

La dangerosité des drogues : mécanismes neurobiologiques des addictions et approches thérapeutiques

Bernard P. Roques

B.P. Roques : Pharmacochimie moléculaire et structurale, Inserm U. 266 – Cnrs UMR 8600, UFR des Sciences pharmaceutiques et biologiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06, France.

► Les composés psychoactifs capables de produire des modifications des états de conscience, illicites (cocaïne, héroïne, cannabis...) ou licites (alcool, tabac, tranquillisants, hypnotiques...) sont extrêmement nombreux. La majorité de ces substances activent un système de récompense (ou de plaisir) constitué en grande partie par l'axe dopaminergique mésolimbique. La vulnérabilité vis-à-vis des risques addictifs comporterait souvent une composante acquise (par exemple par des stress répétés dans l'enfance), et une composante génétique. Ceci expliquerait la comorbidité observée souvent chez les toxicomanes en prise avec des troubles comportementaux plus ou moins importants. Sur le plan neurobiologique, la dépendance proviendrait de deux paramètres : une rétention mnésique exacerbée et une surévaluation de la sensation hédonique induite par le produit. La difficulté de parvenir à l'abstinence refléterait un désordre biochimique provoqué par la drogue, qui submergerait certains mécanismes de régulation. ◀

Comme le soulignait Louis Lewin en 1924, « *dès qu'apparaissent les hommes dans le lointain de l'histoire, nous les voyons adonnés à l'usage de certaines substances dont la destination n'était pas de les nourrir, mais de leur procurer, lorsqu'ils en sentaient le besoin, un état passager d'agréable euphorie et de confort, une impression d'un bien-être subjectif. Dès la plus haute Antiquité, les hommes reconnurent cette propriété singulière aux breuvages alcooliques et à quelques plantes, très peu nombreuses. Or ce sont exactement celles qu'on emploie encore à présent dans le même but.* ».

Il existe de multiples raisons qui conditionnent la consommation de ces substances psychoactives dont le concept unificateur est au moins dans un premier temps, la recherche du plaisir. Ainsi, c'est un rituel de fête qui accompagnait et accompagne encore dans de nombreux pays, la consommation de ces substances. Les pratiques collectives de consommation d'ecstasy au cours des raves s'inscrivent dans ces rituels. Le terme de drogue a été associé aux composés psychoactifs dont la consommation était tenue pour dangereuse à la

fois pour la santé de l'individu et pour son environnement du fait d'un risque de dépendance au produit, et d'une perte de contrôle comportemental. C'est pour se prémunir contre ces risques que les substances psychoactives ont été classées en deux catégories : les drogues dites « dures » à usage et détention illicites (héroïne, cocaïne, hallucinogènes, psychostimulants amphétaminiques, cannabis...), et par opposition les produits licites (alcool, tabac, médicaments tels que les benzodiazépines...) tenus comme moins dangereux. C'est sur ces critères que s'appuie la loi de 1970 pénalisant en France l'utilisation, la rétention, le négoce et l'incitation à la consommation des drogues illicites. Outre les nombreuses entorses à cette loi et la difficulté de la faire respecter, les travaux de neurobiologie poursuivis ces dix dernières années ont démontré que la classification, sur laquelle elle se fondait, était incorrecte. En effet, toutes ces substances licites ou illicites ont en commun d'activer un réseau de neurones désormais bien identifié. On connaît par ailleurs la difficulté que représente, par exemple, l'abandon du tabagisme et les dangers individuels et inter-individuels d'une

consommation abusive d'alcool. Par ailleurs, les travaux de psychiatres et de neurobiologistes démontraient que le terme de toxicomanie, caractérisée par une recherche compulsive de drogue, s'étendait à des pathologies « sans produits » tels que la boulimie, la pratique intensive des jeux, etc. Dans le même temps, la consommation des drogues s'amplifiait chez les jeunes (en particulier avec le cannabis). Il en est ainsi également des psychostimulants, ecstasy par exemple, de l'alcool et du tabac (chez les jeunes filles en particulier), et enfin des polyconsommations, problème particulièrement préoccupant par l'exaltation des risques encourus.

Dans un souci de réduction des risques, Bernard Kouchner, secrétaire d'État à la santé, a souhaité en 1998 que soit établi un rapport sur la dangerosité comparative des différents produits licites et illicites, ce qui à notre connaissance n'avait pas encore été entrepris. C'est à partir des conclusions de ce rapport [1] que l'alcool, le tabac et l'usage détourné des médicaments ont été inclus dans la mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT), par une décision de juin 1999.

Il est évidemment impossible de résumer les très nombreuses études effectuées sur les toxicomanies et impliquant aussi bien les psychiatres, les psychologues, les sociologues que les neurobiologistes. Notre objectif est plutôt de recenser rapidement les résultats récents issus plus spécifiquement de travaux de neurobiologie et dont le mérite a été de confirmer des hypothèses encore peu étayées et de « réconcilier » les différentes disciplines évoquées précédemment, aucune n'étant capable, à elle seule, d'expliquer les comportements toxicomaniaques. Par ailleurs, les principales conclusions sur la toxicité comparative des différentes drogues seront exposées et discutées. Enfin, les recommandations les plus importantes du rapport seront présentées.

Toxicité des drogues et usurpation des cibles de molécules physiologiques endogènes

Tenu jusqu'à ces dernières années comme mystérieux, le mécanisme

d'action des drogues a été clarifié par la mise en évidence de l'existence de cibles moléculaires communes pour les drogues et des effecteurs endogènes. L'exemple le plus connu est celui qui a trait à la découverte, au clonage et au séquençage des récepteurs opioïdes, mu et delta en particulier, et de leurs effecteurs endogènes que sont les morphines internes, enképhalines (*revue dans* [2]). Les analgésiques opioïdes, morphine par exemple, se fixent sur les mêmes cibles que les enképhalines (*figure 1*) pour donner des réponses pharmacologiques (car engendrées par des substances extérieures à l'organisme) en principe identiques aux réponses physiologiques (car engendrées par des substances endogènes, les enképhalines).

On a pu expliquer ainsi l'action de toutes les drogues, chacune possédant une ou plusieurs cibles dans l'organisme et pas uniquement dans le système nerveux central, au niveau desquelles agit l'effecteur endogène. Ainsi les principes actifs du cannabis se lient aux cibles (récepteurs) de l'anandamide produit par le cerveau. On comprend mieux dès lors comment une substance exogène (la morphine par exemple) peut, en inondant tous les récepteurs de manière ubiquitaire, conduire à des actions toxiques. Il n'est pas pour autant question d'abandonner l'utilisation de la morphine pour soulager la douleur, il faut au contraire l'amplifier, car administrée convenablement par un système de délivrance gérée par le malade, par exemple, elle n'entraîne pratiquement pas de risques de dépendance. En revanche, si les doses deviennent importantes, comme c'est le cas chez l'héroïnomane, on recrute, outre les récepteurs engendrant un état euphorique, ceux impliqués dans la respiration avec risque d'arrêt respiratoire (*overdose*). Pour beaucoup de substances licites ou illicites, les doses ingérées peuvent devenir tellement importantes qu'elles recrutent des cibles qui ne leur sont pas physiologiquement destinées, entraînant une véritable intoxication. Il y a donc une relation entre la dose et l'effet, ce qui permet de relativiser les conséquences décrites souvent comme dramatiques de la consommation récréationnelle de drogues comme l'alcool ou le cannabis. En revanche, il n'existe pas de

substance, y compris les médicaments, qui soit totalement dépourvue de toxicité.

Plaisir et évolution

Certaines fonctions essentielles qui conditionnent la survie des espèces, telles que la recherche de nourriture, la reproduction, les conduites d'évitement vis-à-vis des prédateurs, se sont pérennisées dans notre cerveau reptilien au cours de l'évolution.

La mise en œuvre de ces comportements vitaux est associée à l'activation d'un système hédonique. Leur mise en œuvre serait donc liée au plaisir qu'ils procurent. Parmi les systèmes de récompense (plaisir), le plus étudié est le système dopaminergique méso-limbique. C'est en effet à son niveau que, directement ou indirectement, agissent toutes les drogues. En 1958, Olds [3] a pu cartographier, chez le rat, les structures cérébrales empruntées par ces systèmes de récompense en implantant une électrode de stimulation et en constatant que l'animal s'autostimulait de manière incessante, oubliant même de boire et de se nourrir. Plusieurs années plus tard on s'est rendu compte que ces voies de plaisir recouvraient la voie dopaminergique mésolimbique. Les mêmes expériences effectuées chez le singe, ou chez l'homme au cours d'interventions neurochirurgicales, ont permis de confirmer ces résultats.

Il ne fait désormais plus aucun doute que la voie dopaminergique mésolimbique est une composante essentielle, même si ce n'est pas la seule, des systèmes de récompense. La stimulation électrique de la voie DA mésolimbique engendre une augmentation de l'activité du noyau accumbens (enveloppe ou *shell*) et toutes les drogues font de même (*revue dans* [4]). Cela a pu être formellement démontré par utilisation d'une technique, la microdialyse, qui permet de mesurer dans un volume très petit (quelques microlitres) la concentration extracellulaire d'effecteurs neuronaux tels que la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline mais également celle de neuropeptides tels que les enképhalines ou la cholécystokinine (fragment CCK₈), la dynorphine, la substance P, etc. qui jouent un rôle clé dans la modulation du système hédonique.

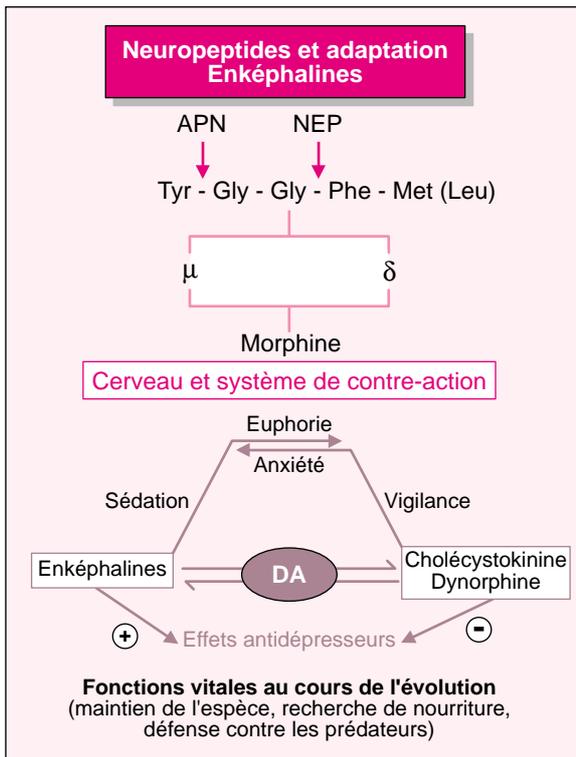


Figure 1. **Représentation schématique des peptides impliqués dans le contrôle de la voie hédonique (plaisir).** **Haut:** Les enképhalines, petits peptides de 5 acides aminés sont sécrétés dans notre cerveau dans différentes circonstances (douleur, stress, émotion, etc.) et sont détruits rapidement par deux enzymes (aminopeptidase N et neutral endopeptidase, NEP). Ils se lient exactement comme la morphine qui, elle, n'existe pas naturellement dans notre corps, avec deux sites (récepteurs μ et δ) avec la même puissance (affinité) que l'alcaloïde (revue dans [1]). **Bas:** Chez les mammifères le système hédonique s'est conservé au cours de l'évolution. Il associe

peptidiques, en particulier les peptides opioïdes « hédoniques » et les peptides « antiopioïdes » (figure 1). Chaque situation (événement) devant laquelle est placé l'animal ou l'homme provoquerait la stabilisation d'un état émotionnel défini (joie, peur, colère, plaisir, etc.). Toute rupture d'un état stabilisé, produite par exemple lors du remplacement d'une sensation de plaisir par un sentiment d'aversion ou de crainte, conduirait à une situation de stress et d'anxiété [5]. Ce nouvel état, ressenti comme conflictuel, entraînerait des changements de réactivité des effecteurs précédemment cités. C'est ce que D. Lecourt résume par « Tout individu voit s'inscrire dans la structure même de son cerveau par stabilisation de réseaux neuronaux particuliers, l'histoire singulière qui est la sienne, affective, sociale et culturelle. » Les comportements compulsifs en général, ceux liés à la « drogue » en particulier, représenteraient une parade pour rétablir l'équilibre homéostatique rompu. Le succès pourrait conduire à la répétition (abus) voire à l'addiction. Ainsi, différents auteurs [6] ont montré que des stress répétés augmentaient l'auto-administration d'alcool et d'amphétamines. Par ailleurs, des stress provoqués avant la naissance ou juste après celle-ci augmentent le comportement d'auto-administration [7]. De même, il a été montré que la privation de relations sociales entre animaux ou entre jeunes et adultes stimulait l'auto-administration de composés très variés (alcool, héroïne, cocaïne, THC) par rapport aux groupes contrôles. Enfin des études épidémiologiques récentes démontrent que le risque toxicomaniaque est dix fois plus élevé chez les personnes traumatisées durant leur enfance [8].

une sensation de plaisir fournie par les enképhalines conduisant, dans des conditions extrêmes (par exemple avec la consommation d'héroïne), à une euphorie qui isole le consommateur dans sa recherche compulsive de drogue et à une augmentation de la vigilance assurée, par exemple, par la cholécystokinine, dont le rôle est sans doute également de participer à la mémorisation de l'événement qui a déclenché l'effet hédonique. Une stimulation trop intense de ce contre-système conduit à une sensation d'anxiété (revue dans 2). Les deux systèmes opposés règlent la libération de dopamine dans la voie hédonique mésolimbique (voir figure 2). C'est elle qui est censée engendrer les sensations de mieux-être. Une altération (innée ou acquise) de l'équilibre entre ces deux systèmes pourrait être à l'origine de la vulnérabilité à la recherche compulsive de drogues, telles que l'héroïne, la cocaïne ou l'alcool.

Enfin, des modèles animaux très prédictifs de l'administration de drogues ont été mis au point. Il en est deux principaux. Le premier est l'auto-administration, c'est-à-dire la propension qu'a un animal entraîné à appuyer sur un levier qui lui délivre de la drogue plutôt que sur celui qui lui administre du sérum physiologique. L'autre est la tendance que possède un animal à revenir dans l'environnement où il a reçu une drogue plutôt que dans celui où il a reçu du sérum physiologique (test de préférence de place). Ce dernier test à l'avantage d'être plus proche de la situation rencontrée dans les toxicomanies.

La mise en place des conduites addictives

Psychiatres, psychologues et neurobiologistes s'accordent pour considérer les conduites compulsives comme des troubles du comportement. Pour le neurobiologiste, cela refléterait un défaut dans la mise en place de schémas fonctionnels de réseaux neuronaux permettant à l'animal, ou à l'homme, de s'adapter à son environnement. Deux grands systèmes d'effecteurs chimiques endogènes interviendraient dans ces comportements d'adaptation : les neurotransmetteurs classiques, tout particulièrement la dopamine, et les neuromodulateurs

La vulnérabilité au passage de l'abus à l'addiction

Tous les individus ne sont pas égaux devant le risque toxicomaniaque. Ainsi, la très grande majorité des usagers occasionnels ne répètent pas leur première expérience, et surtout 90% des usagers de drogues illicites ne deviennent pas dépendants. De ce point de vue, il est important de noter que les états dépressifs, les troubles

obsessionnels compulsifs, les personnalités antisociales et l'anxiété sont retrouvés avec une très forte incidence chez les sujets dépendants à l'héroïne, à l'alcool et à la cocaïne [9].

La théorie qui semble la mieux étayée actuellement pour expliquer le passage de l'usage à l'abus puis à l'addiction découle de la définition neurobiologique des états émotionnels donnée plus haut. A ces derniers correspond une stabilisation de réseaux neuronaux régie par des concentrations définies de neurotransmetteurs, y compris de DA et de neuropeptides (*figure 1*). L'administration d'une substance psychoactive, en modifiant cet équilibre, associe une sensation plus intense de plaisir à un changement dans les concentrations synaptiques de ces effecteurs, et crée un nouvel état émotionnel. Celui-ci devra être atteint lors d'une nouvelle confrontation avec une situation identique ou similaire. Dans le cas contraire, une sensation de malaise puis, après plusieurs expériences, d'anxiété, sera ressentie. L'usage prolongé d'une drogue et l'établissement de ces nouveaux seuils émotionnels modifient peu à peu les effets subjectifs de la drogue. Ainsi, au cours du développement de la dépendance, on peut observer une diminution progressive de la sensation de plaisir produite par l'administration de la substance, accompagnée d'une augmentation de la sensation de malaise quand la drogue n'est plus présente dans l'organisme. La conséquence de ce phénomène est que les consommateurs excessifs vont être finalement incités à utiliser la drogue plutôt pour palier ces malaises émotionnels que pour obtenir les effets positifs de celle-ci. C'est la théorie du renforcement négatif. Plusieurs séries d'expériences démontrent la validité de ces théories. Ainsi l'arrêt de la consommation d'héroïne, de cocaïne ou d'alcool produit une diminution de DA dans le N. Acc. et la sévérité des syndromes de sevrage est atténuée par l'administration locale de DA (revue dans [10]).

Cependant, il existe une autre théorie, celle du renforcement positif qui relie le passage à l'addiction au besoin irrépressible d'éprouver à nouveau la sensation de plaisir intense (orgasme dans le cas de l'héroïne voire de la cocaïne fumée, crack). Ceci

conduit à la recherche compulsive de drogues (*craving*). Celle-ci est exacerbée lorsque le consommateur se trouve dans le même environnement que celui où il se trouvait lors d'une administration précédente, d'où l'intérêt du test de préférence de place. Une explication à ce phénomène serait que la mise en place du nouvel équilibre homéostatique créé par la drogue et caractérisé, en particulier, par un changement dans les concentrations synaptiques de dopamine et d'opioïdes endogènes, est à nouveau exigée lors de la répétition de l'expérience [11]. Si cet équilibre n'est pas atteint, il y a frustration émotionnelle qui se traduit par un besoin violent et impérieux de drogue [5].

Vulnérabilité aux processus addictifs

On pense de plus en plus que la vulnérabilité à la prise de drogue est liée à un dysfonctionnement de cette voie hédonique. Il existerait donc une comorbidité dans la vulnérabilité aux drogues. Très souvent les personnes qui se droguent ont des problèmes psychologiques, voire psychiatriques, des états anxieux et très fréquemment des états dépressifs [9]. Ceci les entraîne à chercher, dans la consommation de drogues, une sorte d'automédication. C'est une des raisons pour lesquelles il est très difficile de détacher une personne « accro » à une drogue très fortement addictive (héroïne, cocaïne, alcool) sans accompagnement psychothérapeutique. Ainsi, dans le cas de l'héroïne, un simple traitement de substitution avec la méthadone par exemple, ou par la buprénorphine, n'est pas capable seul de conduire à l'abstinence. Il y a alors 80 à 85 % d'échec. Au contraire, avec une assistance psychothérapeutique, de nombreux héroïnomanes arrivent à sortir de leur toxicomanie, c'est la raison pour laquelle il faut accroître les centres médicalisés de distribution de méthadone.

Il existe aussi des facteurs génétiques dans la vulnérabilité. Pendant très longtemps ils ont été peu étudiés, voire niés, pourtant ils existent. Les praticiens spécialistes de l'alcoolisme ont constaté qu'il existe des familles à risque de consommation abusive d'alcool. Les analyses génétiques ont

confirmé qu'un certain nombre de modifications étaient effectivement présents dans le génome de ces familles d'alcooliques (*revue dans* [1]). Ceci se retrouve lors de l'analyse de cohortes de jumeaux vis-à-vis de la consommation de drogues. Ainsi, dans le cas de vrais jumeaux, lorsque l'un des deux consomme de la cocaïne, l'autre fait de même dans 54 % des cas même lorsque les jumeaux se trouvent dans des environnements socioculturels différents [12]. Dans le cas des faux jumeaux, le pourcentage est beaucoup plus faible. Bien évidemment, le risque toxicomaniaque est polygénique (plusieurs gènes concernés) et la part de l'acquis est au moins aussi importante (*voir ci-dessus*). Dans tous les cas, le recours permanent à la drogue refléterait une difficulté voire une impossibilité à mettre en œuvre une conduite ajustée aux situations rencontrées, conflictuelles ou non. Ceci entraînerait une dévalorisation, une anhédonie permanente, temporairement surmontée par la consommation de drogue.

Il est également intéressant d'observer que ce sont les rats les plus actifs, les plus audacieux qui montrent la plus grande propension à s'autoadministrer des drogues [13]. On retrouve cette relation chez l'homme puisque ce sont les personnalités les plus attirées par les risques de tous ordres qui sont les plus vulnérables à la prise de drogues.

Implication du système dopaminergique mésolimbique dans les processus addictifs

Il est désormais bien établi que toutes les drogues à risque d'abus (opioïdes, cocaïne, psychostimulants, alcool, cannabis, tabac, etc.) sont capables de stimuler la voie mésolimbique dans le N. Acc. (partie *shell*). La *figure 2* montre très schématiquement de quelle manière agirait les différentes drogues. Au niveau de l'aire tegmentale ventrale (VTA), le fonctionnement des neurones DA est contrôlé négativement par la dopamine libérée par le neurone lui-même et agissant sur un autorécepteur de type D2. Le contrôle négatif est potentialisé par le GABA libéré par un interneurone, portant des récep-

teurs opioïdes et dont le fonctionnement est inhibé par les opioïdes endogènes, les enképhalines. Ceci conduit *in fine* à une désinhibition de la voie DA mésolimbique. Ceci a été établi de manière définitive par utilisation de souris chez lesquelles le gène codant pour le récepteur D2 a été délété [14]. Ces animaux sont toujours sensibles aux effets de la morphine ou des enképhalines endogènes protégées de leur dégradation par l'inhibiteur mixte NEP/APN, RB 101, au niveau des réponses analgésiques et des effets du sevrage à la morphine chronique par exemple. En revanche, ils ne subissent plus les effets de dépendance à cette dernière. De manière intéressante, l'invalidation de ce gène abolit ce comportement chez une lignée de souris montrant une forte consommation d'alcool [15].

La délétion du gène pour le récepteur opioïde μ , également présent au niveau de la VTA, non seulement réduit à néant l'effet analgésique de la morphine mais encore abolit totalement les effets de manque et de dépendance psychique produits par l'administration chronique de l'alcaloïde [16]. Ces expériences démontrent le rôle primordial de la DA dans la dépendance à toutes les drogues. La DA elle-même peut donner naissance à un comportement d'auto-administration lorsque la sonde est implantée dans le N. Acc.

L'invalidation du gène du transporteur de la DA conduit comme attendu à une augmentation synaptique importante de ce neurotransmetteur dans le N. Acc. mais, curieusement, ces animaux continuent de manifester une préférence pour le compartiment apparié à la morphine dans un test de préférence de place, sans doute en raison du surcroît de DA provoqué par l'administration de morphine [17]. Néanmoins, il existe des mécanismes de dépendance apparemment indépendants de la DA [18]. Ainsi, la délétion des gènes codant soit pour le récepteur central aux cannabinoïdes (CB1R) soit pour celui de la substance P (NK1R) conduit dans les deux cas à une réduction importante, voire à une disparition totale, des effets renforçants (hédonique) de la morphine [19, 20]. Bien que les mécanismes associés à ces effets demeurent encore inconnus, on peut y voir la

possibilité d'une inhibition tonique par l'anandamide endogène et par la SP du contrôle positif exercé par les enképhalines endogènes sur le fonctionnement du neurone dopaminergique (voir plus haut et figure 2). Ceci reste à confirmer mais démontrerait le

rôle clé du système opioïde dans toutes les fonctions hédoniques. Ainsi, le seuil de déclenchement d'un effet renforçant impliquant les morphines internes serait modulé positivement ou négativement par des substances variées (alcool, nicotine, SP,

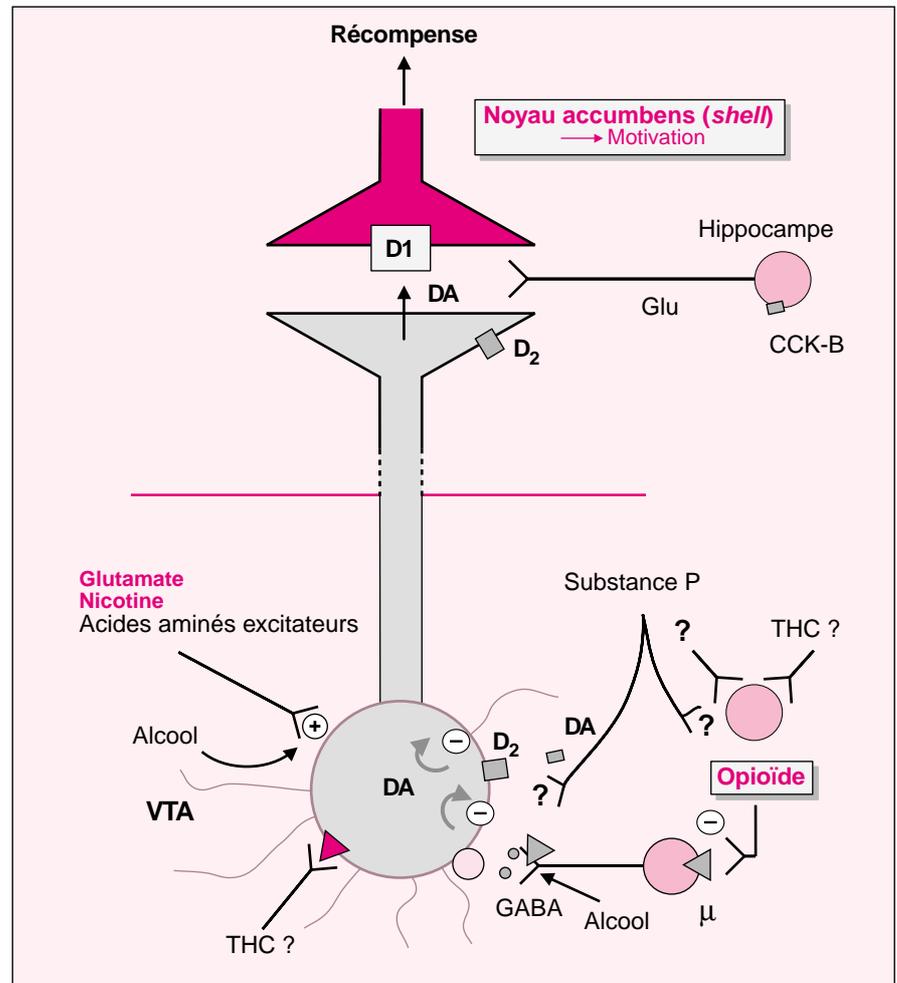


Figure 2. **Représentation très schématique de la voie hédonique mésolimbique.** Elle est divisée en deux parties. **Bas :** dans la structure cérébrale intitulée aire tegmentale ventrale (VTA), on trouve les neurones à dopamine (DA), leur axone (long prolongement nerveux) qui se termine dans une partie dite en coquille (shell) du noyau accumbens (N.Acc.). **Haut :** C'est là que la dopamine est sécrétée par le neurone et qu'elle engendre une sensation de plaisir en activant toute une série de réseaux neuronaux. La cocaïne, les psychostimulants agissent à ce niveau en bloquant le système de recapture de la DA libérée dans la synapse. De ce fait, l'augmentation de DA produit la sensation de plaisir. C'est en revanche au niveau du neurone (VTA) que se situe l'action des opioïdes. L'alcool, la nicotine, probablement le THC (cannabis) et la substance P, agissent en empêchant une petite molécule, le GABA (acide γ -aminobutyrique) d'inhiber partiellement le fonctionnement du neurone DA ou en stimulant directement ce dernier. On remarque que les systèmes opposants – cholécystokinine, dynorphine – agissent plutôt au niveau du N. Acc. Ils sont fortement impliqués dans la mémorisation de la sensation ressentie lors de la prise de drogue.

cannabinoïdes, etc.). Cela est en accord avec la réduction par les antagonistes opioïdes μ de la recherche compulsive de cocaïne, d'alcool ou de cannabis (revue dans [21]).

Il est donc de plus en plus souvent avancé que la dépendance aux drogues résulterait d'un dysfonctionnement du système opioïde [21]. Cette hypothèse est confortée par de nombreux résultats. Ainsi l'utilisation du RB 101 qui, en protégeant les enképhalines endogènes, provoque un effet analgésique, produit également un effet antidépresseur relié à la stimulation des récepteurs opioïdes delta [22]. Les stress répétés produisent l'équivalent chez l'animal d'une anhédonie et d'une incapacité à mettre en action des processus d'adaptation médiés en partie par les enképhalines. C'est bien ce qu'on observe dans la dépression. Ces données viennent d'être confirmées par la délétion du gène du récepteur opioïde delta [23] qui produit un ensemble de réponses, telles que l'abaissement du seuil de la douleur ou l'augmentation de l'anxiété et des conduites agressives, qui miment exactement ce qui est obtenu par délétion du gène codant pour la préproenképhaline [24], et ainsi à l'absence de ces morphines internes dans le cerveau. Ceci est en accord avec l'absence de libération d'enképhalines chez un rat soumis à des stress doux mais répétés l'amenant à un comportement mimant la dépression lorsqu'il est placé dans des conditions de stress intense [25].

Les bases neurobiologiques de la dépendance

Un des phénomènes les plus curieux et les plus difficiles à comprendre dans la toxicomanie, est le fait que lorsqu'un individu a pris une substance, il ne peut s'en défaire lorsqu'il en est devenu dépendant. La notion d'hypersensibilité des systèmes neuronaux, dopaminergique en particulier, a pu être démontrée chez des rats traités à la morphine de manière chronique, chez lesquels le traitement est arrêté puis repris après quelque temps. On mesure l'activité locomotrice de l'animal (nombre d'allées et venues dans la cage) qui est augmentée par la dopamine, dont

la sécrétion dans le N. Acc. est favorisée par la morphine [4]. La même dose est donnée à chaque expérience et pourtant l'activité locomotrice augmente à chaque administration, alors qu'on attendrait une réponse identique. Cela signifie qu'il y a eu une hypersensibilisation du système, ce qui contribue évidemment à la dépendance et à la recherche compulsive du produit.

Actuellement, de nombreuses équipes travaillent dans le monde pour tenter d'expliquer biochimiquement pourquoi il y a un effet de rémanence aussi grand lors de la prise de certaines drogues. C'est, en effet, ce souvenir hédonique intense emmagasiné dans le cerveau qui engendre la rechute. A l'intérieur des neurones et des réseaux de neurones, il y a probablement des processus biochimiques qui sont très longs à disparaître et entretiennent la dépendance psychique. L'hypothèse souvent avancée pour expliquer ces phénomènes est que la stimulation chronique des voies hédoniques modifierait les équilibres entre des protéines dont les actions sur l'expression des gènes est conditionnée par leur phosphorylation. Nous avons avancé, avec F. Noble, l'hypothèse selon laquelle la quantité et la diversité de ces protéines phosphorylées dépasserait la capacité des enzymes « déphosphorylantes » (phosphatases) à rétablir l'équilibre pré-existant [26]. Il est également possible que les effets de mémorisation impliquent les systèmes opposants [27], ainsi que les hormones du stress au travers de la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien [28]. Ainsi, on peut montrer que l'activation par les opioïdes endogènes du système hédonique au niveau du N. Acc. déclenche la libération de cholécystokinine dans l'hippocampe, une structure bien connue pour son rôle dans la mémoire [29]. La vulnérabilité vis-à-vis des risques addictifs pourrait alors dépendre de deux paramètres non indépendants : (1) une rétention mnésique exacerbée ; (2) une surévaluation de la sensation hédonique induite par le produit. Reste à examiner les causes neurobiologiques de ces différences. L'utilisation des techniques nouvelles issues de la génomique (puces) devrait nous aider dans cette tâche.

La dangerosité des drogues

Le secrétariat d'État français à la santé avait souhaité que soit étudié le problème de la dangerosité des drogues, en y incluant les drogues licites et illicites, ce qui était logique au vu des résultats récents présentés ci-dessus. Cette étude comparative [1] était probablement la première du genre à associer des neurobiologistes, des psychiatres et de nombreux cliniciens spécialistes de la toxicomanie. Des critères très précis ont été utilisés pour comparer les effets de la substance X par rapport à la substance Y, puis Z par rapport à Y, etc. C'est de cette manière qu'ont été analysées les modifications induites de certaines constantes biologiques, les divers effets pharmacologiques, les neurotoxicités, la toxicité générale, la dangerosité interindividuelle, etc. La conclusion a été qu'aucune des substances à risque d'abus n'est complètement dépourvue de danger, toutes sont hédoniques, toutes activent le système de plaisir et, bien entendu, toutes sont susceptibles d'entraîner des effets plus ou moins accentués de dépendance physique et psychique. Il y a cependant des différences importantes entre les substances à risques d'abus.

Contrairement à ce que l'on croit, la neurotoxicité est faible dans le cas de l'héroïne. Des personnes ont été traitées durant trente ans aux États-Unis avec la méthadone, un substitut de la morphine, et on n'a pas rapporté de dégénérescence neuronale *post-mortem* dans leur cerveau. La dangerosité sociale est très forte pour l'héroïne, mais elle est également forte pour l'alcool. Elle est très forte dans le cas de l'héroïne non pas parce que l'héroïnomanie est dangereux par lui-même, mais parce que la recherche compulsive de son produit va l'amener à des rixes, des vols, voire des meurtres pour se procurer l'argent nécessaire à l'achat de la drogue. Dans le cas de l'alcool, la dangerosité est due au produit très fortement désinhibiteur et, de ce fait, capable de révéler en cas d'ivresse des tendances agressives (« il a le vin mauvais ») ou dépressive (« il a le vin triste ») qui, dans le premier cas, finissent par produire un comportement violent.

Le MDMA ou ecstasy est de plus en plus consommé, en particulier dans les

«rave parties». Il est souvent associé à l'alcool ou à des hallucinogènes, ce qui augmente les risques. Le MDMA se lie préférentiellement au transporteur de la sérotonine mais également à celui de la DA. Introduit dans les neurones, il détruirait les terminaisons neuronales par des réactions chimiques d'oxydation. Il n'est donc pas impossible que le MDMA produise à long terme des désordres neurodégénératifs [30], mais ceci reste à démontrer formellement. L'analyse de cohortes de patients qui ont consommé durant plusieurs années du MDMA, et l'examen de leur cerveau en neuroimagerie à l'aide de marqueurs, devraient permettre de visualiser les désordres causés par la drogue. Le danger le plus inquiétant vient certainement d'une entrée massive de composés chimiques simples, facilement synthétisés, ce qui ne facilite pas le repérage des officines clandestines où ils sont fabriqués. Ce sont surtout pour l'instant des dérivés des amphétamines. On peut craindre que ceci s'étende à des médicaments repérés pour leur propriétés psychoactives et qui seront chimiquement modifiés comme c'est le cas avec les amphétamines.

La cocaïne est également un psychostimulant dont la très grande dangerosité vient du fait qu'elle peut être absorbée sous forme base (crack) par voie pulmonaire, ce qui favorise son entrée massive dans le cerveau où elle cause des désordres graves. La cocaïne a de plus une forte toxicité périphérique, cardiaque en particulier. En France, il y a environ 2 millions de personnes dépendantes de l'alcool [1]. La neurotoxicité de l'alcool est bien connue et les risques hépatiques et cardiovasculaires créés par cette substance consommée de manière abusive sont la cause la plus importante des décès (50 000/an). Bien entendu, le vin ou toutes les boissons alcoolisées ne deviennent des drogues que lorsqu'elles sont consommées de manière abusive. Qui peut prétendre le contraire ? Ceci n'empêche nullement de consommer modérément du vin ou d'autres boissons alcoolisées savoureuses et dont les propriétés ampatiques sont bien connues. Inversement, il est dangereux de diffuser des messages tendant à minimiser ce que l'ivresse peut amener comme drames pour la personne et pour son entourage.

Le cannabis est en permanence le sujet de débats contradictoires et d'articles de presse fracassants. C'est bien évidemment une substance psychoactive susceptible d'engendrer une sensation de détente et de plaisir, sinon elle ne serait pas consommée en quantités aussi importantes. Plusieurs articles, rapports, etc. ont décrit en détail les propriétés du cannabis (revue dans [1]), dont certaines sont du reste potentiellement intéressantes en thérapeutique (anti-émétique, stimulant de l'appétit, analgésique, etc.). De nombreuses sociétés pharmaceutiques s'intéressent à ces applications [31]. Les risques de dépendance physique et psychique existent mais ils sont sans commune mesure avec ceux produits par l'héroïne, la cocaïne, l'alcool, etc. Ceci ne veut pas dire que le cannabis est sans danger. Ainsi, sur des sujets prédisposés, la première consommation de cannabis surdosé (on trouve des cannabis contenant plus de 20 à 25 % de THC !) peut conduire à des épisodes dépressifs aigus ou à des crises d'anxiété. On voit donc que le THC n'est pas une substance neutre mais il n'est pas non plus aussi dangereux que la cocaïne, l'alcool, les psychostimulants... Des souris qui ne possèdent pas ce récepteur semblent plus vulnérables à l'auto-administration de morphine [19]. Par ailleurs, le cannabis diminue l'attention et ceci a été bien démontré grâce aux souris dépourvues de ce récepteur. La dérive du cannabis aux drogues dites dures (héroïne par exemple) est beaucoup plus le fait de la promiscuité de *dealers* qui proposent désormais une véritable panoplie de drogues de toute nature, que des relations entre systèmes opioïde et cannabinoïde. Le récepteur CB1 est le récepteur aux cannabinoïdes.

Pharmacothérapie des dépendances

Longtemps considérée comme inutile par les spécialistes du traitement des toxicomanes, l'assistance thérapeutique pour aider les personnes dépendantes d'une drogue à parvenir à l'abstinence est désormais de plus en plus souvent utilisée. Ceci tient aux résultats obtenus avec la substitution de l'héroïne par la méthadone ou par la buprénorphine, qui sont tous deux

des opioïdes comme l'héroïne mais qui, pour des raisons d'accès plus limité au cerveau ou d'activation moins puissante des cibles de la drogue, permettent une sortie lente mais moins difficile de la dépendance. Ajoutons que l'administration des deux substances évite la voie injectable, sauf détournement pour la buprénorphine, diminuant ainsi les risques de transmission d'infections graves diverses, virales (SIDA, hépatite C) ou bactériennes. L'industrie pharmaceutique s'intéresse de plus en plus à des traitements capables de faciliter l'abstinence chez les personnes tabagiques ou alcooliques et plus récemment à l'abus des psychostimulants. En effet, la médication chimique associée à divers traitements psychothérapeutiques donnent des résultats positifs dans le cas des addictions à l'héroïne, à la cocaïne ou à l'alcool. Il s'agit dans tous les cas de resocialiser le toxicomane.

Le véritable enjeu serait de découvrir le moyen de faire cesser la recherche compulsive des drogues et plus encore la rémanence de leurs effets. Quelques progrès ont été enregistrés chez des modèles animaux, avec une substance qui maintient un taux moyen de dopamine dans le N. Acc. [32] ou avec des substances protégeant les enképhalines endogènes de leur inactivation enzymatique [33]. Il reste à démontrer que ceci est transposable chez l'homme.

Une autre approche intéressante, mais dont les applications semblent plus limitées, est d'utiliser des anticorps dirigés contre la substance addictive (héroïne, cocaïne, etc.). La fixation des drogues sur les grosses molécules d'anticorps les empêche de pénétrer dans le cerveau (*figure 3*). Elles sont piégées. On peut du reste sophistiquer le système en utilisant des anticorps qui, après avoir fixé la drogue, la détruisent (anticorps catalytiques). Ces thérapies putatives ont sans doute surtout un avenir en cas d'overdoses, leur utilisation dans le domaine de la prévention restant plus hypothétique. Des essais cliniques en cours devraient nous en apprendre plus.

Conclusions

Ce bref exposé des principaux résultats qui ont suscité des changements dans la manière d'aborder les pro-

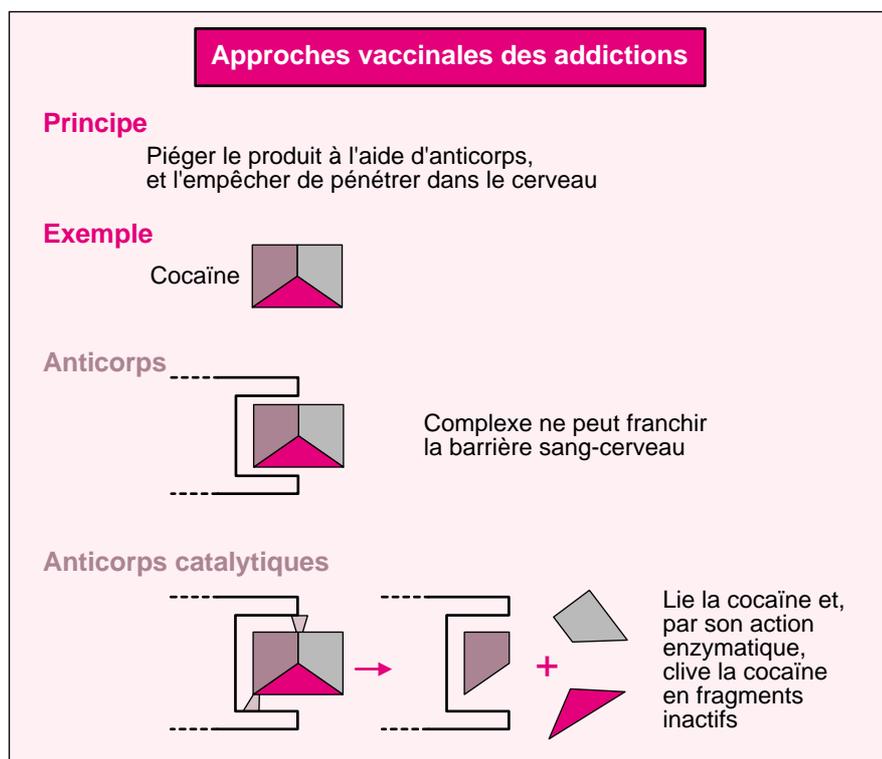


Figure 3. **Représentation schématique de l'effet des anticorps dirigés contre des drogues telles que l'héroïne ou la cocaïne.** La liaison d'une drogue avec un anticorps spécifique bloque sa pénétration dans le cerveau et donc son effet hédonique (voir texte). Une amélioration de la méthode consiste à utiliser des anticorps fonctionnant comme des enzymes et découpant la drogue en fragments inactifs.

blèmes de consommation de drogues par les pouvoirs publics a été très bien accueilli par nos concitoyens, à part quelques exceptions pour la plupart mues par la défense d'intérêts économiques. L'alcool a pris la place qu'il devait prendre, c'est-à-dire celle d'une drogue aux effets secondaires très sévères lorsqu'elle est consommée de manière excessive. Des efforts se font pour que la pluridisciplinarité s'installe au cœur des travaux sur les toxicomanies, y compris cliniques et épidémiologiques. Même si certains États européens la prônent, la dépénalisation de drogues telles que le cannabis ne peut s'envisager, à mon sens, que dans le cadre d'une politique européenne commune en la matière. Ceci étant, le danger des drogues, des psychostimulants et de la polyconsommation en pleine expansion est d'abord le reflet de notre incapacité à éradiquer le trafic

illicite. L'inquiétude est grande et justifiée dans ce domaine.

La consommation des drogues augmente. Selon l'avis de nombreux sociologues, le développement rapide des sociétés industrielles entraînant, entre autres, exclusion, individualisme forcené et permissivité excessive, a conduit à une perte de repères moraux chez les jeunes et à un refus du modèle social proposé. Ceci a favorisé la construction de nouveaux rituels propres à les réunir dont, malheureusement, la consommation des drogues fait partie. Par ailleurs, le rapport annuel (1999) du centre médical Marmottan montre que, dans le cas des héroïnomanes hospitalisés, les personnes ayant un emploi stable sont minoritaires. Ceci démontre que la perte de l'estime de soi qu'accompagne la marginalisation sociale est un facteur de risque particulièrement important. Nous avons vu qu'il en

existe d'autres reliés à la personnalité des consommateurs, voire à leur patrimoine génétique.

Pour terminer je reprendrai une phrase de la préface de la *Dangerosité des drogues* écrite par Bernard Kouchner: « *En matière de drogue aussi, c'est par l'ingérence sanitaire que nous pourrions trouver des réponses, certes incomplètes mais humaines. Et surtout plus efficaces. A condition bien sûr d'avoir les coudees franches et les moyens d'agir. A condition de s'intéresser à la personne et non au produit. Et de prendre les jeunes là où ils sont, entre l'usage, l'abus et la dépendance. Sans jugement moral, en tendant d'abord la main.* » ■

RÉFÉRENCES

1. Roques BP. *La dangerosité des drogues*. Rapport au secrétariat d'État à la Santé, Paris : Editions Odile Jacob, 1999.
2. Roques BP, Noble F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11. Structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 87-146.
3. Olds J. Self-stimulation of the brain. *Science* 1958; 127: 315-24.
4. Di Chiara G. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* 1999; 375: 13-50.
5. Antelamn SM. Stressor-induced sensitization to subsequent stress: implications for the development and treatment of clinical disorders. In: Kalivas PW, Barnes CD, eds. *Sensitization in the nervous system*. Caldwell, NJ : Telford Press, 1988: 227-41.
6. Highley JD, Hasert MF, Suomi SJ, Linnoili M. Non-human primate model of alcohol abuse: effects of early experience, personality and stress on alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7261-5.
7. Deminière JM, Piazza PV, Guegan G, et al. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 1992; 586: 135-9.
8. Swan N. Exploring the role of child in later drug abuse. *NIDA Notes* 1998; 13: 1-6.

RÉFÉRENCES

9. Flynn PM, Craddock SG, Luckey JW, Hubbard RL, Duntzman GM. Comorbidity of antisocial personality and mood disorders among psychoactive substance-dependent treatment clients. *J Personality Disorders* 1996; 10: 56-67.

10. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatis dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-8.

11. Schultz W, Dayan P, Montagne R. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1597-9.

12. Kendler K, Prescott C. Cocaine use, abuse and dependence in a population based sample of female twins. *Br J Psychiatry* 1998; 55: 967-72.

13. Dellu F, Piazza PV, Mayo W, Le Moal M, Simon H. Novelty seeking in rats. Biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychopharmacology* 1996; 34: 145-54.

14. Maldonado R, Saiardi A, Valverde O, Samad T.A, Roques BP, Borelli E. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 1997; 388: 586-9.

15. Phillips TJ, Brown KJ, Burkhart-Kasch S, et al. Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci* 1998; 1: 610-5.

16. Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature* 1996; 293: 819-23.

17. Spielewoy C, Gonon F, Roubert C, et al. Increased rewarding properties of morphine in dopamine-transporter knockout mice. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 1827-37.

18. Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 1999; 22: 521-7.

19. Ledent C, Valverde O, Cossu G, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced additive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999; 283: 401-4.

20. Murtra P, Sheasby A, Hunt SP, de Felipe C. Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 2000; 405: 180-3.

21. Van Ree JM, Gerrits MAFM, Vanderschuren LJM. Opioids, reward and addiction: an encounter of biology, psychology and medicine. *Pharmacol Rev* 1999; 41: 341-96.

22. Baamonde A, Daugé V, Tuiz-Gayo M, et al. Antidepressant-type effects of endogenous enkephalins protected by systemic RB 101 are mediated by opioid δ and $\delta 1$ dopamine receptor stimulation. *Eur J Pharmacol* 1992; 316: 157-66.

23. Filliol D, Ghozland S, Chluba J, et al. Mice deficient for δ - and μ -opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat Genet* 2000; 25: 195-200.

24. König M, Zimmer AM, Steiner H, et al. Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. *Nature* 1996; 383: 535-8.

25. Bertrand E, Smadja C, Mauborgne A, Roques BP, Daugé V. Social interaction increases the extracellular levels of Met-enkephalin in the nucleus accumbens of control but not of chronic mild stressed rats. *Neurosci Lett* 1997; 80: 17-20.

26. Roques BP, Noble F. Association of enkephalin catabolism inhibitors and CCK-B antagonists. A potential use in the management of pain and opioid addiction. *Neurochem Res* 1996; 21: 1395-409.

27. Solomon RL. The opponent process theory of acquired motivation. *Am Psychol* 1980; 35: 691-712.

28. Piazza PV, Maccari S, Deminière JM, Le Moal M, Mormède P, Simon H. Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2088-92.

29. Sebret A, Crété D, Léna I, Matsui T, Roques BP, Daugé V. Rat hippocampal neurons are critically involved in physiological improvement of memory processes induced by cholecystokinin-B receptor stimulation. *J Neurosci* 1999; 19: 7230-7.

30. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannels RE, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA («ecstasy») on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998; 352: 1433-7.

31. Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodriguez de Fonseca E. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 218-24.

32. Pilla M, Perachon S, Sautel F, et al. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 1999; 400: 371-5.

33. Ruiz-Gayo R, Fournié-Zaluski MC, Roques BP, Maldonado R. Similar decrease in spontaneous morphine abstinence by methadone and RB 101, an inhibitor of enkephalin catabolism. *Br J Pharmacol* 1999; 119: 174-82.

Remerciements

Je suis très reconnaissant à Annick Bouju pour l'excellente et diligente préparation de ce manuscrit, et à Florence Noble pour ses commentaires et suggestions lors de sa rédaction.

Summary

Comparison of drug toxicity: neurobiological mechanisms of drug addiction and therapeutic approaches

In humans as in animals, individual differences in the response to drug of abuse and in the proneness to self-administer these compounds have been observed. Many factors, such as genetics, history of drug use, stress and life events likely contribute to drug-addiction. Gene deletion was largely used in association with inhibitors of neuropeptide inactivating enzyme to investigate the neurochemical basis of drug addiction. The mesolimbic dopamine system has been clearly demonstrated to be critically involved in rewarding effects of all drugs of abuse. Addiction could be a dopamine-dependent associative learning disorder. In contrast to natural rewards, drugs of abuse have nonhabituating effects leading to sensitization of the DA systems and overestimation of the expected drug-induced sensation of pleasure. Numerous results emphasize the important role of endogenous opioids in the mechanism of drug addiction which could be related to the imbalance between stimulation of mu vs delta receptors and/or defects in the equilibrium between rewarding (opioid) and counteracting (CCK, SP...) systems. The identity in the mechanism sustaining the abuse of illicit as well as licit (ex. alcohol) drugs has been taken into account to extend the role of the French organization against drug abuse.

TIRÉS À PART

B.P. Roques.