge de début précoce des comportements sexuels, une plus grande fréquence et une plus grande variabilité de ceux-ci sont des facteurs de risque de développer un trouble addictif sexuel. D'autres auteurs ont constaté que l'abus sexuel était lié à un comportement de promiscuité sexuelle ou à risque.

Clinique

L'addiction sexuelle évolue selon un cycle et peut être définie comme un syndrome clinique qui se caractérise par l'expression excessive de pulsions, de fantasmes et de comportements sexuels récurrents, intenses, et qui vont interférer à différents niveaux dans la vie quotidienne du sujet. Différentes problématiques sont retrouvées chez ces patient(e)s comme l'absence de satisfaction sexuelle, une vie sexuelle dissociée de l'amour, une absence de relations stables, une perte de contrôle, de temps, d'argent, une recherche de l'expérience sexuelle ultime, une culpabilité en rapport avec des activités sexuelles, la peur que leur vie sexuelle cachée soit découverte (second life), des troubles de la concentration, des pensées sexuelles obsédantes, un risque social (travail, amis, mise en péril du couple ou de leur famille) (3).

Plus de 70 % des patients ayant une addiction sexuelle signalent des symptômes aspécifiques de sevrage (anxiété, insomnie, asthénie, sueurs, nausées, tachycardie) (8).

L'addiction sexuelle peut être évaluée à l'aide de question-

naires comme l'outil PEACCE (adaptation française par Karila du questionnaire PATHOS de Carnes et al, 2012, validation en cours). Les réponses sont binaires en Oui/Non :

- 1. Vous trouvez-vous souvent préoccupé(e) par des *Pensées sexuelles* ?
- 2. Cachez-vous certains de vos comportements sexuels à votre *Entourage* (partenaire de vie, famille, ami(e)s proches...) ?
- 3. Avez-vous déjà recherché de l'*Aide* pour un comportement sexuel que vous n'appréciez pas de faire ?
- 4. Est-ce que quelqu'un a déjà été heurté/blessé émotionnellement à cause de votre comportement sexuel ? (*Conséquences*)
- 5. Vous sentez-vous Contrôlé par votre désir sexuel ?
- 6. Vous sentez-vous triste après être passé à l'acte sexuellement (rapports sexuels, internet, autres) ? (*Émotions*)

Un score supérieur ou égal à 3 réponses positives évoque une addiction sexuelle.

Différentes formes cliniques de l'addiction sexuelle existent comme la masturbation excessive ou compulsive, les activités sexuelles en ligne, les rapports sexuels (virtuels, réels, tarifés ou non) avec des adultes consentants (virtuel ou en réel), la séduction (« drague ») compulsive, l'utilisation du téléphone portable à visée sexuelle, la fréquentation compulsive des sex clubs (3). La masturbation et l'usage d'Internet à visée sexuelle seraient les 2 types de comportements pouvant particulièrement s'accompagner d'une perte de contrôle. Un nombre croissant d'hommes et de femmes utilise Internet à des fins sexuelles. Les hommes sont plus axés sur du matériel sexuellement explicite en ligne pour gratification immédiate. Au contraire, les femmes sont plus susceptibles d'utiliser l'Internet pour chercher des interactions sexuelles réelles ou virtuelles avec des partenaires (7, 9).

Les conséquences de l'addiction sexuelle sont similaires à celles retrouvées dans les autres types d'addiction. Il existe des risques d'infections sexuellement transmissibles liés à des rapports sexuels non protégés, des risques de grossesse non désirée. Des co-addictions au tabac, à l'alcool ou à des drogues illicites sont possibles (3). Il existe des pathologies psychiatriques associées comme un épisode dépressif caractérisé, d'autres troubles de l'humeur, des troubles anxieux. Il faut rechercher des antécédents de trouble hyperactif avec déficit de l'attention. Il existe un plus grand risque de gestes et de conduites suicidaires chez les personnes dépendantes au sexe (10). Les troubles de personnalité associés sont de type histrionique, obsessionnel, borderline, paranoïde, passive agressive, narcissique.

Traitements

Comme pour les autres addictions comportementales, l'approche thérapeutique doit combiner des traitements pharmacologiques et psychologiques (7). Le traitement des comorbidités somatiques, addictologiques et psychiatriques doit être intégré dans le processus de soins.

À ce jour, aucun essai clinique contrôlé n'a été mené chez des patients souffrant de troubles addictifs sexuels. Une étude randomisée de 12 semaines avait montré une réduction du

désir sexuel, de la libido, de la fréquence masturbatoire, et de l'utilisation de la pornographie avec un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (Citalopram 20-60 mg). Des études ouvertes et des cas rapportés avec la Fluoxétine, d'autres ISRS, la Naltrexone et le Topiramate ont montré une tendance dans la réduction de la fréquence des comportements sexuels excessifs [pour Revue, (3)].

Les thérapies motivationnelle, cognitivo-comportementale, de couple ont montré leur efficacité dans les addictions aux substances et comportementales. Les groupes d'auto-soutien comme Dépendants Affectifs Sexuels Anonymes (DASA) sont un complément thérapeutique possible.

laurent.karila@aphp.fr

Twitter : @laurentKarila

Amine.benyamina@aphp.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Kuhn S., Gallinat J. (2016). *Int Rev Neurobiol* 129: 67-83.
- (2) Womack S., et al. (2013). *Sex Add Compul* 20(1-2): 65-78.
- (3) Karila L., et al. (2014). *Curr Pharm Des* 20(25): 4012-20.
- (4) Krueger RB., Kaplan MS. (2001). *J Psychiatr Pract* 7(6): 391-403.
- (5) Freimuth M., et al. (2008). *J Groups Add Recov* 3: 137-60.
- (6) Kuzma JM., Black DW. (2008). *Psychiatr Clin North Am* 31(4): 603-11.
- (7) Wery A., et al. (2016). *J Sex Res* 53(6): 701-10.
- (8) Carnes PJ. (2000). *CNS Spectr* 5(10): 63-72.
- (9) Bancroft J. (2008). *Psychiatr Clin North Am* 31(4): 593-601.
- (10) Mick TM., Hollander E. (2006). *CNS Spectr* 11(12): 944-55.

LE BINGE DRINKING : UN CONCEPT CONFUS

MICKAEL NAASSILA (INSERM Eri 24 GRAP, Amiens
<https://grap.u-picardie.fr>)

Définition du binge drinking

Le *binge drinking* est un terme largement utilisé aussi bien par le grand public que par les scientifiques, cependant il souffre de l'absence de définition précise (1). Le binge drinking est une modalité particulière de consommation d'alcool dans laquelle l'objectif principal est d'atteindre l'ivresse le plus rapidement possible. L'OMS le définit comme la consommation d'au moins 4 verres (40g d'alcool) chez les femmes et au moins 5 verres (50g) par occasion chez les hommes. L'Institut américain sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme (NIAAA), l'a défini en 2004 comme étant la consommation d'au moins 6 verres (60 g) chez les femmes et 7 verres (70 g) chez les hommes en moins de 2 heures et avec une alcoolémie atteinte d'au moins 0.8g/L (2). L'utilisation de la définition du NIAAA nous a permis d'observer que les sujets admis aux urgences présentent plus de consommation problématique d'alcool et de séquelles liées à l'alcool que ceux catégorisés avec la définition de l'OMS (3) ; suggérant ainsi que la consommation rapide d'alcool serait plus délétère (2 heures *versus* une occasion). En France, il n'existe pas de définition précise et il est question d'alcoolisation ponctuelle importante dans les enquêtes nationales qui sont réalisées avec le critère d'au moins 6 verres (60 g) par occasion. Les définitions actuelles ne tiennent donc pas compte de la fréquence des consommations et de la durée de pratique de ce compor-

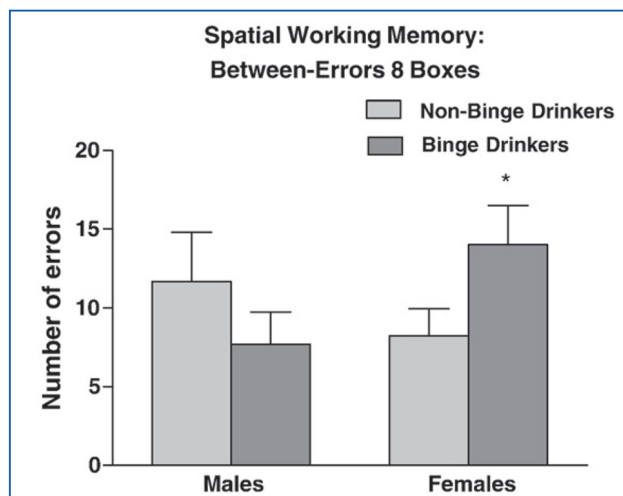


Figure 1 - Nombre d'erreurs dans la tâche de mémoire de travail spatiale (version des 8 boîtes) mesuré grâce à la batterie CANTAB. * comparativement au groupe filles non binge drinkers. (Reprinted from J.C. Scaife, T. Duka, (20019) *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 93: 354-362, with permission from Elsevier).

tement. Elles ne sont pas non plus en accord avec la réalité où les seuils proposés sont bien loin des consommations déclarées et il devient maintenant courant de multiplier ces seuils par 3 ou 4 et de parler de binge drinkers extrêmes. Il faut noter également que les binge drinkers ne constituent pas un groupe homogène et nous avons démontré que des sous-groupes existent en ce qui concerne les traits de personnalité et le sexe (4).

Importance de la vitesse de consommation

Des recherches utilisent une définition bien plus comportementale du binge drinking. Ainsi Townshend & Duka (2002) (5) ont proposé un score de binge qui se calcule principalement sur le critère de vitesse de consommation (nombre de verres par heure) et qui est complété par le nombre d'ivresses et le pourcentage de fois où l'on consomme jusqu'à l'ivresse durant les 6 derniers mois (un score >24 permet de catégoriser les binge drinkers à comparer au score < 16 chez les buveurs « sociaux »). D'autres chercheurs ont assorti cette définition avec le critère d'avoir été ivre une fois par semaine pendant les 6 derniers mois et d'avoir eu l'intention d'être ivre. Ce score permet d'étudier les déterminants individuels et environnementaux du binge drinking ainsi que ses conséquences sur le cerveau et son fonctionnement. Nous avons ainsi récemment montré en utilisant ce score dans des populations d'étudiants que les binge drinkers présentent des atteintes de la substance blanche qui sont corrélées aux atteintes cognitives mesurées dans une tâche de mémoire de travail spatiale (6). Les études en cours consistent à analyser les atteintes de la substance grise et d'analyser plus particulièrement la différence d'effet entre les deux sexes. En effet, il semblerait que les atteintes soient plus évidentes chez les filles comparativement aux garçons. Cette plus grande vulnérabilité des filles pourrait s'expliquer par le fait que la maturation cérébrale est plus rapide en moyenne d'un

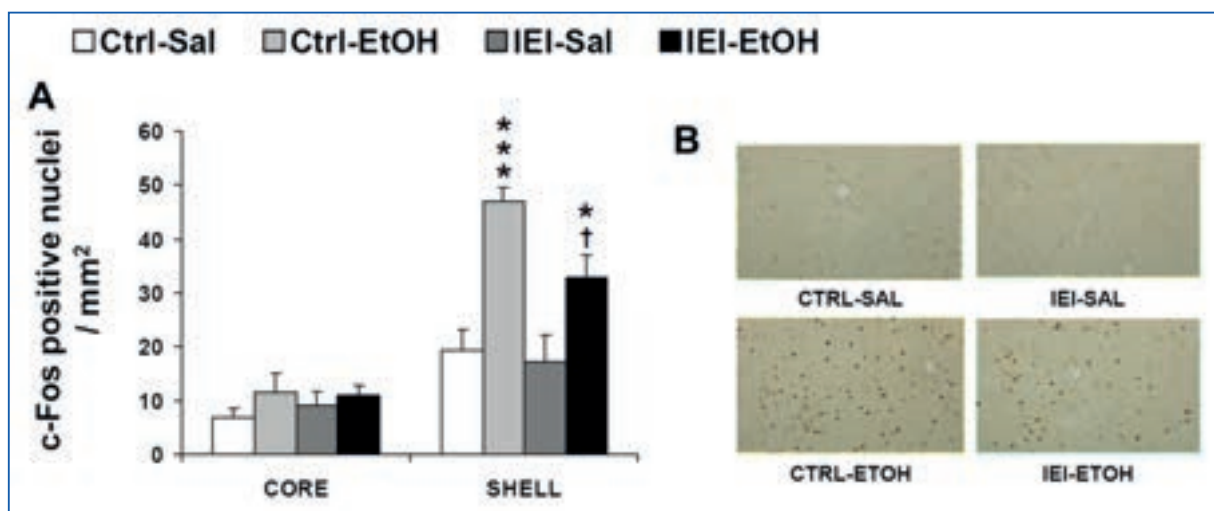


Figure 2 - Les intoxications alcooliques répétées à l'adolescence diminuent l'immunoréactivité c-Fos induite par une ré-exposition à l'alcool à l'âge adulte dans le noyau accumbens (spécifiquement dans le shell) chez le rat. Traitement à l'adolescence : Ctrl (témoins recevant la solution saline et IEI (Intermittent Ethanol Intoxications) et à l'âge adulte : SAL (saline) et ETOH (administration aiguë d'éthanol) (Reprinted from reference n°7 with permission from Elsevier).

à deux ans chez celles-ci (pic de matière grise à 11 ans chez les filles versus 13 ans chez les garçons) ce qui augmenterait leur vulnérabilité à la neurotoxicité de l'alcool (Figure 1).

Les effets cérébraux et comportementaux à long terme

La toxicité de l'alcool est déjà connue pour être particulièrement efficace pendant le développement et la maturation cérébrale. Le binge drinking serait très neurotoxique (comparativement aux atteintes observées chez les buveurs « sociaux » ; score de binge < 16) car il semble que les montées rapides de l'alcoolémie et surtout les retours à des niveaux nuls en alcool sont particulièrement délétères pour le cerveau à la manière de ce qui est observé pendant les sevrages

chez les sujets alcoolodépendants. Cette neurotoxicité a été associée à des processus inflammatoires qui détruisent la substance blanche et la substance grise et ceci pendant la maturation à l'adolescence ce qui explique pourquoi des effets à long terme peuvent être attendus et expliquer ainsi des atteintes cognitives et psychopathologiques à l'âge adulte. Dans un modèle animal d'intoxications alcooliques répétées à l'adolescence, nous avons démontré une plus grande vulnérabilité à l'alcool à l'âge adulte qui pourrait être associée à un syndrome de déficit de récompense (7). En effet, la ré-exposition à l'alcool à l'âge adulte s'accompagne d'une moindre réactivation du noyau accumbens mesurée par l'immunoréactivité de c-fos (Figure 2).

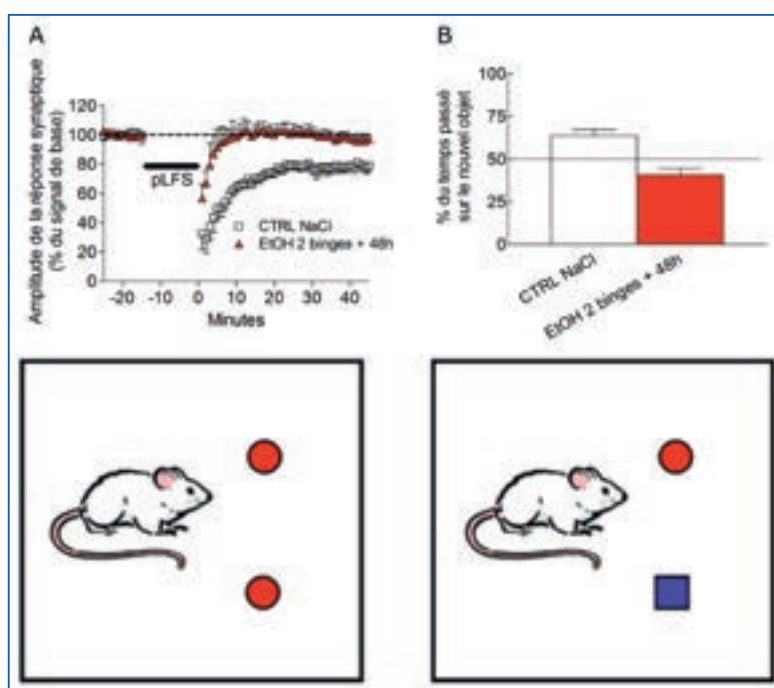


Figure 3 - Mesure de l'amplitude de la réponse synaptique dans des tranches d'hippocampe en fonction du temps chez des animaux adolescents sains (en blanc) et des animaux ayant reçu deux administrations d'éthanol (en rouge). Après déclenchement de la dépression à long terme (pLFS) le groupe témoin traité avec du sérum physiologique (NaCl) présente une dépression du signal de 20%, puisque son amplitude passe de 100 % à 80 %. En rouge, 48h après les 2 binges, la dépression du signal n'existe plus, on reste à 100 % d'amplitude. La DLT a été abolie. B) Apprentissage d'un nouvel objet. Les animaux témoins (traités avec du sérum physiologique NaCl) qui font de la DLT, passent plus de 50 % de leur temps sur le nouvel objet. Les animaux exposés à deux épisodes de binge, testés au moment où la DLT a été abolie, ne sont pas capables de reconnaître un nouvel objet puisqu'ils passent moins de la moitié de leur temps sur cet objet.

Plus récemment, et pour répondre au questionnement des jeunes relativement à l'innocuité d'une « cuite de temps en temps » sur leurs performances scolaires, nous avons démontré que deux intoxications éthyliques à l'adolescence suffisent pour affecter durablement la dépression à long terme dans l'hippocampe (3) (Figure 3). Cet effet délétère de l'exposition de type binge drinking sur le mécanisme cellulaire de l'apprentissage et la mémorisation (ainsi que sur la mémoire que nous avons mesurée dans le test de reconnaissance du nouvel objet) implique la sous-unité GluN2B du récepteur NMDA, il est prévenu par le co-traitement avec la D-sérine et peut être mimé par des administrations de kétamine (au lieu de l'alcool).

Au total, l'ensemble de nos travaux met en lumière un impact particulièrement nocif du binge drinking chez les jeunes et un risque de troubles persistants dans nos modèles animaux. Il semble impératif et urgent de mettre en place une prévention efficace avec des messages de prévention adaptés et développés par les jeunes eux-mêmes. Il serait judicieux de favoriser le financement de recherches dans ce domaine en France où l'alcool est en général assez peu considéré comme une priorité de recherche et cela est en partie dû à la grande banalisation et tolérance envers cette drogue dont on néglige encore tous les dommages sanitaires et sociétaux induits (9). L'alcool coûte 120 milliards d'euros par an (10) et constitue la première cause d'hospitalisation en France. À quand une journée sans alcool en France et un plan national alcool ? À l'instar de ce qui se fait déjà pour le tabac...

mickael.naassila@u-picardie.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Rolland B., Naassila M. (2017). CNS Drugs 31(3):181-186.
- (2) NIAAA, (2004). NIAAA Newsletter 3. https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf
- (3) Rolland B., et al. (2017). Drug Alcohol Depend 175:92-98. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.01.034.
- (4) Gierski F., et al. (2017). Alcohol Clin Exp Res 13. doi: 10.1111/acer.13497.
- (5) Townshend JM., Duka T. (2002). Alcohol 37(2):187-92.
- (6) Smith KW., et al. (2017). Addict Biol 22(2):490-501.
- (7) Alaux-Cantin S., et al. (2013). Neuropharmacology 67:521-31.
- (8) Silvestre de Ferron B., et al. (2015). Int J Neuropsychopharmacol 19(1).
- (9) Savic M., Room R. (2014). Eur Addict Res 20:319-323
- (10) Le coût social des drogues en France. Note 2015-04 Septembre 2015. Pierre Kopp <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxpkv9.pdf>

INTERACTIONS ENVIRONNEMENT ET ADDICTION: CE QUE LES MODÈLES ANIMAUX NOUS APPRENNENT

MARCELLO SOLINAS & NATHALIE THIRIET
(Équipe Neurobiologie et Neuropharmacologie de l'Addiction, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques - LNEC, INSERM U-1084, Université de Poitiers)

Un grand nombre de personnes expérimentent les drogues, toutefois seuls 10 à 30 % d'entre elles (en fonction de la drogue considérée) développent une véritable « addiction ». L'addiction est le résultat d'interactions complexes entre des facteurs génétiques, les effets de la drogue et

l'environnement. Dans le terme environnement, on entend un grand nombre de facteurs qui vont des facteurs socio-économiques, aux relations avec la famille et les pairs en passant par l'exposition à des polluants ou des médicaments. Ces facteurs participent à former la personnalité des individus, à déterminer le cadre socio-culturel propice ou pas à la prise de drogue, mais aussi à influencer les effets mêmes de drogues et leur capacité à agir sur les circuits neuronaux et à les modifier de façon durable.

Les données épidémiologiques et les expériences de recherche ont clairement démontré que l'environnement joue un rôle primordial dans la vulnérabilité à l'addiction. Ainsi, une personne ayant des prédispositions génétiques ne développera pas forcément une addiction si elle est exposée à un environnement positif et, au contraire, une personne présentant une résistance d'origine génétique pourra développer une addiction si elle est exposée à un environnement négatif.

Environnement négatif et positif

Chez l'Homme, la définition d'environnement négatif ou positif peut être établie *a posteriori*. Toutes les conditions environnementales qui augmentent le risque d'addiction sont considérées comme des environnements négatifs et à l'inverse, toutes les conditions environnementales qui diminuent le risque d'addiction sont considérées comme étant des environnements positifs. Ainsi, il a été observé que des conditions de vie stressantes et surtout des événements traumatiques augmentent énormément le risque de développer une addiction. Par ailleurs, de bonnes relations avec les pairs et la famille, un entourage compréhensif et stable diminuent le risque d'addiction (1).

Quand on s'intéresse aux études chez l'animal, l'environnement négatif est toujours mimé par l'exposition à un stress plus ou moins intense, plus ou moins précoce et plus ou moins chronique. Au contraire, l'environnement positif est surtout mimé par l'enrichissement environnemental, c'est-à-dire un environnement visant à favoriser la stimulation sociale, la curiosité, la cognition et l'exercice physique (2). En pratique, il s'agit de cages de grande taille dans lesquelles les animaux vivent dans des groupes sociaux plus grands que d'habitude, avec un abri qui donne un sentiment de protection, une roue permettant une activité physique et plusieurs objets, de forme et de couleur différentes, changés régulièrement dans le but de stimuler les animaux.

Stress et vulnérabilité à l'addiction

Comme chez l'Homme, l'exposition au stress augmente le risque de développer une addiction. Ainsi, différentes formes de stress telles que la restriction alimentaire, la séparation maternelle, l'isolation ou la défaite sociale augmentent les effets renforçants des drogues et augmentent la prise de drogue dans des modèles d'auto-administration intraveineuse (3,4).

De façon importante, même le stress lié au passage d'un environnement favorable à une condition moins avantageuse peut avoir des conséquences négatives et augmenter les effets des drogues. Par exemple, nous avons montré que

si des animaux hébergés en conditions enrichies pendant leur adolescence, sont transférés dans des cages standard de laboratoire, ils deviennent extrêmement vulnérables aux effets renforçants de la cocaïne (5).

Enrichissement environnemental et résilience à l'addiction

Bien que la plupart des études se soient concentrées sur les effets néfastes de l'environnement, ces dernières années, un nombre croissant de recherches s'est attaché à l'étude des effets d'environnements positifs sur l'addiction. Un des pionniers dans ce domaine est le professeur Michael Bardo de l'Université de Kentucky aux États Unis. Ses recherches, consolidées et élargies depuis par plusieurs autres groupes de recherches, ont clairement démontré qu'héberger des animaux dans un environnement enrichi avant toute exposition à une drogue, diminue significativement les effets comportementaux et neurobiologiques des drogues et le risque de développer une addiction (6).

Effets curatifs de l'enrichissement environnemental

Depuis une dizaine d'années, notre laboratoire s'est intéressé à la question de la possibilité d'utiliser l'environnement enrichi pour traiter, plutôt que de prévenir, l'addiction. Ainsi, dans plusieurs modèles d'addiction, nous avons montré que des animaux déjà « addicts », s'ils sont hébergés dans un environnement enrichi pendant une période d'abstinence, auront moins de risque de rechute que des animaux témoins hébergés dans des cages standards de laboratoire (2). À l'inverse, des publications récentes ont démontré que le stress pendant la période d'abstinence augmente le risque de rechute à l'héroïne (7).

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent qu'un environnement enrichi et stimulant peut avoir des effets positifs dans le traitement de l'addiction. Ceci est en accord avec de nouvelles pistes non-pharmacologiques pour le traitement de l'addiction telles que l'activité physique, la méditation pleine conscience, la musicothérapie, et l'hypnose (8,9). Ces méthodes ne devraient pas être considérées comme des alternatives aux traitements standards (médicaments et psychothérapie), mais comme des outils complémentaires pouvant avoir un effet synergique et augmenter les chances de succès de la thérapie.

Mécanismes neurobiologiques responsables des effets de l'environnement

Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans les effets néfastes du stress sur l'addiction sont relativement bien connus. En effet, la cascade du stress impliquant la corticolibérine (corticotropin releasing factor ou CRF), l'hormone corticotrope (Adrenocorticotrophic hormone ou ACTH) et la corticostérone (cortisol chez l'Homme) semble jouer un rôle important dans différents aspects de l'addiction (3,4). La stimulation de ce système semble augmenter les effets renforçants des drogues, ainsi que la sensibilité aux indices contextuels (« cues ») prédictifs de la drogue et diminuer la capacité du contrôle inhibiteur sur la recherche et la prise de drogue.

Bien que les mécanismes impliqués dans les effets bénéfiques de l'environnement enrichi aient été moins étudiés, l'ensemble des études consacrées à ce sujet montre que la plupart des effets neurobiologiques de l'exposition à des environnements positifs sont l'image en miroir de ceux induits par le stress (2). En effet, la stimulation environnementale, en activant de manière répétée mais légère le système du stress, renforcerait la capacité de ce système à faire face à des agressions exogènes, une hypothèse nommée « inoculation du stress » (10).

marcello.solinas@univ-poitiers.fr
nathalie.thiriet@univ-poitiers.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Levine, S. (2003). *Dialogues Clin Neurosci* 5(3): 273-280.
- (2) Solinas, M., et al., (2010). *Prog Neurobiol* 92(4): 572-592.
- (3) Logrip, M.L., et al. (2012). *Neuropharmacology* 62(2): 552-564.
- (4) Piazza, P.V. and M. (1998). *Le Moal. Trends Pharmacol Sci* 19(2): 67-74.
- (5) Nader, J., et al. (2012). *Neuropsychopharmacology* 37(7): 1579-1587.
- (6) Stairs, D.J. and M.T. Bardo. (2009). *Pharmacol Biochem Behav* 92(3): 377-382.
- (7) D'Cunha, T.M., et al. (2017). *Neuropsychopharmacology* 42(5): 1136-1145.
- (8) Wang, D., et al. (2014). *PLoS One* 9(10): p. e110728.
- (9) Witkiewitz, K., et al. (2014). *Subst Use Misuse* 49(5): 513-524.
- (10) Crofton, E.J., et al. (2015). *Neurosci Biobehav Rev* 49: 19-31.

ADDICTION ET ENVIRONNEMENT SOCIO-CULTUREL

ROBERT COURTOIS^{1,2}, CLÉMENTINE GALAN¹,
PAUL BRUNAULT^{3,4}, NICOLAS BALLON^{3,4}

(¹ Université François Rabelais de Tours, Département de Psychologie, EA 2114, « Psychologie des Âges de la Vie », Tours, ² CHRU de Tours, Clinique Psychiatrique Universitaire, Tours, ³ CHRU de Tours, Équipe de Liaison et de Soins en Addictologie, Tours, ⁴ UMR INSERM U930 ERL, Tours)

L'addiction comme réponse d'ajustement à un environnement social ?

Les critères de l'addiction selon le DSM 5 (« Substance Use Disorder ») éclairent à la fois l'approche développée par Goodman en 1990 (1) et le rapprochement fait entre (i) les addictions aux substances (tabac, alcool, cannabis, opioïdes, etc.) et (ii) les addictions sans substances ou addictions comportementales. Goodman a souligné l'importance du plaisir que procure le comportement, ou le soulagement du malaise interne que ce comportement induit, le temps qui est consacré à l'addiction, l'échec répété dans son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives. Il a posé les bases de l'addictologie « moderne » et permis de mieux comprendre que ce n'est pas tant la substance psychoactive et ses propriétés « addictives » (ou tout autre comportement équivalent pouvant entraîner une perte de contrôle) qui comptent, que le rapport que le sujet entretient

avec elle ; autrement dit, la manière dont il s'en sert pour faire face à son environnement social et à la relation aux autres. Le sujet doit pouvoir s'intégrer dans une société donnée avec ses ressources et ses vulnérabilités et on rappellera que lorsque le recours au produit ou au comportement devient pathologique, cela peut sembler une réponse dysfonctionnelle, mais représente aussi une tentative d'adaptation. Les « addictions » évoluent dans un environnement sociétal qui est lui-même en évolution constante. On peut citer par exemple : (i) la place prépondérante des « écrans » dans nos sociétés occidentalisées avec le développement de l'addiction à l'Internet (et des jeux vidéo en ligne) (2) et (ii) celle de l'alimentation avec le développement d'un concept récent d'addiction à l'alimentation (3).

Dans tous les cas, les addictions vont résulter d'interactions entre plusieurs facteurs d'ordre (a) individuel (biologiques, psychologiques et psychiatriques) et (b) interpersonnel/ environnemental (relation aux pairs, rôle de la famille, déterminants socioculturels, etc.).



Figure 1 - Omniprésence d'écrans (réseaux sociaux, jeux vidéo en ligne)

Claude Olievenstein (qui a fondé en 1971 le Centre médical « Marmottan » d'accueil et de soins pour toxicomanes) avait résumé ce rapport par la formule : « la rencontre d'une personne, d'un produit et d'un moment socioculturel » (4). Il soulignait déjà l'importance de la norme sociale, des facteurs socioculturels et du recours aux drogues comme une des réponses individuelles possibles pour y faire face. La contre-culture hippie (associée à l'usage de substances psychodysléptiques comme le cannabis, le LSD (perturbateurs) ou encore l'héroïne et l'opium (dépresseurs) pourrait apparaître comme un refus de s'intégrer dans une société dans laquelle le sujet ne se reconnaît pas (voir le roman de Jack Kerouac « Sur la route », publié en 1957)^a. Mais l'usage et le détournement des barbituriques (ancêtres

des somnifères), puis le recours aux produits stimulants (amphétamines, cocaïne, ecstasy) lors des deux dernières décennies peuvent aussi questionner la place du sujet face à une société qui s'est elle-même « accélérée » (recours aux substances « speed » pour y faire face, être performant, s'éclater, se défoncer, répondre à une angoisse face à la mort et l'absence de maîtrise de son environnement, etc.).

Addiction et déterminants familiaux ?

Le rapport au monde du sujet est d'abord médiatisé par son rapport à son environnement familial. La rencontre précoce (voire singulière, massive) avec une substance psychoactive (tabac, alcool, cannabis) peut contribuer à l'installation également précoce d'un abus et d'une dépendance (5). À l'adolescence, l'usage d'une substance se fait en identification à l'adulte et le premier verre d'alcool, par exemple,

est le plus souvent bu en famille. Les facteurs familiaux sont importants, qu'il s'agisse des caractéristiques familiales, de son fonctionnement (monoparentalité, précarité socio-économique, famille recomposée, famille peu ou non étayante (peu « soutenante »), carentielle, conflictuelle, exposant ses membres à la violence, à la maltraitance, etc.) ou de la qualité des interactions familiales (styles éducatifs, soutien et vigilance à l'égard des enfants et adolescents, etc.) (6, 7). Dans une étude auprès de 542 adolescents et leurs parents (8), nous avons retrouvé l'influence de l'usage et de la dépendance tabagique des parents sur l'usage et la dépendance tabagique de leurs enfants, avec des différences selon le père ou la mère. Les mères intervenaient davantage dans l'initiation tabagique et les pères dans le maintien de la dépendance. Le style éducatif « vigilant » des parents s'est avéré protecteur à l'égard de l'usage et de la dépendance tabagique de leurs adolescents, au contraire des autres styles (« négligent », « indulgent » et « autoritaire »). Il en était globalement de même à l'égard de l'alcool et du cannabis.

Le risque de développer une addiction est aussi fortement majoré par la présence d'antécédents

^a « On the road » a été un succès phénoménal dès sa publication. Jean-Louis Lebris de Kérouac (dit Jack Kerouac) l'a écrit en 1951, mais n'a trouvé un éditeur que 6 ans plus tard en acceptant une censure sur plusieurs passages concernant les drogues et le sexe. Son roman sera réédité en 2007 (50 ans plus tard) dans sa version originale. Largement autobiographique, il traite d'un mode de vie basé sur le voyage (vers le Grand Ouest américain à travers des milliers de kilomètres d'asphalte, notamment la route 66), un mode de vie contestataire qui prône l'affranchissement des contraintes (la sédentarité, le travail, le conformisme sexuel, etc.). Il deviendra l'emblème d'une génération en quête de liberté pour laquelle il va incarner une alternative aux valeurs puritaines et au « rêve américain ». Il est à la fois le symbole du mouvement beatnik (devenant leur « bible du mouvement ») et va inspirer le mouvement hippie. Il est une des sources d'artistes comme Bob Dylan et les Beatles.

familiaux, surtout si les cas sont nombreux et présentent un fort degré de parenté. L'existence d'une héritabilité génétique directe n'est pas remise en cause, mais il faut aussi prendre en compte l'interaction de signatures épigénétiques, l'expérience d'une exposition précoce à une substance et des facteurs environnementaux qui pourraient contribuer à modifier l'expression des gènes dans les phénotypes d'addiction et servir de médiateurs de la transmission des caractères comportementaux entre les générations (9).

La vulnérabilité « biologique » peut aussi concerner des traits de personnalité ou des facteurs dispositionnels qui vont favoriser le recours à une substance et à son abus (anxiété, impulsivité, recherche de sensations, voire trouble déficitaire de l'attention avec ou non hyperactivité, traits antisociaux, etc.).

Enfin, ces facteurs peuvent aussi être associés à un « habitus » socio-familial qui va favoriser la disponibilité de la substance au sein de la famille, la précocité ou la banalisation de l'usage, etc.

Addiction et pairs ?

Au-delà du cercle familial, l'ouverture au monde du sujet, son autonomisation psychique et comportementale à l'adolescence passe par le rôle des relations amicales, notamment en milieu scolaire. Les adolescents, mais aussi les adultes émergents sont avides de reconnaissance sociale (être considéré par ses pairs, admis dans un groupe, être « populaire »). Ils sont largement influencés par les standards culturels de leur époque qu'il leur est difficile de refuser, sous peine de s'exposer à être rejetés. Même ceux qui apparaissent en décalage de la norme générale (par exemple se référant au style ou à la culture « gothique ») obéissent à d'autres normes. L'influence des pairs et le conformisme par rapport au groupe jouent un rôle significatif dans l'expérimentation précoce des substances psychoactives dès l'adolescence ou la préadolescence (10) et dans le risque de développer un trouble lié à l'usage. Il peut s'agir de stéréotypes sociaux liés à la masculinité ou au fait de devenir un jeune adulte. Il peut s'agir également d'attitudes, de valeurs partagées uniquement par le groupe des pairs, de comportements à valeur transgressive qui vont renforcer l'identité du groupe, avec une dimension normative certaine, mais appliquée ici au groupe seul et à son positionnement dans la société qui l'inclut. L'addiction tendant à renforcer la dimension du groupe. Tout ceci vaut aussi pour les addictions comportementales. On pourrait aussi évoquer la place des réseaux sociaux en ligne, tels ou tels jeux vidéo partagés par l'ensemble des pré-adolescents ou adolescents. Ces différents facteurs ne sont pas isolés et l'influence des pairs va évidemment interagir avec la dynamique familiale et les caractéristiques individuelles pour déterminer les choix des adolescents et leur devenir face au risque de développer une addiction (6).

Difficultés d'adaptation, environnement aversif ?

Le rapport du sujet à l'addiction peut à la fois éclairer (i) sa « faillite » individuelle comme point de départ de ses difficultés dont le recours aux substances ou comportements

problématiques, ou au contraire, (ii) un aboutissement de l'influence de facteurs familiaux et environnementaux qu'il subirait. Pour souligner la première hypothèse, on peut rappeler que les difficultés des relations sociales, la faiblesse des habilités ou compétences psychosociales et l'isolement associé, ont été mises en cause comme facteurs déterminants d'une addiction (7). Pour la seconde hypothèse, on peut évoquer le parcours de sujets qui connaissent une constellation de problèmes d'adaptation dès l'enfance ou l'adolescence (problèmes de comportement, difficultés d'ordre scolaire, échec et déscolarisation) qui conduisent à favoriser le recours aux addictions, surtout s'il existe une marginalisation et un parcours délictueux. Mais cette distinction est artificielle. Des facteurs comme les troubles anxieux ou anxio-dépressifs, le trouble des conduites, les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) de l'enfance – dont le maintien à l'âge adulte est associé aux addictions, les troubles de personnalité comme la personnalité antisociale ou borderline montrent que les problématiques d'adaptation sont complexes, d'origine multifactorielle et qu'elles sont à la fois résultantes de facteurs individuels et environnementaux et déterminantes à leur tour dans l'initiation ou le renforcement des addictions. Pour conclure, nous rappellerons que l'addiction à une substance ou l'addiction comportementale est à la fois à interroger en tant que telle, et à repenser en tant que renforcement de réponses dysfonctionnelles d'un sujet « en échec » d'intégration dans son environnement social.

robert.courtois@univ-tours.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Goodman A. (1990). *Br J Addiction* 85: 1403-1408. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1990.tb01620.x.
- (2) Shaw M. and Black DW. (2008). *CNS Drugs* 22: 353-365. journal article. DOI: 10.2165/00023210-200822050-00001.
- (3) Cathelain S, et al. (2016). *Presse Med* 45: 1154-1163. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.03.014.
- (4) Olievenstein C. *Il n'y a pas de drogués heureux*. Paris, FR: Robert Laffont, 1977.
- (5) DiFranza JR., et al. (2002). *Arch Pediatr Adolesc Med* 156: 397-403. 2002/04/04. DOI: poa10271 [pii].
- (6) Bahr SJ., et al. (2005). *J Primary Prev* 26: 529-551. journal article. DOI: 10.1007/s10935-005-0014-8.
- (7) Liu C-Y. and Kuo F-Y. (2007). *Cyber Psychol Behav* 10: 799-804. DOI: 10.1089/cpb.2007.9951
- (8) Courtois R., et al. (2007). *Presse Med* 36: 1341-1349. DOI: 10.1016/j.lpm.2007.02.017.
- (9) Ajonijebu DC. et al. (2017). *Cell Mol Life Sci* 74: 2735-2747. Review. DOI: 10.1007/s00018-017-2493-1.
- (10) Borsari B. and Carey KB. (2001). *J Subst Abuse* 13: 391-424. DOI: 10.1016/S0899-3289(01)00098-0.

NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES DES ADDICTIONS : LE CRAVING COMME CIBLE UNIVERSELLE !

MARC AURIACOMBE^{1,2}, FUSCHIA SERRE^{1,2},
MÉLINA FATSÉAS^{1,2} (¹Equipe phénoménologie et
déterminants des comportements appétitifs, Sanpsy
CNRS USR 3413, Université de Bordeaux, Bordeaux ;
²Filière médico-sociale et sanitaire d'addictologie, CH
Charles Perrens et CHU de Bordeaux, Bordeaux)

L'addiction se définit comme une modalité dérégulée d'utilisation d'une source de gratification qui peut-être une substance ou un comportement. Le « craving », ce besoin de consommer alors qu'on ne le veut pas est fortement suggéré comme la manifestation la plus caractéristique de l'addiction, puisque sa présence et son intensité prédisent l'usage et la rechute. Il va donc être une cible privilégiée des traitements de l'addiction : que ce soit la psychothérapie ou la pharmacothérapie.

Pour bien intervenir, clarifier l'addiction. Ce qui est central et ce qui est périphérique

Les substances et les comportements qui peuvent exprimer l'addiction (être objet d'addiction) ont en commun d'être renforçant, c'est-à-dire de donner de l'intérêt, du plaisir à

celui qui en fait usage. En soi cela n'est pas un problème, au contraire c'est le moteur du vivant. L'addiction est une modalité d'usage particulière, dérégulée, pathologique et durable une fois installée (1). Elle se traduit par un mode d'utilisation excessif au point qu'il met en danger l'individu. Cet excès d'utilisation est généralement facile à constater par simple observation. Mais souvent, les utilisateurs excessifs eux-mêmes vont le signaler comme dérangeant, si l'opportunité leur est donnée en entretien. En l'absence d'intervention, les conséquences dangereuses de l'excès peuvent s'étendre de l'individu à son environnement, faisant de l'addiction une caractéristique individuelle (un trouble, un désordre, une maladie), avec des conséquences environnementales et sociales (impact de santé publique, implications politiques et sociétales). Cela en rend la préhension délicate. Les mécanismes d'actions des substances et des comportements qui peuvent faire l'objet d'excès sont différents, mais tous activent finalement le même système de récompense du cerveau impliqué dans le renforcement des comportements et la production de souvenirs (2, 3). Ils induisent tous une expérience qui motive la répétition, c'est-à-dire du plaisir. La perte de contrôle de l'utilisation d'une substance ou de la pratique d'un comportement est considérée comme le noyau central, spécifique, de l'addiction. La difficulté va être de différencier ce noyau central et spécifique de la constellation environnante des facteurs de risques préexistants (qui ne sont pas des causes) et des conséquences, qu'elles soient toxicologiques, physiques ou environnementales (1). Une

fois installées, toutes ces caractéristiques coexistent chez un même individu. Cette coexistence rend le repérage et la distinction difficile.

Si l'excès est bien une caractéristique ordinaire et commune des addictions, cela ne suffit pas pour caractériser l'addiction comme on le fait trop souvent, confondant addictologie et toxicologie (Figure 1). L'utilisation excessive peut simplement refléter un mode d'utilisation volontaire sans addiction ou indépendamment du choix perçu par la personne, des éléments de l'organisation sociale et culturelle où elle se trouve. Le dilemme est que toute utilisation, excessive ou non, a des conséquences indépendantes de la façon et du pourquoi de l'utilisation (c'est-à-dire indépendantes de l'addiction), car, pour une part, cela est déterminé par ce qui est utilisé, et non uniquement par la modalité d'utilisation. C'est là que toxicologie et addictologie se différencient (Figure 1). Quoiqu'il en soit, l'utilisation excessive de substance ou un comportement excessif ont des conséquences toxicologiques à court, moyen et long terme pour le cerveau et de nombreuses parties du corps, ainsi que des conséquences sociales, à la fois directes et indirectes. Et il faut en tenir compte, sans confondre causes et conséquences. Une caractéristique importante de l'addiction et qui a été objet de controverse, c'est qu'il s'agit d'une condition stable. Contrairement à ce qui avait été cru, il ne suffit pas de suspendre l'usage (volontaire-

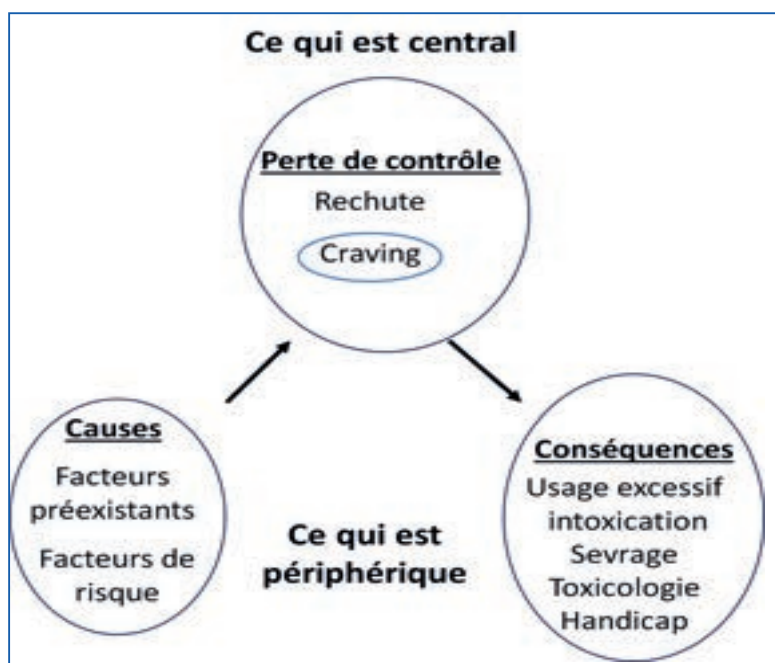


Figure 1 - Clarifier l'addiction et la distinguer de l'usage et de ses conséquences

La distinction de la toxicologie (c'est-à-dire l'usage et ses conséquences), de l'addiction comme pathologie de l'usage lui-même est un enjeu majeur pour clarifier la cible des interventions thérapeutiques. Les progrès récents de la recherche sur la craving ouvrent des perspectives optimistes pour une meilleure utilisation des thérapeutiques existantes.

Adapté et modifié de Auriacombe et al 2017 (1).

	Médicament du sevrage (réduit ou supprime spécifiquement les manifestations du syndrome de sevrage)	Médicament de remplacement (se substitue vraiment afin de réduire les dommages sans toucher immédiatement au comportement addictif)	Médicament addictolytique (contribue à induire et maintenir l'abstinence et impose un changement de comportement qui nécessite une collaboration et un accompagnement thérapeutique fort)
Implications pour le patient	Variables	Pas d'effort ou de contraintes particulières pour le patient	Engagement et efforts importants pour le patient. Nécessite préalablement d'être dans une démarche active de chercher à arrêter ou significativement réduire.
Effets sur la conduite addictive	Conduite addictive inchangée	Conduite addictive inchangée	Conduite addictive supprimée
Effets agonistes euphoriques	Variables	Expérience euphorique	Pas d'effets euphoriques
Effets en cas de consommation de la substance d'addiction	Potentialisation sédatrice	Compatible avec la consommation de la substance de dépendance, mais risque sédatif	Supprime l'effet renforçant associé à la consommation de la substance de dépendance en cas de consommation, et ainsi évite la rechute (perte de contrôle) en cas de chute (usage)
Effets sur les symptômes de sevrage	Supprime les symptômes de sevrage	Supprime les symptômes de sevrage	N'agit pas toujours sur les symptômes de sevrage
Effets sur le craving	Pas de suppression du craving	Pas de suppression du craving	Supprime le craving
Effets sur les consommations d'autres substances	Ne modifie pas les autres usages de substance ou les augmente	Ne modifie pas les autres usages de substance ou les augmente	Réduit les autres usages de substance
Exemples	Addiction au tabac : Substituts nicotiniques à faibles doses et tt. sympt.* Addictions aux opiacés : Substituts opiacés à faible dose et tt. sympt.* Addiction à l'alcool : Benzodiazépines et tt. sympt.*	Addiction au tabac : Inhaleur et gomme à mâcher de nicotine Addiction aux opiacés : héroïne médicalisée, détournement de la buprénorphine ou de la morphine par voie veineuse Addiction à l'alcool : mésusages des benzodiazépines	Addiction au tabac : Patch de nicotine, varénicline Addiction aux opiacés : buprénorphine sublinguale, méthadone orale Addiction à l'alcool : baclofène, acamprosate, naltrexone**, nalméfène**

* tt.sympt. traitement symptomatique - ** pas d'effet sur les symptômes du sevrage d'alcool

Tableau - Les médicaments en addictologie : différences entre médicament du « sevrage » de « remplacement », et médicament « addictolytique ». Adapté de Auriacombe et al 2016 (11).

ment ou imposé, seul ou assisté) pour que l'addiction disparaisse. Cela s'exprime par les rechutes répétées (c'est-à-dire le retour à un usage posant les mêmes problèmes). Pendant longtemps, beaucoup ont vu dans la rechute la responsabilité de l'usager, son défaut d'attention ou de motivation. La question reste posée de savoir si l'usager avec une addiction garde une responsabilité dans l'usage (4). Pourtant les plus observateurs avaient rapporté que les rechutes sont précédées d'expériences douloureuses d'envies involontaires, fluctuantes et qui apparaissent d'autant plus que les personnes tentent de contrôler l'utilisation excessive par la restriction. Cette expérience dérouta la plupart des personnes qui en sont victimes, et les mots pour le dire leur manquent. Cette envie pathologique correspond à ce que l'on appelle en français le craving et qu'il ne faut pas confondre avec le mot anglais ordinaire de craving (5). C'est une expérience psychologique d'intrusion d'un désir étranger qui contraint à faire contre la volonté. Le craving pourrait être au cœur de l'addiction comme marqueur spécifique et pronostic. Contrairement au sevrage et à la tolérance qui se résorbent rapidement (de quelques jours à quelques semaines), le craving persiste des années malgré l'interruption de l'usage de la substance ou du comportement et ses fluctuations prédisent fortement l'usage et la rechute. Cela est maintenant clairement rapporté pour toutes les substances (6), le jeu pathologique (7) et l'addiction alimentaire (8). C'est ce qui a justifié son introduction parmi les critères diagnostiques de l'addiction dans la révision du DSM 5. À terme, il pourrait remplacer une partie des critères précédents.

Recentrer la thérapeutique sur l'essentiel, c'est-à-dire la dérégulation de l'usage et le craving et non sur les seules conséquences de l'usage

Si dans la prise en charge d'une addiction on doit prendre en compte les conséquences négatives de l'usage et lorsque c'est possible, les prévenir, cette nécessaire préoccupation toxicologique ne peut pas résumer la thérapeutique d'une addiction. Dans la mesure où le craving est bien le marqueur pronostic de l'addiction et donc de la rechute, son repérage d'abord, puis son suivi et son management vont être le cœur de la thérapeutique (5). Il ne s'agit plus de demander à l'usager de s'abstenir et le confronter à l'échec, mais d'intervenir en amont de l'usage, sur le craving. L'usage se modifiera en conséquence, et l'éventuelle abstinence sera la résultante du soin, pas sa condition. Il s'agit là d'un changement révolutionnaire.

Pour repérer le craving, il faut d'abord apporter à l'usager les mots pour le dire. C'est essentiel et c'est le rôle de la psychoéducation (ou éducation thérapeutique) spécifique à l'addiction. Pour les psychothérapies, il y a longtemps, cette cible du craving avait été mise en avant par certains cliniciens. Cela se fait par l'identification de facteurs individuels déclenchant du craving (cues ou indices) afin de les éviter et d'élaborer des stratégies pour faire face à ces indices. En cas de craving trop intense, des stratégies d'anticipation sont élaborées pour éviter l'usage involontaire et la rechute. Cela peut se faire par simple technique de distraction de

l'attention, la recherche de soutien extérieur, ou par des interventions plus élaborées de type cognitives (9).

Le fait que l'expression centrale de l'addiction (le craving) soit psychologique a contribué à des malentendus sur le rôle thérapeutique que pourraient avoir des agents pharmacologiques. De ce fait ils ont été sous-utilisés et mal utilisés. Pourtant chacun accepte assez facilement que l'expérience psychologique qu'est la douleur puisse en légitimité être managée par des agents pharmacologiques agissant sur la douleur (antalgiques), tout en sachant que la douleur peut aussi être atténuée par des actions psychologiques cognitives et attentionnelles, ainsi que par des actions physiques et motrices. Il en est de même en addictologie avec la notion de médicament anticraving ou addictolytique (10). Une partie du malentendu vient du fait que beaucoup d'agents pharmacologiques qui agissent sur le craving peuvent aussi agir sur les manifestations du syndrome de sevrage suivant le dosage et l'information donnée au patient. Une autre source de confusion dans l'utilisation des agents pharmacologiques en addictologie tient à la stratégie de réduction des risques ou de remplacement de la substance addictive d'origine vers une autre moins dommageable ou moins toxique, mais toujours addictive (héroïne de rue *versus* héroïne médicalement contrôlée, ou cigarette par combustion *versus* cigarette électronique). Toutes ces possibilités utiles et légitimes ne doivent pas être confondues, comme c'est souvent encore le cas (Tableau 1).

On distingue donc maintenant les médicaments qui agissent sur le craving *versus* ceux qui ciblent d'autres phénomènes. Il est légitime de parler de médicaments addictolytiques ou anti-craving. À la différence des manifestations du sevrage qui sont limitées dans le temps, le phénomène du craving est durable sur plusieurs années et son intensité variable d'un moment à l'autre. Ainsi, un médicament utilisé pour cette phase thérapeutique devra l'être pour quelques années (11).

marc.auriacombe@u-bordeaux.fr
fuschia.serre@u-bordeaux.fr
melina.fatseas@u-bordeaux.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Auriacombe M., et al. (2017). The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction: Routledge. in press.
- (2) Noori HR., et al. (2016). Eur Neuropsychopharmacol 26(9): 1419-30. PubMed PMID: 27397863.
- (3) Volkow ND., et al. (2016). New England J Med 374(4): 363-71. PubMed PMID: 26816013.
- (4) Pickard H., Pearce S. (2013). In: Levy N., editor. Addiction and Self-control. Oxford: OUP. 165-194.
- (5) Auriacombe M., et al. (2016). In: Reynaud M, Benyamina A., Karila L., Aubin H-J., editors. Traité d'addictologie (2e édition). Paris: Lavoisier. 78-83.
- (6) Serre F., et al. (2015). Drug Alcohol Depend 148C: 1-20. PubMed PMID: 25637078. Epub 2015/02/01. Eng.
- (7) Limbrick-Oldfield EH., et al. (2017). Trans Psychiatry 7(1):e992. PubMed PMID: 28045460.
- (8) Meule A., et al. (2016). Eating Behav 24: 34-8. PubMed PMID: 27987433.
- (9) Witkiewitz K., et al. (2013). Add Behav 38(2): 1563-71. PubMed PMID: 22534451. Pubmed Central PMCID: 3408809.
- (10) O'Brien CP. (2005). Am J Psychiatry 162(8): 1423-1431. PubMed PMID: 16055763.
- (11) Auriacombe M., et al. (2016). In: Reynaud M, Benyamina A., Karila L., Aubin H-J., editors. Traité d'addictologie (2e édition). Paris: Lavoisier. p. 307-10.0

LES NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CONTRE LES ADDICTIONS

CHRISTELLE BAUNEZ ET MICKAËL DEGOULET
(Institut des Neurosciences de la Timone UMR7289 CNRS & Aix Marseille Université)

Les stratégies thérapeutiques contre les addictions ont jusqu'à ce jour essentiellement porté sur des traitements pharmacologiques et les thérapies comportementales, sans succès systématique. On entend parler ces dernières années de stratégies alternatives telles que chirurgicales, mais aussi moins invasives. Quelles sont-elles ? Quel potentiel thérapeutique présentent-elles réellement ? Où en est-on ? Cette mini-revue non exhaustive se propose d'aborder ces questions.

Les stratégies invasives utilisant la chirurgie intracérébrale

Les lésions

Sans revenir aux années 70 des cingulotomies et autres lésions cérébrales ayant conduit à de nombreux effets secondaires qui ont traumatisé des générations, nous nous contenterons ici de relater les données plus récentes qui pourraient également être associées à des méthodes lésionnelles plus contrôlées. Au début des années 2000, de nombreuses lésions du noyau accumbens (NAc) ont été réalisées en Chine sur des sujets dépendants, surtout à l'héroïne. Les résultats rapportés étaient positifs par rapport à la dépendance à la substance, mais de nombreux effets secondaires ont conduit à interdire cette prescription. Si la cible et la méthode peuvent être remises en cause, il ne faut pas nécessairement fermer la porte définitivement à la possibilité de lésion peut-être mieux ciblées, vers une autre région cérébrale, telle que le noyau subthalamique (NST) et qui pourrait éventuellement être réalisée par gamma-knife (un appareil à rayons gamma permettant d'opérer le cerveau sans l'ouvrir), comme c'est le cas pour des pathologies telles que la dépression résistante aux médicaments ou les troubles obsessionnels compulsifs (TOCs).

La stimulation cérébrale profonde (SCP)

Depuis le développement de la stimulation cérébrale profonde appliquée au niveau du NST pour le traitement de la maladie de Parkinson (1), de nombreuses applications ont suivi, que ce soit dans le cadre de maladies neurologiques, mais également de maladies psychiatriques telles que les TOCs ou les dépressions résistantes aux traitements pharmacologiques (2). La cible cérébrale varie d'une pathologie à l'autre. Pour ce qui concerne les addictions, des observations cliniques ont rapporté un effet bénéfique de la SCP du NAc (ou plus largement de la région du NAc incluant une partie de la capsule interne) chez des patients atteints de syndrome de Gilles de la Tourette et qui avaient des problèmes d'alcoolisme ou de tabagisme. Seulement

quelques études à ce jour ont testé les effets de la SCP pour le traitement des addictions en première indication. La cible est toujours le NAc et sa région et les résultats, bien que positifs à court terme pour l'addiction à l'héroïne, l'alcool ou à la cocaïne (2), n'ont pas été suffisamment spectaculaires pour susciter un engouement tel que celui pour la maladie de Parkinson. Il est donc difficile pour les groupes cliniques de recruter des patients volontaires. Si le succès est mitigé, il est peut-être en partie dû au choix de la cible. Bien entendu, associer le NAc aux troubles de la motivation est naturel de par sa position critique dans le circuit de la récompense. Néanmoins, nos travaux suggèrent que le NST pourrait représenter une cible bien plus pertinente. En effet, alors que la manipulation du NAc a toutes les chances d'entraîner des troubles de la motivation pour toute forme de récompense, d'activité, il n'en est pas de même pour le NST. Nous avons en effet montré chez le rat que la SCP à haute fréquence, du NST peut diminuer la motivation des animaux à fournir un effort pour obtenir la cocaïne, sans pour autant réduire celle pour une récompense alimentaire sucrée (3). Ces données ont été renforcées par l'utilisation de modèles animaux visant à mimer les critères de l'addiction (perte de contrôle sur la consommation et persistance de la recherche/consommation malgré les conséquences négatives). Nous avons effectivement montré que la lésion, comme la SCP à haute fréquence, du NST empêche la perte de contrôle sur la consommation de cocaïne ou d'alcool et peut restaurer un niveau de consommation contrôlée chez des individus ayant perdu le contrôle de leur consommation d'alcool (4), d'héroïne (5) ou de cocaïne.

Même si les données obtenues chez l'animal sont encourageantes, il n'y a, à ce jour, que des données cliniques obtenues chez les patients parkinsoniens dépendants à leur traitement dopaminergique (i.e. la L-DOPA ; syndrome de dérégulation dopaminergique ou DDS). Chez des patients DDS, la SCP à haute fréquence du NST a montré des effets bénéfiques sur les comportements addictifs. Ces résultats sont plutôt positifs et suggèrent que le NST pourrait effectivement représenter une cible de choix pour le traitement des addictions. Il faudra toutefois surveiller de près les troubles possibles sur l'humeur et les émotions en général puisqu'il a été montré que l'inactivation du NST par lésion chez l'animal ou SCP chez le patient parkinsonien (6) peut conduire à un émoussement affectif. Il est important de noter que d'autres cibles cérébrales sont étudiées dans le contexte des addictions, telles que l'insula ou le cortex préfrontal.

Au-delà des troubles associés à un tel traitement, la SCP pose le problème de son aspect invasif. Il est intéressant de noter que de nouvelles techniques permettent d'envisager la possibilité d'appliquer une SCP non invasive résultant d'interférence temporelle entre deux courants électriques oscillatoires appliqués à très haute fréquence et qui permettrait de modifier l'activité d'une structure cérébrale profonde sans agir sur les couches corticales situées au-dessus de cette structure. La mise au point a été réalisée au niveau de l'hippocampe (7).

Les stratégies non invasives

La stimulation magnétique trans-crânienne (TMS)

L'approche non invasive par stimulation magnétique trans-crânienne, du fait de sa capacité à modifier l'excitabilité corticale a été envisagée comme traitement des addictions. De toutes les études analysées dans une revue récente (8 études, 199 patients), seules les études portant sur la stimulation répétée à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit ont montré une efficacité sur le craving pour la substance d'abus par rapport aux contrôles sans stimulation (8). Il est à noter toutefois que l'effet placebo est fortement discuté car les sujets sentent la stimulation et un sujet non stimulé sait donc qu'il ne l'est pas.

La stimulation trans-crânienne en courant continu (tDCS)

Cette stimulation électrique appliquée en surface induit également des changements d'excitabilité corticale qui en font un outil proposé pour le traitement des addictions. La région ciblée a été le plus souvent le cortex préfrontal dorsolatéral, avec un effet bénéfique rapporté sur le craving subjectif pour la cigarette (les mesures objectives n'ont pas rapporté d'effet bénéfique), moins pour l'alcool et un essai positif sur la cocaïne (9). L'ensemble des résultats disponibles laisse encore une impression de doute quant à l'efficacité de cette technique.

Les vaccins et l'immunothérapie ciblée (injection d'anticorps)

Les produits psychoactifs qu'ils soient ingérés ou inhalés, atteignent le cerveau par voie sanguine. Ainsi, il a été envisagé de réduire, voire d'empêcher leur pénétration dans le cerveau en les neutralisant par des anticorps. Les produits consommés n'auraient donc plus leurs effets psychoactifs et conduiraient donc à un abandon de leur consommation. Deux voies ont été envisagées : la première est celle d'une vaccination, l'organisme synthétisant lui-même les anticorps contre la substance ; la deuxième est celle de l'administration à intervalles réguliers d'anticorps de synthèse préparés par génie génétique. La vaccination a été testée notamment contre la nicotine et la cocaïne, mais elle n'a pas encore donné de résultats satisfaisants. L'immunothérapie ciblée est une piste utilisée pour la dépendance à la cocaïne et la métamphétamine avec des résultats encourageants montrant un effet bénéfique pour prévenir des overdoses, mais seulement chez l'animal (10).

Cette stratégie étant spécifique à une seule substance, elle se heurte forcément au fait que beaucoup de patients sont en fait poly-addicts, souvent ils consomment des psychostimulants mais aussi du cannabis, de l'alcool et des morphiniques. Le vaccin anti-addiction en général n'existe pas.

Conclusion

Les méthodes non invasives sont encore insuffisamment satisfaisantes pour que les chercheurs et cliniciens montrent un réel engouement à chercher la cible thérapeutique appropriée et la méthode la plus adaptée (SCP actuellement majoritaire) à des patients bien difficiles à suivre et accompagner. Néanmoins, les résultats encourageants obtenus sur les modèles pré-cliniques conduisent à croire en une possible application future.

christelle.baunez@univ-amu.fr
degoulet.mickael@gmail.com

RÉFÉRENCES

- (1) Limousin, P., et al. (1995). *Lancet Lond. Engl.* 345, 91–95.
- (2) Graat, I., et al. (2017). *Int. Rev. Psychiatry* 29, 178–190.
- (3) Rouaud, T., et al. (2010). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 1196–1200.
- (4) Pelloux, Y., and Baunez C. (2017). *Psychopharmacology (Berl.)* 234, 2127–2137.
- (5) Wade, C.L., et al. (2016). *Neuropsychopharmacology* 42, 1850–1859.
- (6) Péron, J., et al. (2013). *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 358–373.
- (7) Grossman, N., et al. (2017). *Cell* 169, 1029–1041.e16.
- (8) Enokibara, M., et al. (2016). *Am. J. Addict.* 25, 28–30.
- (9) Salling, M.C., and Martinez D. (2016). *Neuropsychopharmacology* 41, 2798–2809.
- (10) Zalewska-Kaszubska, J. (2015). *Vaccine* 33, 6545–6551.

Hommage

Michel Jouvet, in memoriam

| PAR PIERRE-HERVÉ LUPPI



Le Professeur Michel Jouvet, père du sommeil paradoxal, nous a quittés le 3 octobre 2017 à l'âge de 91 ans.

Il laisse un vide immense dans la communauté mondiale du sommeil et des Neurosciences. Son esprit créatif unique est à l'origine de multiples résultats et théories fascinantes sur le sommeil tels que la

découverte du sommeil « paradoxal »

chez le chat. Michel Jouvet était aussi un grand leader, un homme passionné d'une grande culture doté d'un charisme extraordinaire. Ces conférences et les discussions avec lui ont été un moteur puissant pour les multiples générations de chercheurs qui l'ont écouté, respecté, suivi et même vénéré. Il restera à jamais comme un génie de la recherche sur le sommeil avec un rayonnement international considérable similaire à celui des découvreurs américains du « REM sleep », E. Aserinski, W. Dement et N. Kleitman. Il nous lègue 500 articles cités plus de 25 000 fois, et plusieurs livres et romans dont le fameux « Le château des songes ».

luppi@sommeil.univ-lyon1.fr

11th FENS Forum of Neuroscience

7-11 July 2018 | Berlin, Germany

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)
Hosted by the German Neuroscience Society



The 20th Anniversary of FENS
Where European neuroscience meets the world

➔ KEY DATES

1 December 2017

Call for early registration and abstract submission
Call for FENS-IBRO/PERC travel grants applications

13 February 2018

Deadline: Early registration and abstract submission
Deadline: FENS-IBRO/PERC travel grants applications

20 June 2018

Deadline: Online registration

7-11 July 2018

FENS Forum in Berlin (onsite registration available)

Five good reasons to
attend the Forum in
Berlin:

- State-of-the-art neuroscience
- Europe's foremost neuroscience event
- Exchange ideas and network with neuroscientists worldwide
- A diverse scientific programme with world-renowned speakers
- Visit Berlin - Germany's capital and cultural centre



Les dérivés cannabinoïdes en neurologie : quelles perspectives thérapeutiques ?

| PAR ANNE-LAURE DUBESSY^{1,2}, BRUNO STANKOFF^{1,2}

(¹Sorbonne-Universités-UPMC 06, INSERM, CNRS, UMR ICM-75-1127-7225, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris. ²APHP, Hôpital Saint Antoine, Paris)



ANNE-LAURE DUBESSY



BRUNO STANKOFF

Les premières utilisations thérapeutiques de *Cannabis sativa* sont situées en Chine et en Inde plusieurs millénaires avant notre ère. Son usage récréatif et médicinal va ensuite se diffuser au Moyen-Orient, tandis qu'en Europe, bien que le chanvre soit cultivé pour sa fibre, son utilisation médicale reste longtemps anecdotique : il faut en effet attendre le XIX^e siècle pour qu'un médecin irlandais (W.B. O'Shaughnessy) et un psychiatre français (J.J. Moreau) l'introduisent en occident. O'Shaughnessy découvre lors d'un séjour en Inde son usage médicinal traditionnel, et s'attache à en prouver les effets, par l'expérimentation animale et humaine, donnant lieu à une publication en 1843 : «On the preparations of the Indian hemp, or Gunjah (Cannabis Indica) ». Moreau en a une autre approche : pour lui, le cannabis est un moyen d'étude expérimentale des phénomènes hallucinatoires, permettant d'explorer la physiopathologie des « maladies mentales »⁽¹⁾. Dévoué à la science, il fonde avec Théophile Gautier le "club des Haschischin", au sein duquel il pratique l'intoxication personnelle et collective, dont il note scrupuleusement les effets, détaillés dans son ouvrage de 1845 « Du haschich et de l'aliénation mentale ». Après son introduction et durant toute la seconde moitié du XIX^e siècle, le cannabis médical connaît un fort succès comme médicament ⁽²⁾, bien que l'hétérogénéité des matières premières et les difficultés de préparation en rendent l'effet aléatoire. Son utilisation va ensuite rapidement décliner au début du XX^e siècle, sous l'effet de la concurrence de nouveaux médicaments comme l'aspirine, et de l'encadrement législatif progressif de sa culture et de son commerce. C'est finalement l'essor de l'usage récréatif du cannabis à partir des années 60 qui va provoquer un regain d'intérêt de la communauté médicale et scientifique pour ce produit, conduisant à la caractérisation des dérivés cannabi-

noïdes végétaux puis endogènes (l'anandamide et le 2-arachidonoyl glycérol) ainsi que de leurs récepteurs endogènes, le CB1, dont l'expression est prédominante dans le système nerveux central, et le CB2, dont l'expression est périphérique, en particulier dans le système immunitaire. Les motivations de la recherche sur les cannabinoïdes ont été initialement l'étude des conséquences délétères possibles, puis progressivement celle des potentiels usages thérapeutiques. Mais la réputation sulfureuse de la substance, la crainte de ses effets psychoactifs et du risque de dépendance, et les contraintes législatives ont été autant de facteurs limitant le nombre et la qualité des études médicales sur le sujet.

En France, depuis l'adaptation du code de la santé publique, conférant une dérogation pour l'usage du cannabis thérapeutique (article RS 132-86) en 2013, puis l'émission d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en 2014, il est théoriquement possible de prescrire un traitement médical dérivé du cannabis, le Nabiximol (Sativex), dans le cadre de la spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP). En pratique, des négociations multiples ont été conduites, mais le traitement n'est toujours pas disponible dans notre pays, alors qu'il l'est dans de nombreux pays limitrophes.

Principes actifs

Le cannabis contient plus de 500 composés chimiques dont une centaine de cannabinoïdes. Les mieux caractérisés sont le 9- Δ -tetrahydrocannabinol (THC), principale substance psychoactive, et le cannabidiol (CBD), dont l'effet psychoactif, bien que non négligeable, est moindre que celui du THC, tout en conservant des effets thérapeutiques potentiels. Le THC demeure le composé dont les effets thérapeutiques propres

sont les mieux démontrés, et la plupart des cannabinoïdes de synthèse à visée médicale, comme le Nabiximol, sont basés sur une association de THC et de CBD.

Le mode d'administration influe significativement sur la pharmacocinétique du produit, et sur le risque psychoactif et addictif. L'inhalation est associée à un pic rapide de concentration plasmatique du THC, qui décroît ensuite en quelques heures. Ce pic est corrélé aux effets psychoactifs et au risque « addictogène ». Afin d'éviter ce pic rapide, les produits pharmaceutiques sont généralement proposés par voie orale ou sous forme d'une vaporisation au contact de la muqueuse buccale. Ce dernier mode d'administration, utilisé pour le Nabiximol, permet d'obtenir une augmentation progressive des concentrations qui restent ensuite stables en plateau plusieurs heures, empêchant l'effet « shoot ». De plus, l'absorption au niveau de la muqueuse buccale permet au principe actif de gagner directement la veine cave supérieure, contournant ainsi la veine porte et donc

le premier passage hépatique qui est un inconvénient de la prise orale classique.

Usage thérapeutique en neurologie.

L'utilisation médicale du cannabis a été proposée dans des indications variées : citons, pour les affections générales, les nausées induites par les chimiothérapies en raison de l'effet anti émétique, la lutte contre la cachexie en raison de l'effet orexigène, les douleurs rebelles en lien avec les effets analgésiques. En neurologie les applications potentielles envisagées ont été encore plus larges, avec de multiples études cliniques à la clé : épilepsie pharmacorésistante, maladie de Huntington, dyskinésies associées à la maladie de Parkinson, tremblement, spasticité de la sclérose en plaques... La localisation présynaptique des récepteurs CB1, les mécanismes de transductions inhibiteurs activés, et les effets sur les systèmes immunitaires adaptatifs et innés, ont conduit par ailleurs à émettre l'hypothèse selon laquelle l'activation

des récepteurs cannabinoïdes pourrait être une piste majeure de neuroprotection dans les maladies neurodégénératives, hypothèse appuyée par de nombreux résultats expérimentaux.

Néanmoins, une méta-analyse publiée en 2015 dans le JAMA rappelle que la plupart de ces indications cliniques repose sur un niveau de preuve faible voire inexistant (3), en raison de biais méthodologiques récurrents dans les études (quand celles-ci existent et ne se limitent pas à des rapports de cas). Les biais les plus habituels sont l'absence de groupe placebo, le faible nombre de patients, la courte durée des études, et les difficultés d'évaluation objective des effets thérapeutiques spécifiques dans le cadre de symptômes subjectifs. Les résultats négatifs d'une large étude de neuroprotection dans les formes progressives de sclérose en plaques, dont la qualité de la méthodologie n'était pas discutable (4) participent au désenchantement actuel que ressentent les cliniciens vis-à-vis des promesses antérieures de l'utilisation des cannabinoïdes en neurologie.

Des cas rapportés, ainsi que des études limitées suggèrent tout de même un effet bénéfique dans les épilepsies pharmacorésistantes, en particulier certains syndromes épileptiques infantiles sévères (5,6). Mais à ce jour, aucune étude contre placebo n'est encore disponible pour valider cette indication.

La spasticité douloureuse rebelle de la SEP est la seule pathologie neurologique pour laquelle les cannabinoïdes ont cliniquement démontré une efficacité (modeste et sur des échelles subjectives) contre pla-



Cannabis sativa, planche tirée de « *Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz*, Prof. Dr. Otto Wilhelm Thomé 1885, Gera, Germany » - https://commons.wikimedia.org/wiki/Cannabis_sativa

cebo (3,7) avec un niveau de preuve suffisant, pour que l'Académie Américaine de Neurologie valide son usage dans cette indication, et qu'une AMM soit obtenue.

Les effets secondaires décrits ou redoutés des cannabinoïdes sont cependant divers. Citons le plus emblématique d'entre eux- qui fait écho avec ce numéro de la lettre des neurosciences – : le risque d'utilisation détournée du produit et d'apparition d'une addiction, pour rappeler que les données de sécurité concernant le Nabiximol sont rassurantes sur ce point. Il n'a en effet pas été rapporté à ce jour d'abus de substance, d'effet de manque ou de tolérance avec escalade des doses. Il faudra néanmoins attendre la publication des études de suivi sur le long terme de patients exposés au long cours afin de définitivement statuer sur ce risque. Soulevons enfin la problématique de l'impact cognitif et psychologique de ces substances, en particulier chez les patients atteints de SEP. Des effets délétères sur la cognition, tout du moins à court terme, d'une intoxication cannabique régulière ont été documentés. Leur persistance après l'arrêt de la consommation fait encore l'objet d'un débat bien qu'elle semble bien réelle dans certains cas, en particulier lorsque l'exposition a été importante à une étape clé du développement cérébral comme l'adolescence, période où le cannabis est associé à un risque de décompensation psychotique par ailleurs.

Les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques, bien qu'initialement compensés et souvent sous-estimés par les patients et leur entourage, sont fréquents et peuvent survenir dès les phases précoces de la maladie. Ces troubles cognitifs sont multifactoriels mais ont notamment pu être corrélés non seulement au degré d'atrophie corticale mais aussi à l'atteinte structurelle des faisceaux de substance blanche (8). Ces anomalies peuvent être initialement compensées par la mobilisation accrue des ressources disponibles se traduisant par une activation cérébrale plus intense ou plus diffuse qu'un sujet « sain » à l'état de base ou pour la réalisation de certaines tâches (8). Or une étude récente suggère que ces mécanismes compensateurs pourraient être mis à mal par l'exposition au cannabis. Les scores cognitifs et les données d'imagerie cérébrale fonctionnelle et structurelle de 20 patients SEP consommateurs réguliers (à visée récréative ou de soulagement des symptômes) ont été comparés à ceux de 19 patients non-consommateurs. Pour un même niveau d'atrophie cérébrale les patients consommateurs de cannabis présentaient plus d'altérations cognitives, ce qui peut être attribué à une faillite des mécanismes de compensation normalement mobilisés, et/ou à un déficit de réserve cognitive (9). Cette étude observationnelle ne permet ni de faire un lien de causalité ni d'extrapoler ces résultats obtenus dans le cadre d'une consommation libre de cannabis, aux cannabinoïdes médicaux. Cependant dans le cadre de la prescription à des patients que leur maladie neurologique rend plus vulnérables aux troubles cognitifs, ce risque devrait être connu et régulièrement évalué.

En conclusion, bien que le niveau de preuve soit parfois limité, les produits pharmaceutiques dérivés du cannabis semblent pouvoir offrir à certains patients une amélioration de symptômes chroniques par ailleurs difficiles à soigner. Promouvoir

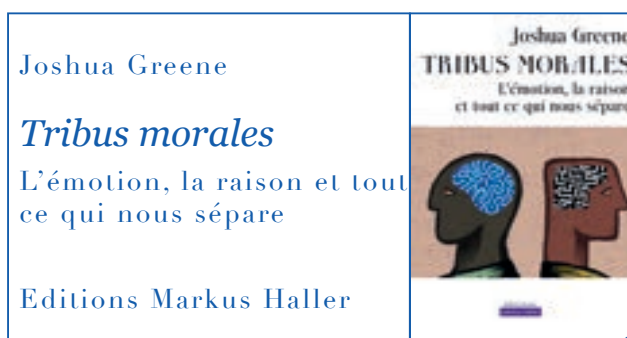
des études de qualité et un usage encadré de produits sûrs et contrôlés serait en tout état de cause préférable à la tentation d'une « automédication » par des produits ne répondant pas aux normes thérapeutiques, dont nous observons une recrudescence à chaque campagne médiatique sur le sujet. La nature illicite de ces cannabinoïdes empêchera de connaître précisément la provenance, la composition, l'impact et le risque réel, en particulier addictogène ou de décompensation psychotique.

bruno.stankoff@aphp.fr

annelaure.dubessy@aphp.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Ledermann, F. Pharmacie, médicaments et psychiatrie vers 1850 : le cas de Jacques-Joseph Moreau de Tours. *Revue d'histoire de la pharmacie* 76, 67–76 (1988).
- (2) Arveiller, J. Le Cannabis en France au XIXe siècle : une histoire médicale. *L'Évolution psychiatrique* 78, 451–484 (2013).
- (3) Whiting, P. F. et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 313, 2456–2473 (2015).
- (4) Zajicek, J. et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 12, 857–865 (2013).
- (5) Devinsky, O. et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 15, 270–278 (2016).
- (6) Mechoulam, R. Cannabis and epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 70, 278–279 (2017).
- (7) Collin, C., Davies, P., Mutiboko, I. K., Ratcliffe, S. Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 14, 290–296 (2007).
- (8) Rocca, M. A. et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 14, 302–317 (2015).
- (9) Romero, K., Pavisian, B., Staines, W. R. & Feinstein, A. Multiple sclerosis, cannabis, and cognition: A structural MRI study. *YNICL* 8, 140–147 (2015).



// Cette Lettre est aussi la vôtre ! N'hésitez pas à nous envoyer vos suggestions, réactions et billets d'humeur. Le Comité de rédaction, sans qui cette Lettre ne serait pas, examinera attentivement toutes vos propositions pour la rendre encore plus attractive. //

Colloque biennal



NeuroFrance 2017, Bordeaux

Participation record pour une édition grand cru !

| PAR ERWAN BEZARD

Pour cette édition 2017, le Conseil d'administration de la Société des Neurosciences a souhaité remanier de fond en comble le programme de son colloque biennal en doublant chaque jour le nombre de symposiums, en augmentant les interactions avec les jeunes chercheurs, en intégrant notamment des présentations orales sélectionnées sur résumés et en organisant plus de sessions dédiées.



Plus dense et plus riche, NeuroFrance 2017 a battu des records avec 1312 inscrits, dont plus d'un quart d'étudiants et de post-doctorants.

Les objectifs de ce colloque étaient notamment de promouvoir et de renforcer les collaborations entre chercheurs mais également de présenter les derniers développements en neurosciences, du fondamental à la clinique. Ces objectifs ont été atteints au travers d'un programme de grande qualité, composé de 7 conférences plénières données par des scientifiques de premier plan au niveau international, 42 symposiums, des sessions spécialisées et plus de 470 communications affichées. Le programme comprenait également, chaque jour, deux sessions « réussir avec une thèse

en neurosciences », sur des sujets tels que les concours et métiers dans la fonction publique ou encore les carrières dans l'industrie et les services, suivies de séances de mini-entretiens et de lectures de CV. La contribution massive

de la communauté bordelaise a permis de mettre en avant les travaux menés dans la région. Comme lors de chaque colloque, des efforts importants ont été faits pour permettre à un maximum d'étudiants et jeunes chercheurs de participer.

Le tarif d'inscription réduit pour les étudiants a été maintenu et des soutiens financiers ont été attribués à 26 doctorants français ainsi qu'à 6 jeunes chercheurs d'Afrique du Nord et d'Amérique du Sud. Trois prix de thèse ont également été décernés.

Plusieurs événements ont été organisés dans le cadre du colloque. Une journée satellite sur le thème « new animal models to understand the brain », une conférence grand public intitulée « Accord musical et accord olfactif : une façon de se représenter le monde (de la naissance à l'âge adulte) ». Mais également un atelier de recherche translationnelle, en partenariat avec l'ITMO neurosciences, sciences cognitives, neurologie, psychiatrie, sur le thème de la sclérose en plaques. Cet atelier, qui s'est tenu dans l'auditorium du Centre Broca Nouvelle-Aquitaine, a réuni une centaine de participants, cliniciens, chercheurs, doctorants et Post-doctorants.

Sans oublier le programme social, notamment la soirée festive « NeuroNight » organisée sur les bords de la Garonne dans une ambiance chaleureuse et conviviale.

Je tiens à remercier nos partenaires institutionnels et privés qui, par leur participation à l'exposition ou par un soutien plus générique, ont contribué au succès de ce colloque. Je souhaite également remercier le Conseil d'administration de la Société des Neurosciences, les membres du Comité local, les associations étudiantes bordelaises NBA et 2D2B, le secrétariat de la Société des Neurosciences et les étudiants bénévoles qui ont aidé tout au long du congrès.

erwan.bezar@u-bordeaux.fr



Lecture Alfred Fessard

Patrick Charnay

Mécanismes moléculaires de la régionalisation du cerveau postérieur des vertébrés

| PAR SONIA GAREL

La Lecture Alfred Fessard 2017 a été donnée par Patrick Charnay au cours de NeuroFrance 2017 à Bordeaux



Patrick Charnay est professeur à l'École Normale Supérieure et directeur du Département de Biologie. Il y dirige une équipe qui explore les mécanismes moléculaires et cellulaires contrôlant le développement du système nerveux central et périphérique.

La carrière de Patrick Charnay est celle de plusieurs vies. Fasciné par le contrôle de l'expression génique, pionnier de ces thématiques et de l'utilisation de nouvelles technologies, il s'est intéressé à la neurobiologie du développement depuis le milieu des années 80. Pour comprendre les contributions majeures de ce généticien et biologiste moléculaire, il est essentiel de revenir sur son parcours.

Patrick Charnay réalise sa thèse à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de Pierre Tiollais, et contribue au clonage et séquençage du virus de l'hépatite B, ouvrant la voie à un vaccin sûr et efficace.

Il part ensuite en stage post-doctoral chez Tom Maniatis à l'Université Harvard, où il travaille sur la régulation des gènes globines. Avant de s'installer définitivement en France, Patrick monte une équipe à l'EMBL et entreprend de rechercher des orthologues vertébrés du gène Krüppel, un gène clé du développement de la drosophile.

Il identifie ainsi Krox20 (Egr2) et Krox24 (Egr1/Zif268), deux facteurs de transcription à doigts de zinc, qui s'avèrent contribuer à de nombreux processus essentiels. C'est en étudiant le rôle de ces gènes que Patrick Charnay aborde le développement et le fonctionnement du système nerveux des vertébrés.

Il découvre que Krox20 est exprimé de manière segmentée dans le cerveau embryonnaire, dans deux unités d'organisation du tronc cérébral. L'utilisation pionnière de la transgénèse et de la recombinaison homologe établit que Krox20 conditionne l'existence de ces territoires et définit leur identité, en contrôlant la régulation de nombreux gènes, dont les gènes Hox. La dissection des mécanismes transcriptionnels gouvernant l'expression de Krox20, réalisée grâce à l'utilisation parallèle des modèles souris, poulet et poisson-zèbre, couplée à la modélisation mathématique, constitue un exemple

d'une rare élégance chez les vertébrés. L'ensemble de ces travaux fournit les bases des modèles actuels de régionalisation du cerveau.

En parallèle, Patrick Charnay révèle que l'expression du gène Krox20 est requise pour la myélinisation par les cellules de Schwann. En combinant approches génétiques, manipulation ex vivo et analyses transcriptomiques, le laboratoire démontre que l'expression de Krox20 est induite par l'interaction entre axone et cellule de Schwann, et qu'elle est nécessaire à la fois à la formation et au maintien de la gaine de myéline, révélant la nature dynamique de ce processus.

Enfin, les travaux de Patrick Charnay ont permis d'identifier une population de cellules surprenantes, les cellules de capsules, situées à la frontière entre système nerveux central et périphérique. En alliant ablation cellulaire, études transcriptomiques et traçage cellulaire, le laboratoire a établi que ces cellules sont nécessaires au maintien de l'intégrité cellulaire de la moelle épinière et constituent une population de cellules-souches. Elles donnent naissance aux cellules de Schwann des racines périphériques, à une partie des neurones des ganglions rachidiens, et à des cellules gliales et souches de la peau. Ces cellules interviennent également dans la genèse de tumeurs périphériques dans la Neurofibromatose de type I, et un modèle de cette maladie a été développé.

Ces différents travaux originaux ouvrent des perspectives fascinantes sur le rôle de ces cellules et leur utilisation thérapeutique.

Ainsi, dans des systèmes extrêmement divers, Patrick Charnay a réalisé de nombreuses découvertes remarquables, résultant toujours de travaux particulièrement élégants et incisifs, et ce depuis une quarantaine d'années. Il a également contribué sans relâche à de nombreuses instances de gestion, promotion et évaluation de la recherche en France et Europe. C'est un grand honneur de l'accueillir pour la Lecture Alfred Fessard 2017.

garel@biologie.ens.fr

Assemblée générale

Assemblée générale 2017

L'Assemblée générale de la Société des Neurosciences (SN) s'est tenue le 18 mai au cours de NeuroFrance 2017, sous la présidence de Jean-Antoine Girault, et a réuni environ 200 personnes, la séance comprenait trois parties : le rapport du Président, le rapport financier et les modifications des statuts et du règlement intérieur.



I. RAPPORT MORAL par Jean-Antoine Girault

I.1. - Mission et stratégie

- I.1.1 - Missions
- I.1.2 - Stratégies d'action

I.2 - Fonctionnement et administration

- I.2.1 - Fonctionnement
- I.2.2 - Correspondants et groupes de travail du CA

I.3 - Organisation de manifestations scientifiques

- I.3.1 - Journées thématiques de Tours
- I.3.2 - Colloque bisannuel : NeuroFrance 2017, Bordeaux
- I.3.3 - Soutien aux autres manifestations scientifiques et parrainage

I.4 - Partenariats avec les autres sociétés et institutions nationales

- I.4.1 - ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, psychiatrie
- I.4.2 - Autres Sociétés
- I.4.3 - Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC)

I.5 - Communication

- I.5.1 - Site internet
- I.5.2 - La Lettre des Neurosciences
- I.5.3 - Les faits marquants (Highlights)

I.6 - Promotion de la recherche en neurosciences

- I.6.1 - Création d'un Conseil Français du Cerveau
- I.6.2 - Semaine du Cerveau
- I.6.3 - Stand Neuroscience in France (USA)
- I.6.4 - Expérimentation animale

I.7 - Actions pour les jeunes chercheurs

- I.7.1 - Soutiens aux jeunes chercheurs
- I.7.2 - Soutien pour la participation de jeunes responsables d'équipe au FENS Kavli Network

I.8 - Relations internationales

- I.8.1 - Relations avec la FENS et l'IBRO
- I.8.2 - Accueil du FENS Forum 2022

II. RAPPORT FINANCIER par Clément Léna

II.1 - Compte de résultat au 31/12/2016

III. MODIFICATION DES STATUTS & RÈGLEMENT INTÉRIEUR

I. RAPPORT MORAL par Jean-Antoine Girault



La Société des Neurosciences (SN) comprend actuellement 2200 membres, dont 560 étudiants. Elle représente l'ensemble des chercheurs qui font avancer la recherche fondamentale et clinique sur le système nerveux à tous les niveaux de complexité. Je présente ici les activités de la SN au cours de l'année 2016.

I.1 - Missions et stratégie

I.1.1 - Missions

Pour rappel les missions de la SN se déclinent en 6 objectifs :

- Défendre et promouvoir la recherche en neurosciences.
- Assurer la cohésion de la communauté des chercheurs en neurosciences.
- Organiser des manifestations scientifiques.
- Aider les jeunes chercheurs.
- Partager le savoir avec le grand public.
- Participer aux réflexions sur la place des neurosciences dans la société.

I.1.2 - Stratégies d'action

Comme cela avait été indiqué dans le rapport précédent, le CA souhaite que la SN prenne en compte au mieux l'évolution de la recherche et des chercheurs. Nous souhaitons renforcer les actions de la SN et leur visibilité et nous avons consacré des efforts importants à la préparation de NeuroFrance 2017.

I.2 - Fonctionnement et administration de la SN

I.2.1 - Fonctionnement

Le Secrétariat comprend 3 personnes à temps plein, Isabelle Conjat et Clémence Fouquet qui s'occupent de la gestion administrative et financière des actions engagées et approuvées par le CA de la SN, et Francis Renaudon, responsable informatique en charge de la maintenance et développement des bases de données et du nouveau site internet. Que ce rapport soit l'occasion d'exprimer notre reconnaissance

au travail essentiel pour la SN de ces trois personnes. La période du colloque est toujours un défi pour le Secrétariat qui y consacre beaucoup de temps et d'énergie.

I.2.2 - Correspondants et groupes de travail du CA

Les membres du CA et des groupes de travail ont beaucoup contribué aux évolutions et aux réalisations en cours de la SN. La participation active des membres du CA et d'autres membres de la SN sur des missions spécifiques est cruciale pour le bon fonctionnement. Que tous ceux qui y consacrent du temps en soient chaleureusement remerciés.

I.3 - Organisation de manifestations scientifiques

I.3.1 - Journées thématiques de Tours/Poitiers

Les 2^e Journées Thématiques, consacrées à « la Plasticité cérébrale, de la recherche fondamentale à la clinique », ont eu lieu à Tours le 24 et 25 Mai 2016. Yves Tillet et Sylvie Chalon ont présidé l'organisation de ces journées thématiques et ont assuré leur succès qui témoignent de la vitalité de la recherche en neurosciences en Touraine. Cet événement, au cours duquel Geneviève Rougon a donné la Lecture Alfred Fessard, a connu un vif succès.

I.3.2 - Colloque bisannuel : NeuroFrance 2017, Bordeaux

Le format du colloque de la SN a été modifié pour augmenter encore son intérêt et son attractivité.

Le programme a été enrichi avec un doublement du nombre de symposiums et l'encouragement des clubs et des sociétés sœurs à soumettre des propositions. Deux symposiums ont été co-organisés avec le National Institute on Drug Abuse (NIDA) et le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Dans chaque symposium des jeunes chercheurs ayant soumis des résumés ont été sélectionnés pour faire des présentations courtes.

Un programme important d'information professionnelle, notamment à destination des jeunes chercheurs a été développé.

Le Comité local s'est fortement investi dans la préparation du colloque en interaction avec le CA.

Les frais d'inscription au colloque pour les orateurs invités aux symposiums travaillant hors de France sont supprimés.

I.3.3 - Soutien aux autres manifestations scientifiques et parrainage

La SN continue d'apporter son soutien aux manifestations scientifiques organisées dans le domaine des Neurosciences sous forme de « labellisation » ou parrainage, mais, compte tenu des contraintes budgétaires, sans apport financier.

I.4 - Partenariats avec les autres sociétés et institutions nationales

I.4.1 - ITMO Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie

Le Président et la Secrétaire Générale de la SN sont invités à participer aux réunions mensuelles des experts orga-

nisées par l'ITMO. Les actions communes ont été poursuivies, notamment un atelier organisé pour les internes en médecine à l'automne et la participation au stand « Neurosciences in France : from Education to Research » au congrès de la SfN américaine.

I.4.2 - Autres Sociétés

Les liens sont maintenus avec la Société de Neurologie avec la proposition de conférences par la SN à leur colloque annuel. Un symposium a été proposé par la Société de Neurologie à NeuroFrance 2017.

I.4.3 - Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC)

Le partenariat de la SN avec la FRC a été maintenu. Les moyens limités de celle-ci l'ont obligé à diminuer sa participation financière à la Semaine du Cerveau. Afsaneh Gaillard est chargée de répondre à leurs questions sur les actualités et Pascale Durbec a été la représentante de la SN au Conseil scientifique de la FRC en 2016.

I.5 - Communication

I.5.1 - Site internet

Le nouveau site internet de la SN fonctionne bien et offre une excellente vitrine à la SN sous la houlette du groupe coordonné par Marie-Pierre Moisan, notamment par la mise en avant de travaux menés par des équipes françaises (voir plus bas). Ce groupe, et en premier lieu Marie-Pierre, doivent être chaleureusement remerciés pour ce travail crucial.

I.5.2 - La Lettre des Neurosciences

La Lettre, avec ses nombreuses rubriques est très appréciée des membres de la SN.

Yves Tillet doit être félicité pour la haute tenue et l'intérêt de cette Lettre qu'il anime avec beaucoup d'efficacité.

I.5.3 - Les faits marquants « Highlights »

Marie-Pierre Moisan avec l'aide des représentants de chaque groupe de discipline a colligé quinze publications marquantes par des équipes françaises. Pour chacune d'elle un résumé en français et en anglais compréhensible par tous a été écrit en interaction avec les auteurs. Ces documents accessibles également sur le site mettent en évidence la vitalité des neurosciences en France.

I.6 - Promotion de la recherche en neurosciences

I.6.1 - Création d'un Conseil Français du Cerveau

Depuis 2002, le European Brain Council (EBC, <http://www.braincouncil.eu/>) a été formé par la FENS et des fédérations européennes des sociétés de neurologie, de psychiatrie et des domaines connexes au niveau européen avec des associations de patients et des industriels. Ses objectifs sont de parler d'une voix unie pour soutenir la recherche et les soins dans tout ce qui touche au système nerveux, auprès du grand public et surtout des décideurs (Commission Européenne, Parlement Européen, OMS etc.). L'EBC encourage fortement la création de Conseils Nationaux du

Assemblée Générale

Cerveau (National Brain Councils). La SN avec la Société française de neurologie, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN), des collègues psychiatres et d'autres ont mis sur pied un « Conseil français du cerveau » (French Brain Council, FBC). Les statuts d'association loi de 1901 ont été déposés. Le Président est François Mauguère, le vice-président, Frédéric Rouillon, le secrétaire général, Mohamed Jaber et le trésorier, Clément Léna. Le FBC s'est déjà réuni à plusieurs reprises, a accueilli de nouveaux membres et a commencé à agir. François Mauguère est déjà impliqué au niveau européen avec les autres NBC pour former une Académie des NBC et lancer un groupe de travail sur l'évaluation des coûts des maladies du système nerveux en France. Le FBC a aussi participé à un symposium destiné aux députés européens à Strasbourg.

I.6.2 - Semaine du Cerveau

Cette année encore, la Semaine du Cerveau a été un très grand succès avec des manifestations organisées dans plus de 35 villes de France. La SN est très sollicitée par les media, diverses associations, et les Centres de culture scientifique, technique et industrielle (CCSTI), y compris dans les DOM, qui demandent les conseils et l'aide de la SN pour organiser des manifestations dans le cadre de la Semaine du Cerveau. Le nombre de nos partenaires nationaux a également augmenté. Les relations avec les media sont assurées par Alexia Belleville et la coordination nationale par Roland Salesse qui consacre beaucoup d'énergie au succès de ces manifestations. La SN le félicite et le remercie pour cela. Un comité de plusieurs membres a maintenant été mis en place pour aider Roland dans sa difficile tâche de coordination.

I.6.3 - Stand Neuroscience in France

La SN a renouvelé cette action en partenariat avec l'ITMO « Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie », l'INSERM, l'ENP et la Mission pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France aux États-Unis, lors du congrès SfN du 12 au 16 novembre 2016 à San Diego.

I.6.4 - Expérimentation animale

L'expérimentation animale fait l'objet de nombreuses attaques dans toute l'Europe. La SN est attachée à la démarche expérimentale indispensable dans le respect de la qualité. Elle a nommé Suliann Ben Hamed, membre du CARE-FENS, comme rapportrice auprès du CA de la SN sur les questions de l'expérimentation animale.

I.7 - Actions pour les jeunes chercheurs

I.7.1 - Soutiens aux jeunes chercheurs

En 2016, la SN a décerné 3 prix de thèse de 1000 €. Les lauréats Morgane Boillot, Guy Bouvier et Gaetan de Lavilleon, ont reçu leur prix lors des journées de Tours.

I.7.2 - Soutien pour la participation de jeunes responsables d'équipe au FENS Kavli Network

La SN a soutenu la candidature de Claire Wyart qui a été sélectionnée par la FENS pour participer à ce réseau international constitué de jeunes et brillants chercheurs.

I.8 - Relations internationales

I.8.1 - Relations avec la FENS et l'IBRO

La SN est membre de la FENS et partenaire de l'IBRO. Ces relations sont activement maintenues. La SN a obtenu une aide de l'IBRO pour soutenir la venue de jeunes étudiants internationaux à NeuroFrance 2017, provenant du Maghreb et d'Amérique Latine (en lien avec le GDR international NeuroFrame dont la SN est partenaire) et à cette occasion de visiter des laboratoires en France. Rosa Cossart a été nommée dans le Program Committee du prochain Forum de la FENS en 2018.

I.8.2- Accueil du FENS Forum 2022

La SN a présenté la candidature de Paris comme ville d'accueil du Forum 2022 de la FENS. Cette candidature a été retenue et notre pays aura l'honneur d'accueillir cette importante manifestation internationale dans 5 ans.

Vote : le rapport moral, soumis au vote de l'Assemblée, est approuvé à l'unanimité.

II - RAPPORT FINANCIER, par Clément Léna

II.1 - Compte de résultat au 31/12/2016



En 2016, par la voix de son Conseil d'Administration, la SN a maintenu le spectre de ses actions. L'année 2016 a notamment été marquée par l'organisation de journées thématiques à Tours et la refondation/préparation du colloque biennal à Bordeaux en 2017. Depuis 2010, les années sans colloque sont déficitaires et l'année 2016 ne déroge pas à cette règle puisque le compte de résultat fait apparaître un budget déficitaire de 64 191 €. Les fonds propres de la SN passent de 684 037 € fin 2015 à 619 845 € fin 2016. Les recettes s'élèvent à 142 382 €, dont 98.844 € de cotisation. La SN a également obtenu 41 020 € de subventions. Les dépenses s'élèvent à 206 573 €. Au sein de ces dépenses, les frais de fonctionnement restent stables. Les frais de personnels, par rapport à 2015 (et plus généralement par rapport aux quatre années antérieures), le sont également. La part de ces frais dédiée au fonctionnement de l'association (adhésions, compatibilité, gestion des bases de données, informatique, liens institutionnels, etc.) ne représente que 23 % de la dépense salariale, le complément des dépenses de personnel étant assigné aux activités de la SN, notamment l'organisation des Journées thématiques, du Colloque (qui s'étend sur les deux années entre les colloques), de la Semaine du Cerveau, et des publi-

RECETTES	142 382
Cotisations	98 844
Subventions	41 020
Résultat financier	2 518
CHARGES	206 573
CHARGES DE FONCTIONNEMENT	17 311
Maintenance informatique	1 129
Assurance	416
Cabinet comptable	3 720
Frais de déplacement	4 580
Frais de banque	669
Dotations aux amortissements et créances	6 797
FRAIS DE PERSONNEL	145 301
Fonctionnement	33 419
Activités	111 882
• Colloque biennal (48 645)	
• Journées thématiques (7 297)	
• Semaine du Cerveau (19 458)	
• Stand USA (4 864)	
• Publications (17 025)	
• Autres activités, soutiens jeunes chercheurs (14 593)	
ACTIVITÉS	43 961
Semaine du Cerveau	19 268
Stand USA	1 404
Soutiens jeunes chercheurs	14 500
Journées thématiques	889
Adhésions sociétés	4 900
Subventions	3 000
Charges de fonctionnement :	50 730
Activités :	155 843
RÉSULTAT	- 64 191

cations (Lettre des Neurosciences, site internet). Le reste des dépenses (43 961 €) est assigné à la communication et au soutien aux comités locaux de la Semaine du cerveau (19 268 €), aux soutiens Jeunes chercheurs (14 500 €) et à diverses autres dépenses (adhésion à la FENS, stand des Neurosciences Françaises à la SFN, soutien de l'école de recherche translationnelle de l'ITMO). La rénovation du colloque de la SN, le succès annoncé de NeuroFrance2017 et la recherche de nouvelles sources de financement (membres bienfaiteurs) devraient permettre d'améliorer durablement les conditions budgétaires de la SN.

Vote : le rapport financier, soumis au vote de l'Assemblée, est approuvé à l'unanimité.

III - MODIFICATION DES STATUTS & RÈGLEMENT INTÉRIEUR

Il est proposé deux modifications aux articles suivants :

- *Article IV - Membres*, des statuts est modifié en partie :

... « Les membres bienfaiteurs peuvent être des personnes physiques ou morales, n'appartenant pas obligatoirement à

la communauté scientifique, ainsi que des structures d'enseignement ou de recherche scientifiques. Ces membres versent une cotisation annuelle dont le montant sera fixé chaque année.

- Les membres étudiants (avant la soutenance de la thèse) et les membres post-doctorants, engagés dans un programme de recherche en Neurosciences, versent une cotisation annuelle dont le montant est fixé chaque année, pour chaque catégorie »...

• *Article V – Cotisations*, du Règlement intérieur est également modifié

...les membres Bienfaiteurs versent une cotisation proposée annuellement par le CA qui est de 400 € au minimum...

Ces deux modifications sont approuvées à l'unanimité.

Vote : ces propositions soumises au vote de l'Assemblée, sont approuvées à l'unanimité.

L'Assemblée Générale est levée à 17h50.

Société des Neurosciences

REJOIGNEZ-NOUS DEVEZ MEMBRE !

SOCIÉTÉ DYNAMIQUE
+ de 2000 membres dont 500 étudiants

LA SCIENCE INTERNATIONALE AU RENDEZ-VOUS
Colloque NeuroFrance : >40 symposiums, >450 posters...
Journées thématiques
Participez !

SOUTIENS JEUNES CHERCHEURS
Prix de thèse
Soutiens financiers pour colloques FENS et NeuroFrance
Jeunes orateurs à NeuroFrance
Bureau des Jeunes chercheurs
Journées carrières

SENSIBILISATION DU GRAND PUBLIC
Semaine du Cerveau, conférences, expositions, cafés scientifiques, visites scolaires et plus encore... !

Par an :
étudiants : 30 € - post-doc : 60 € - titulaires : 80 € par an

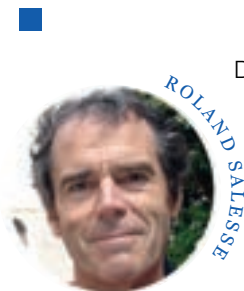
www.neurosciences.asso.fr



19^e édition : un nouveau bond en avant !

| PAR ROLAND SALESSE

Dates 2018 : 12-18 mars
www.semaineducerveau.fr/2018/
20 ans !



ROLAND SALESSE

D'abord un chiffre : la fréquentation de nos événements s'est élevée cette année à 47000 personnes, contre environ 36000 en 2016. Le succès de la Semaine monte par paliers : 16000 en 2011, 22000 en 2012-2013, plus de 30000 en 2014-2016. Je donne ces chiffres en remerciement à nos 10 partenaires nationaux et à nos partenaires locaux (plus de 300), mais aussi pour féliciter nos 30 comités locaux et les quelque 790 bénévoles qui s'impliquent de plus en plus chaque année dans l'organisation de la Semaine du Cerveau. Juste récompense de leur fidélité et de leur dévouement.

C'est aussi le résultat d'un engagement de longue date de la Société des Neurosciences et de ses partenaires nationaux et locaux. Pour faire face à ce succès et le pérenniser, la Société vient de mettre en place un comité national de coordination qui va renforcer la recherche de partenaires et de financements et faciliter le partage des moyens et des informations entre les comités locaux. De plus, ce comité pilotera la refonte du site internet national pour permettre un accès plus aisé du public et une meilleure gestion par les comités locaux et la Société des Neurosciences. Les membres et les attributions de ce comité sont présentés dans l'encart.



Tours

L'augmentation de l'impact de la Semaine est supportée par trois mouvements convergents :

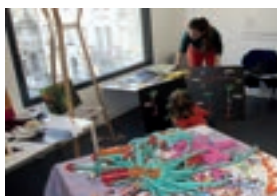
- les 30 comités locaux, hier cantonnés à une ville, essaient sur les villes voisines, touchant ainsi plus de 70 localités.
- les médias nous attendent désormais, nous demandant à l'avance les faits saillants et les manifestations intéressantes ;
- des CCSTI (Centre de Culture Scientifique, Technique et Industrielle), des associations ou des praticiens de santé, motivés par le succès de la Semaine, nous demandent de l'aide pour organiser des événements à des endroits dépourvus de laboratoire de recherche.



Lille

Nous approchons donc de notre objectif ambitieux d'irriguer tout le territoire national, au-delà de nos « bases » des villes universitaires. Nous sommes bien dans la mission de partage de la culture scientifique mise en avant par la Société des Neurosciences. Car l'enquête réalisée à Paris le montre, le public

de nos manifestations reste très majoritairement composé de « CSP+ » (suivant la nomenclature de l'INSEE : les Catégories Socio-Professionnelles favorisées) et d'étudiants. C'est pourquoi nous attachons une importance particulière aux événements qui touchent tous les publics : présentations en milieu scolaire (plus de 130 cette année) et manifestations décentralisées.



Lille

Au final, sans triomphalisme mais avec une grande satisfaction, nous pouvons dire que notre activité continue et enthousiaste fait de la Semaine du Cerveau une manifestation-désormais visible et attendue du paysage culturel national qui nous encourage à préparer

la Semaine 2018 avec encore plus de fougue et un support logistique renforcé. Alors, merci et bravo pour 2017, et tous mes vœux pour 2018 !

roland.salesse@societe-neurosciences.fr

COMITÉ NATIONAL DE COORDINATION ATTRIBUTIONS

Coordinateur national : Roland Salesse

Chargée de communication : Alexia Belleville

Coordinateur site internet & publications : John Pusceddu

Financements au niveau national

Jocelyne Caboche, Laurence Lanfumey,

William Rostène, François Tronche

->Création d'une plaquette Semaine du Cerveau/la Société

->Recherche de mécènes privés et publics

Recherche de partenaires « extérieurs », événements pluridisciplinaires

Carole Rovère, Pascal Rémond

->Sociétés savantes,

->Blogs « neuroscience »,

->Propositions venant de l'extérieur.

Base documentaire : Carole Rovère, Yves Tillet

->Conférenciers et domaine de compétence

->Spectacles, films, art et science, expositions

->Médiathèque : DVD, livres, revues, articles, etc.

Vie de la Société

Soutiens Jeunes chercheurs

Prix de thèse

Trois lauréats du prix de thèse pour l'année 2015 ! Nous félicitons les lauréats pour l'excellente qualité de leurs travaux et leur souhaitons beaucoup de succès pour la suite de leur carrière.

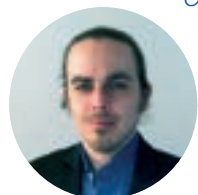
JENNA STERNBERG



Neuronal populations underlying locomotion in zebrafish

Directeur de thèse : Hugues Pascal-Moussellard Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris
Mél : jrsternberg@gmail.com

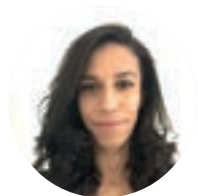
CHRISTOPHE VARIN



Contribution de noyaux hypothalamiques et de leur interconnexion à la régulation du sommeil.

Directeur de thèse : Patrice Fort
Équipe SLEEP, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon
Mél : christophe.varin@espci.org

SAMIRA ZTAOU



Implication des interneurons cholinergiques striataux dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson : Etude optogénétique, pharmacologique et comportementale.

Directrice de thèse : Marianne Amalric
Laboratoire de Neurosciences Cognitives
LNC UMR 7291, Aix-Marseille

Mél : samira.ztaou@etu.univ-amu.fr

Soutiens Jeunes chercheurs Amérique du Sud, Afrique et Moyen Orient

La Société des Neurosciences a offert des soutiens à de jeunes chercheurs d'Amérique Latine, d'Afrique et du Moyen-Orient afin de participer à NeuroFrance 2017, et de visiter des laboratoires français en vue d'un post-doctorat.

Lauréats Amérique Latine : Barbara Yael Braz (Argentine), Emiliano Marachlian (Argentine), Yorka Muñoz (Chili), Rodrigo Alejandro Sierra Ordonez (Brésil), Andrés Martin Toscani (Argentine)

Lauréat Afrique & Moyen Orient : Houyam Tibar (Maroc)



*de gauche à droite,
J.-A. Girault, A. Benazzouz,
D. Shulz, B.Y. Braz,
E. Marachlian, Y. Muñoz,
A. M. Toscani, R.A. Sierra
Ordonez.*



William Rostène

Prix Diffusion des Connaissances en Neurosciences

| PAR YVES TILLET

La Société des Neurosciences souhaitant exprimer sa reconnaissance à celles et ceux qui contribuent à la transmission et au partage des savoirs de

notre domaine de recherche, a créé un Prix Diffusion des connaissances en Neurosciences. Ce prix récompense un membre de la Société qui, par ses actions, a permis ou facilité la communication avec le grand public, avec le souci de la qualité des informations transmises.

En 2017, le Prix a été décerné à William Rostène. Après une longue carrière dans le domaine de la neuroendocrinologie, William Rostène est actuellement chercheur émérite à l'INSERM à l'Institut de la Vision à Paris. Vouloir résumer en quelques lignes tout son investissement dans la diffusion des connaissances auprès du public serait une gageure, tant ses actions sont multiples, mais il me semble que les exemples suivants illustrent bien l'ampleur et la diversité de ses actions.

William Rostène s'est impliqué dans cette voie dès le début de sa carrière en tant que rédacteur en chef du journal des coopérants français au Québec. Cependant, c'est avec la mise en place de la Semaine du Cerveau en France qu'il a pleinement développé cette activité où il s'implique encore tous les ans. En 2000, il a été conseiller scientifique pour la prestigieuse Cité des Sciences à Paris, et en 2001 il a participé à la mise en place de BIOTV une chaîne biomédicale sur internet qui a produit plus d'une centaine d'émissions consacrées aux neurosciences, encore visibles actuellement sur canalU.

Dans le domaine littéraire, il a écrit de nombreux articles de vulgarisation scientifique dans la presse spécialisée (Pour la Science, Médecine Sciences...) et a publié deux romans historiques liés à la recherche et plus récemment deux ouvrages didactiques destinés aux enfants dans la collection « les minipommes du Pommier ». Tout cela en plus des très nombreuses conférences et interviews qu'il a donné à maintes occasions en France et à l'étranger.

yves.tillet@inra.fr

Palmarès du Conseil d'administration

Depuis son élection au mois de mai 2017 le Conseil s'est réuni le 4 octobre dernier pour discuter de la vie de la Société. Voici les scores d'assiduité de ses membres :

1/1 : B. Bathellier, K. Benchenane, D. Blum, E. Brouillet, A. Brovelli, L. Buée, F. Chavane, D. Cota, J. Caboche, S. Dumas, A. Gaillard, S. Garel, P. Giacobini, R. Goutagny, N. Guérineau, L. Kerkerian Le Goff, F. Mann, H. Marie, E. Valjent,

0/1 : G. Ferreira.



Advances in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders

3^e Journées Thématiques

igbmc
institut de génétique et de
biologie moléculaire et cellulaire

Société
des
Neurosciences
■■■■

Hélène Dollfus

Medical Genetics laboratory, Strasbourg

David Keays

IMP Institut of molecular pathology, Vienna

Hans Brunner

Maastricht university medical center, Maastricht

Jean-Charles Lambert

Institut Pasteur, Lille

Jochen Weishaupt

Department of neurology, Ulm

Smita Saxena

Institute of cell biology, Bern

Erwan Bezard

Institut des maladies neurodégénératives, Bordeaux

Frédéric Saudou

Institut de neurosciences de Grenoble

Caroline Rouaux

Faculty of médecine, Strasbourg

Anne-Laurence Boutilier

LNCA, Strasbourg

Pierre Vanderhaeghen

Université libre de Bruxelles

Nathalie Spassky

IBENS, Paris

Annette Schenck

Donders institute, Nijmegen

Nicole Deglon

University hospital of Lausanne, Lausanne

Elodie Angot

Actelion pharmaceuticals, Basel

Laurent Nguyen

GIGA neuroscience, Liège

André Fischer

DZNE, Göttingen

Hervé Moine

IGBMC, Strasbourg

Alfred Fessard Lecture: Charles Duyckaerts
(ICM, UPMC/AP-HP, Paris)

Registration: <https://www.neurosciences.asso.fr/JT2018/>
Registration deadline: May 15th, 2018

Abstract submission deadline: April 15th, 2018

June 7 - 8, 2018

IGBMC Auditorium - Illkirch, Strasbourg-France