

## La recherche sur les mécanismes d'action des drogues n'est pas un long fleuve tranquille !



**Bernard P. ROQUES**  
 Professeur à l'UFR des Sciences  
 Pharmaceutiques et biologiques  
 Université René Descartes, Paris V

**A**ctuellement un nombre important d'études sont dirigées vers la compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dépendance à différentes drogues et en particulier celles qui donnent naissance à une rétention mnésique très longue des effets hédoniques du produit, ce qui rend compte des rechutes très fréquentes chez les consommateurs d'héroïne ou d'alcool. Par ailleurs, le rôle de "pacemaker" hédonique du système opioïdérique interne au niveau de la voie mésolimbique pourrait être impliqué dans les effets renforçants de tous les composés à risque d'abus. Les résultats récents dans ce domaine sont présentés et discutés dans cet article, de même que les tentatives politiques et médiatiques de dédouaner l'alcool en diabolisant le cannabis.

THS est, pour un chercheur impliqué dans la recherche des mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la dépendance, un forum privilégié où il peut relativiser les résultats majoritairement obtenus chez l'animal et donc nécessairement réducteurs, aux cours de discussions avec un auditoire fait de spécialistes des addictions appartenant à diverses disciplines, et pour la plupart en charge de personnes dépendantes. THS est aussi le moment de faire un bilan critique des avancées les plus marquantes et de les discuter dans une perspective de compréhension et de traitement des addictions.

Désormais, il y a, me semble-t-il, un consensus pour éliminer le terme de toxicomanie, impropre à décrire les phénomènes de dépendance et on peut s'en réjouir. En effet les substances qui peuvent entraîner des consommations compulsives englobent aussi bien des médicaments que des composés rangés dans la classification officielle en produits licites et illicites, classification qui n'a du reste aucun support biologique. Il est désormais bien établi que les produits à risque d'abus licites ou illicites activent le système hédonique constitué par le système limbique et y augmentent la libération de dopamine, en particulier dans le N. accumbens ; ce réseau est sous le contrôle étroit du système opioïde interne (revue dans 1).

Un des résultats marquants de ces deux dernières années est la démonstration directe que le système de plaisir est activé aussi bien par la cocaïne ou l'alcool par exemple, que par des stimuli hédoniques tel que l'acte sexuel ou la prise de nourriture. Ainsi, dans toutes ces circonstances, on constate par neuroimagerie mesurant la consommation de glucose par les neurones, que le cortex cingulaire et l'amygdale en particulier sont activés <sup>(2)</sup>. Ceci renforce l'analogie proposée par de nombreux psychiatres entre les addictions avec et sans produit.

Ainsi, la boulimie ou inversement l'anorexie mentale, sont des troubles du comportement alimentaire dans lesquels outre la dopamine et les peptides qui contrôlent sa libération - enképhalines, cholécystokinine (CCK), dynorphine-, on trouve d'autres neuropeptides : leptine, peptide Y, orexines ... dont les effets régulateurs sont sans doute altérés. Pourtant, ces troubles sont souvent ressentis familialement comme volontaires, en ignorant la souffrance associée à l'automutilation d'une image devenue insupportable. Il n'empêche qu'il y a dans ces situations, une attente du stress, vécu comme une sorte de douleur exquise. Il est intéressant de constater que chez le rat, un stimulus nociceptif constant (douleur neurogène) provoque une augmentation très importante de la libération stimulée de CCK dans le cortex cingulaire <sup>(3)</sup>. Or, cette substance est anxiogène, hyperalgique, augmente les états dépressifs et diminue la prise alimentaire (revue dans 4). De ce point de vue elle s'oppose aux effets hédoniques des opioïdes endogènes (enképhalines) et c'est une des raisons pour laquelle plusieurs antagonistes des récepteurs CCK-B (B=brain) sont actuellement en essais cliniques.

L'activation simultanée des neurones du néo-cortex, en particulier le cortex frontal et le paleo-cerveau où niche le système hédonique (en particulier l'amygdale) démontrée par neuroimagerie lors d'une recherche compulsive de produit, est un résultat important. En effet, chaque élaboration d'une émotion prise en comp-

te par le système hédonique est susceptible de conduire à une réponse motrice immédiate. Toutefois, ce « passage à l'acte » va être contrôlé par des afférences du cortex préfrontal, en particulier le cortex cingulaire antérieur. Ce dernier a stocké l'histoire affective et socio-culturelle de l'individu. Le contrôle permanent exercé sur les pulsions qui peuvent naître de la suractivation du système limbique est à l'origine d'un certain nombre de conflits. Il peut expliquer des comportements anormaux, liés à une tension intérieure, souvent soulignée comme étant à l'origine de la consommation excessive de drogues. Celle-ci, « sorte de béquille hédonique », est attendue réduire l'impossibilité où se trouve le patient, de retrouver le contrôle de ces pulsions affectives.

## La vulnérabilité au passage de l'abus à l'addiction est multifactorielle

Du point de vue neurobiologique, les questions les plus importantes et donc les plus étudiées actuellement, sont : i) quels sont les facteurs individuels de risque du passage de l'abus à la dépendance ? ; ii) où en est-on des mécanismes de rétention des effets de dépendance à l'héroïne, l'alcool et le tabac ? ; iii) quelle est l'importance du système opioïde endogène dans la consommation des substances à risque d'abus ?

Tout le monde s'accorde à penser que la vulnérabilité au passage de l'abus à l'addiction est multifactorielle. Elle possède probablement un support génétique, sans aucun doute polygénique, mais le facteur le plus important est certainement d'ordre émotionnel (c'est par exemple le cas des traumatismes subis lors des étapes initiales de la constitution de la personnalité). Par ailleurs, une comorbidité (anxiété généralisée, dépression, comportement antisocial, hyperactivité ...) est retrouvée de manière significative dans les addictions.

Pour ce qui est des modifications génétiques, le polymorphisme du récepteur dopaminergique D2 avec prédominance de l'allèle A1 est retrouvé de manière statistiquement significative dans les familles d'alcooliques. De même, les gènes codant pour les transporteurs des neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine sont retrouvés altérés plus fréquemment chez les alcooliques. L'importance du récepteur D2 est du reste confirmée chez l'animal puisque l'inactivation du gène (KO) conduit à une très forte réduction de la dépendance aux opiacés et à l'alcool <sup>(5)</sup>. Les résultats des expériences effectuées avec des souris dépourvues d'un gène par recombinaison homologue doivent cependant être prises avec précaution du fait d'adaptations possibles lors de l'ontogenèse. Ainsi, la suppression de l'expression du gène codant pour le récepteur CB1 aux cannabinoïdes conduit à des résultats plus proches de ceux provoqués par un agoniste (hyperalgie, hypoactivité ...) que par un antagoniste <sup>(6)</sup>!

Les mécanismes neurobiologiques sous-tendant les processus addictifs sont loin d'être compris. C'est pourtant de cette compréhension que pourrait venir des traitements évitant le « craving » et les rechutes. Néanmoins plusieurs résultats doivent être mis en exergue. D'abord la découverte par E. NESLER et ses collabora-

teurs, que le gène précoce c-fos, qui conduit à l'expression de multiples gènes (et donc des protéines qui en découlent) était modifié chez l'animal rendu dépendant. Le nouveau gène c-fos B, conduit à une protéine tronquée très stable, capable de surexprimer diverses protéines, y compris des protéines kinases. Celles-ci pourraient phosphoryler des protéines cellulaires qui ne le sont pas habituellement. Ceci conforterait l'hypothèse que nous avons faite avec Florence NOBLE, mais qui reste à démontrer, d'un débordement des processus de déphosphorylation par les phosphatases. Celles-ci mettraient alors un temps très long pour remettre le système cellulaire à l'équilibre. De plus, les substances à risques d'abus semblent capables de modifier la morphologie de certains neurones en agissant sur les constituants du squelette interne de ces cellules. Nous avons montré dans le laboratoire que l'inactivation (KO) du récepteur opioïde mu entraînant une absence de dépendance à la morphine, supprimait l'hyperexpression de la dynamine, l'une des molécules impliquées dans les mouvements des récepteurs sur le cytosquelette <sup>(7)</sup>. Il est donc probable que la rétention à long terme des effets de certains produits (héroïne, nicotine, alcool ...) soit le fruit de plusieurs processus neurofonctionnels et neuroanatomiques.

Par ailleurs, un résultat inattendu mais très intéressant est que la mise en mémoire des effets de la cocaïne impliquerait non seulement un renforcement des mécanismes du type LTP (long term potentiation) dans l'hippocampe, ce qui est probablement le cas pour toutes les drogues addictives, mais également au niveau des neurones DA de l'aire tegmentale ventrale qui projettent sur le N.Accumbens (voie hédonique). Ainsi, la première administration de cocaïne chez le rat active les récepteurs du glutamate (AMPA) présents sur les neurones DA, ce qui conduit à un doublement de la DA libérée dans le N.Acc. Ceci est associé à un processus de LTP qui est encore présent cinq jours après la première administration de cocaïne <sup>(8)</sup>. On peut rapprocher ce résultat au fait que l'expression de c-fos B active une sous-unité d'un récepteur du glutamate ... qui s'avère justement être de type AMPA !

## L'importance du système opioïde interne dans tous les processus addictifs

En dépit du très grand intérêt de ces résultats, il semble que les deux dernières années ont surtout été marquées par la mise en évidence de l'importance du système opioïde interne dans tous les processus addictifs. Ceci a pu être obtenu soit par inactivation de gènes codant pour les précurseurs des peptides opioïdes endogènes eux-mêmes ou de leur système d'inactivation, soit par le KO de divers récepteurs supposés ou non être impliqués dans la régulation des effets hédoniques des opioïdes (revue dans 1).

De manière intéressante, on constate que les peptides opioïdes endogènes enképhalines, jouent un rôle majeur dans le comportement de l'animal qui, toute proportion gardée, ressemble à celui observé chez les héroïnomanes. L'effet de ces peptides est évidemment moins puissant et c'est pourquoi la protection de

leur dégradation par des inhibiteurs d'enzymes (1) ou par l'invalidation du gène des peptidases diminue la dépendance. Dans le premier cas, ceci pourrait conduire à des traitements de substitution d'un type nouveau <sup>(9)</sup>. De même, une interaction entre systèmes internes aux opioïdes et aux cannabinoïdes <sup>(10)</sup> et très probablement à celui d'un autre peptide, la SP <sup>(11)</sup>, a pu être démontrée. La stimulation du système opioïde situé dans l'aire tegmentale ventrale déclencherait des bouffées de libération de DA dans le N.Acc. Ce « régulateur hédonique » serait asservi dans le VTA par les nombreuses substances à risque d'abus (héroïne, alcool, nicotine, cannabis ...) et sans doute plus légèrement par la SP. On expliquerait ainsi la facilitation du sevrage à l'alcool ou la cocaïne par un antagoniste opioïde tel que la naltrexone. Ceci renforce l'idée que la vulnérabilité neurobiochimique aux addictions pourrait provenir d'un déséquilibre du système opioïde, soit dans son fonctionnement intrinsèque, soit à cause d'un hyperfonctionnement des systèmes opposants (CCK, dynorphine). Tous les spécialistes confrontés à l'usage abusif de psychotropes savent bien que dans de nombreux cas, ces comportements correspondent à une tentative pour retrouver l'équilibre tellement fragile qui nous permet de marcher comme des funambules sur le fil d'une vie acceptée alors que celui-ci ne cesse de s'effiloche par la conscience que nous avons du caractère inéluctable de notre destin.

Un début de démonstration du rôle essentiel des enképhalines endogènes dans la dépendance a été effectuée par F. NOBLE dans le laboratoire, en mesurant la concentration synaptique de ces morphines internes par microdialyse dans le N.Acc. Lorsque le rat est placé dans les conditions où il a déjà reçu par injection de la morphine, on constate une augmentation des enképhalines comme si l'animal amplifiait déjà la récompense attendue, alors que c'est l'inverse dans le compartiment où le sérum physiologique remplaçait la morphine <sup>(12)</sup>. Ceci s'accorde bien avec un résultat que nous avons obtenu précédemment et qui montrait que dans des conditions mimant chez l'animal l'anhédonie associée à un état dépressif, le système opioïde interne était incapable de répondre à la sollicitation ludique <sup>(13)</sup>.

Tous ces résultats ont donné lieu à des discussions, des controverses, des propositions et il semble que pour la première fois, les barrières entre fondamentalistes, cliniciens, responsables d'associations, sociologues, bref toutes les personnes engagées dans la prise en compte des patients dépendants soient tombées. Ceci m'apparaît être un succès incontestable.

## Il est regrettable de diaboliser le cannabis pour banaliser l'alcool

C'est la raison pour laquelle je voudrais terminer cet article par quelques réflexions sur la manière dont sont régulièrement transformés ou dissimulés certains résultats pourtant bien établis. Nous offrons à la jeunesse une société de consommation arrogante, dépourvue d'idéal et affichant cyniquement l'évidence d'inégalités devenues insurmontables. Il n'est pas nécessaire d'y ajouter la manipulation de résultats qui touche à l'effet des pro-

duits et qui ne sont pas crédibles. Si on veut que la jeunesse retrouve certains repères, certainement nécessaires, il est indispensable que les responsables politiques et les médias parlent vrai. Les résultats provenant de recherches fondamentales plusieurs fois répétées et contrôlées, d'enquêtes épidémiologiques effectuées en grand nombre, d'examen cliniques incontestables ne souffrent pas, avec le recul que l'on a pris pour les interpréter, de contestations majeures. L'expertise récente de l'INSERM sur le cannabis montre qu'elle ne modifie en rien ce qui avait été dit dans le rapport consacré en 1998 à la mise en perspective de la dangerosité des drogues <sup>(14)</sup>. Il est donc regrettable de vouloir à tout prix diaboliser le cannabis pour banaliser l'alcool comme ceci vient d'être fait dans certains articles et ce pour des raisons qui ont plus à voir avec des préoccupations économiques ou des sous-entendus électoralistes qu'avec le souci de la réduction des risques ou la vérité scientifique.

Il faut le répéter, si le cannabis n'est pas dépourvu d'effets nocifs et qu'il mérite qu'on lui consacre encore de nombreux travaux ... c'est du reste ce que l'on fait, il n'en demeure pas moins que sa toxicité, même lors de consommations abusives, est loin d'atteindre celle de l'alcool dans les mêmes conditions. C'est un fait et ceci n'enlève rien au plaisir de déguster un bon vin ... avec modération. Mais le cannabis n'est pas la cause de la schizophrénie comme ceci a été dit dans une certaine presse ! De même, il serait sans doute temps de demander aux alcooliers de cesser de prendre un quart de première page de journaux sportifs pour vanter les mérites de boissons anisées ou de prôner le café comme site préférentiel pour préparer ses examens !

Voici une des conclusions d'un rapport établi en Juin 2001, conjointement par l'Académie des Sciences et l'Académie de Médecine, que l'on peut difficilement accuser de laxisme « *En France le système ne permet pas de détecter précocement l'abus d'alcool, qui est pourtant la phase où les risques familiaux et sociaux sont majeurs et où l'intervention a le plus de chance d'être efficace. Il existe peu de compétence pour prendre en charge des conduites d'alcoolisation. Il existe un déni général de gravité du problème, ce qui nuit à la mise en place de mesures de prévention collective et individuelles* ».

La consommation de substances à risque d'abus (et si on reprend la définition donnée plus haut, l'alcool est bien situé par rapport au cannabis !) a évidemment un caractère géographique et culturel. Réfléchissons donc une minute à l'éventualité que ce soit l'alcool qui apparaisse subitement dans nos sociétés comme produit à risque d'abus. Quel serait son statut ?

Enfin, l'offre et la demande sont alternativement considérées comme les moteurs de la consommation croissante de drogues. Pour ce qui est de l'héroïne et de la cocaïne, on aura compris que la facilitation du blanchiment de l'argent de la drogue par la mondialisation de l'économie n'est pas prête de faire diminuer l'offre, sauf si l'ingérence militaire en Afghanistan, provoquée par les événements que l'on sait, conduisait à éliminer la culture du pavot en la remplaçant par une aide économique appropriée. On peut rêver ! Nous aurons l'occasion d'en reparler au prochain THS.

## Bibliographie.

1. Roques, B.P. (2000) Novel approaches to targeting neuropeptide systems. *Trends Pharmacol. Sci.* **21**, 475-483.
2. Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J.-K., Sperry, L., Ross, T.J., Salmeron, B.J., Risinger, R., Kelley, D., Stein, E.A. (2000) Cue-induced cocaine craving : neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am. J. Psychiatry* **157(11)**, 1789-1798.
3. Gustafsson, H., Stiller, C.-O., Brodin, E. (2000) Peripheral axotomy increases cholecystokinin release in the rat anterior cingulate cortex. *NeuroReport* **11**, 3345-3348.
4. Noble, F., Wank, S.A., Crawley, J.N., Bradwejn, J., Seroogy, K.B., Hamon, M., Roques, B.P. (1999) Structure, distribution and functions of CCK receptors using the rational nomenclature defined by the International Union of Pharmacology. *Pharmacol. Rev.* **51(4)**, 745-781.
5. Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., Samad, T.A., Roques, B.P., Borrelli, E. (1997) Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* **388**, 586-589.
6. Zimmer, A., Zimmer, A.M., Hohmann, A.G., Herkenham, M., Bonner, T.I. (1999) Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 5780-5785.
7. Noble, F., Szűcs, M., Kieffer, B., Roques, B.P. (2000) Overexpression of dynamin is induced by chronic stimulation of mu and delta opioid receptors : Relationship with mu-dependent morphine addiction. *Mol. Pharmacol.* **58(1)**, 159-166.
8. Ungless, M.A., Whistler, J.L., Malenka, R.C., Bonci, A. (2001) Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* **411**, 583-587.
9. Ruiz, F., Fournié-Zaluski, M.C., Roques, B.P., Maldonado, R. (1996) Similar decrease in spontaneous morphine abstinence by méthadone and RB 101, an inhibitor of enkephalin catabolism. *British J. Pharmacol.* **119**, 174-182.
10. Valverde, O., Noble, F., Beslot, F., Daugé, V., Fournié-Zaluski, M.C., Roques, B.P. (2001)  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins : reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur. J. Neurosci.* **13(9)**, 1816-1824.
11. Murtra, P., Sheasby, A.M., Hunt, S.P., de Felipe, C. (2000) Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* **405**, 180-183.
12. Mas Nieto, M., Wilson, J., Cupo, A., Roques, B.P., Noble, F. (2002) Chronic morphine treatment modulates the extracellular levels of endogenous enkephalins in rat brain structures involved in opiate dependence. A microdialysis study. *J. Neurosci.*, **22(3)**, in press.
13. Bertrand, E., Smadja, C., Mauborgne, A., Roques, B.P., Daugé, V. (1997) Social interaction increases the extracellular levels of [Met]enkephalin in the nucleus accumbens of control but not of chronic mild stressed rats. *Neuroscience* **80(1)**, 17-20.
14. Roques, B.P. (1999) La Dangérosité des Drogues. *Rapport au Secrétariat d'Etat à la Santé au Ed. O. JACOB*, Janvier 1999, pp. 1-316.

## Une motion de l'Association Nationale des Intervenants en Toxicomanie (ANIT)

### Le gouvernement a tranché : la France est en train de saccager son dispositif de soins aux toxicomanes

En toute discrétion, le gouvernement a décidé d'une baisse de 5% des crédits alloués au dispositif spécialisé de lutte contre les toxicomanies. Cela représente, à l'échelon national, une perte de 3 millions d'euros représentant pour le dernier trimestre 2002 l'équivalent de 1600 traitements substitutifs ou encore de 600 places en appartements thérapeutiques ou de 250 places en centres thérapeutiques résidentiels... en moins.

Cette amputation des crédits met en danger la plupart des établissements spécialisés, déjà étranglés ces dernières années par un sous-financement chronique. Pourtant ils sont au cœur du dispositif français de lutte contre la toxicomanie. Le système de soin, qui a fait la preuve de son efficacité, repose en effet sur des réseaux bien établis entre hôpital, médecine de ville et Centres Spécialisés de Soins pour Toxicomanes (CSST).

Sortir de la drogue est un processus long et difficile, qui se déroule en plusieurs étapes. Souvent sans toit, sans travail, en situation d'exclusion, les toxicomanes sont fragilisés psychologiquement, socialement et médicalement. Les CSST prennent en charge et articulent l'hébergement, la réinsertion, la réduction des risques et le soin de ces personnes en grande difficulté.

Il est clair que l'amputation du budget des centres conduira à des fermetures de services entiers, ce qui renverra ces personnes à la rue.

A ce jour plus d'une centaine de place en hébergement (ex postcures) ont été supprimées, d'autres sont menacées, et plusieurs centres d'accueil sont sur le point de déposer leur bilan alors que leur file active ne cesse d'augmenter.

Le gouvernement a communiqué sur sa politique en matière de défense, de sécurité... mais que sait-on de la politique de la jeunesse ? Que sait-on de la politique de la santé en particulier dans le champ des toxicomanies ?

### Nous demandons donc au gouvernement :

- de dégeler immédiatement les 3 millions d'euros dont le manque revient au saccage du dispositif spécialisé
- d'assurer l'ensemble des autres financements des centres (convention santé justice, prévention, réduction des risques...)
- de clarifier sa position en matière de lutte contre les toxicomanies
- de dégager les moyens nécessaires pour porter à 1000 le nombre de places en centres thérapeutiques résidentiels