

Addiction, modèles expérimentaux et mécanismes neurobiologiques

Régis Bordet

Département de Pharmacologie Médicale, Centre d'Évaluation et d'Informations sur la Pharmacodépendance, Faculté de Médecine, Lille, France

Texte reçu le 29 septembre 2014 ; accepté le 30 septembre 2014

Mots clés :

addiction ;
pharmacologie ;
neurobiologie ; animal ;
impact social

Résumé – De tout temps, les Hommes ont cherché le moyen de pallier leurs angoisses existentielles d'abord à l'aide de substances trouvées dans la nature, et plus récemment, grâce à l'avènement de la chimie moderne, par le biais de substances synthétiques ou de médicaments. Les substances utilisées ou détournées sont en perpétuel renouvellement, justifiant d'une veille sanitaire et d'une vigilance spécifique vis-à-vis du risque d'addiction, compte tenu de son impact médical et social. Cette veille et cette vigilance nécessitent de s'appuyer sur une connaissance fine des modèles pharmacologiques et physiopathologiques mis en jeu dans l'émergence du processus de dépendance, notamment la perturbation des systèmes de régulation de la transmission dopaminergique, et des modalités d'identification du risque individuel liées à des susceptibilités génétique ou psychocomportementale.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

De tout temps, les Hommes ont cherché le moyen de pallier leurs angoisses existentielles d'abord à l'aide de substances trouvées dans la nature, et plus récemment, grâce à l'avènement de la chimie moderne, par le biais de substances synthétiques ou de médicaments. L'utilisation de ces substances provoque une perception de plaisir consécutif à l'activation du circuit de la récompense dont l'acteur principal est la dopamine. Si cet usage a le plus souvent initialement une finalité récréative voire thérapeutique, ce but est parfois dépassé conduisant au développement d'une dépendance du sujet vis-à-vis du produit, l'abstinence conduisant à une douleur psychique et physique ainsi qu'à une envie irrépressible de reprendre la substance en cause. Le plaisir éphémère lié à la prise de la substance est progressivement supplanté par le seul besoin de la consommer, au prix de conséquences médicales et sociales qui sont synonymes de souffrances pour le sujet et son entourage.^[1-3] Les substances utilisées ou détournées sont en perpétuel renouvellement, justifiant d'une veille sanitaire et d'une vigilance spécifique vis-à-vis du risque d'addiction. Cette veille et cette vigilance nécessitent de s'appuyer sur une connaissance fine des mécanismes et modèles physiopathologiques du processus de dépendance et des modalités d'identification du risque addictogène.

2. Addiction : des substances naturelles aux psychotropes synthétiques

L'Homme a rapidement trouvé dans la nature les moyens de modifier son fonctionnement cérébral pour induire des effets affectifs, émotionnels, cognitifs responsables d'une sensation de plaisir permettant de soulager ou d'oublier la souffrance existentielle humaine. De nombreux exemples peuvent être donnés de cette recherche : cannabis, noix de Bethel, champignons hallucinogènes, feuilles de coca, baies du cerisier des fous, fleur de pavot...^[4-5] Quand la nature seule était insuffisante, l'Homme a trouvé les moyens d'en modifier les produits pour générer des substances ayant des propriétés psychotropes. Le meilleur exemple en est l'alcool, premier exemple de l'impact d'une modification chimique, en l'occurrence le procédé de fermentation. Néanmoins, ce n'est qu'après l'avènement du principe de l'extraction au XVIII^e siècle, que les principes actifs responsables des effets psychotropes vont être progressivement identifiés. Cette identification des molécules en cause a permis de mieux appréhender les mécanismes d'action en jeu dans ces effets psychotropes, permettant de passer d'une vision empreinte de mysticisme des ces substances, qui explique le terme « paradis artificiels » que l'on doit à Charles Beaudelaire, à une vision plus scientifique ouvrant la voie de la

neuropsychopharmacologie.^[6] Car bien sûr la description progressive des mécanismes d'action des psychotropes « naturels » a ouvert la voie à des psychotropes synthétiques dont l'objectif était initialement thérapeutique mais dont l'usage a pu être détourné vers un usage illicite ou détourné de son but initial.

Différentes préparations de morphine furent utilisées, à visée antalgique ou pour calmer les états d'agitation, sous forme buvable puis sous forme injectable. La recherche de nouveaux composés antitussifs à partir de la morphine dont les effets déprimeurs respiratoires furent rapidement connus, conduisit à la synthèse de la diacétylmorphine, qualifiée de « médicament héroïque » par son découvreur. Était née l'héroïne qui fut commercialisée en 1898 comme médicament de la toux mais dont le haut potentiel toxico-manogène fit que son usage illicite prit le pas sur son usage thérapeutique.^[7] Les amphétamines sont liées au développement des substances bronchodilatatrices, comme l'éphédrine, dont on a rapidement reconnu les propriétés psychostimulantes. Il en naitra de nombreuses autres substances amphétaminiques, dont plus récemment le méthylendioxyamphétamine (MDMA) ou ecstasy.^[8, 9] L'histoire des tranquillisants est intimement liée à leur effet myorelaxant. En effet, c'est en cherchant des antibiotiques que Franck Berger sélectionna la méphénésine dont il remarqua l'effet myorelaxant sur des souris en expérimentation.^[10] Un dérivé de la méphénésine, le méprobamate (Équanil[®]) constitua le premier tranquillisant commercialisé en 1955 mais fut rapidement concurrencé par la classe des benzodiazépines dont le premier représentant la chlordiazépoxyde (Librium[®]) fût découverte en 1958 par Léo Sternbach.^[11] C'est à partir de la structure d'une phénothiazine, ayant donné naissance à la chlorpromazine, le premier antipsychotique et à l'imipramine, le premier antidépresseur, que fut conçue la chlordiazépoxyde. Son métabolite, le diazépam (Valium[®]), prit en quelques années le leadership mondial des tranquillisants suite à sa commercialisation en 1963. L'effet anxiolytique pris vite le pas sur le seul effet myorelaxant expliquant l'engouement pour cette classe de psychotropes dont témoigne sa surprescription. D'autres substances, comme le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) ou la phencyclidine, sont restés au stade de substances synthétiques à visée « récréative » sans développement pharmacothérapeutique.

La description de l'effet de toutes ces substances traduit la frontière ténue entre effet récréatif et risque d'addiction. En effet, ce sont bien l'usage récréatif, la sensation de plaisir ou la réduction de l'anxiété et non la dépendance qui sont recherchés par le sujet consommateur. Cependant, l'action neurobiologique sur les systèmes de récompense, qui n'est souvent pas le mécanisme principal d'action de la substance, et la répétition de la prise conduisent à une dysrégulation des systèmes de motivation, de contrôle inhibiteur, de plaisir et de mémorisation qui fait le lit de la dépendance et de l'addiction.^[12] Différents modèles, qu'ils soient pharmacologiques, expérimentaux ou neurobiologiques, permettent de comprendre le passage de l'usage récréatif à la perte de contrôle et à la prise compulsive qui sont les deux principales dimensions de la

dépendance et de l'addiction. L'addiction doit en outre être intégrée à l'échelon individuel, grâce au modèle d'interaction entre susceptibilité génétique et vulnérabilité psychocomportementale, et à l'échelon collectif, par la modélisation de son impact social.

3. Addiction : la modélisation pharmacologique

Les progrès de la neuropsychopharmacologie et ceux de la biologie moléculaire ont permis en quelques décennies de caractériser les cibles cellulaires et moléculaires des agents psychotropes qu'ils soient médicamenteux ou illicites.^[13-15] Les cibles réceptoriales et leur localisation régionale ou cellulaire sont nombreuses expliquant la diversité des effets pharmacodynamiques induits. Certains produits agissent *via* des systèmes qui sont des activateurs neuroaux expliquant : (i) des effets psychostimulants (excitation psychomotrice) en particulier *via* l'activation des systèmes monoaminergiques par augmentation de leur libération (amphétamines, méthylphénidate, ecstasy...) ou par l'inhibition de leur recapture (cocaïne, antidépresseurs...) ou *via* le système cholinergique et ses récepteurs nicotiniques ; (ii) des effets psychodysléptiques par l'interaction avec certains sous-types de récepteurs au glutamate (phencyclidine), avec les récepteurs cannabinoïdes (cannabis), avec certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques (LSD, mescaline...). D'autres substances agissent sur des systèmes qui sont à l'inverse inhibiteurs de l'activité neuronale, expliquant leur effet anxiolytique et son corollaire que constitue l'effet désinhibiteur. C'est le cas de l'alcool, des barbituriques ou des benzodiazépines qui agissent *via* un complexe récepteuriel sensible à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). La modulation des récepteurs opioïdes par les opiacés (morphine et dérivés, héroïne) induit à la fois des effets positifs à type de sensation de bien-être et d'euphorie pouvant dans certains cas confiner à un équivalent orgasmique mais aussi des effets d'inhibition de la sensation de douleur qui participent également à ce sentiment hédonique.

Si les mécanismes premiers de toutes ces substances capables d'induire une addiction sont divers, l'existence de propriétés hédoniques assez similaires et qui conduisent à réitérer la prise pour en retrouver les sensations suggère une voie finale commune possible. Des expériences chez le primate ou le rongeur ont permis d'identifier un circuit de la récompense dont la stimulation provoque le plaisir conduisant l'animal à retrouver les circonstances qui permettent de déclencher l'activation électrique de ce système cérébral.^[12, 16] Ce pouvoir renforçant de l'activation du système de récompense est également induit par des substances naturelles ou synthétiques et explique la reprise de la substance pour en retrouver l'effet renforçant qui traduit le plaisir ressenti. Dans ce paradigme, la notion de plaisir recouvre à la fois l'aspect émotionnel que représente la sensation hédonique et l'aspect motivationnel que constitue l'activité de recherche de la sensation (figure 1). Au plan anatomo-fonctionnel, ce circuit de la récompense a pour base l'aire

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578737>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578737>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)