

UNITÉ NEUROSCIENCES

SMB3



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Département de neurosciences
fondamentales

Unité Neurosciences

*APP 8 – Système méso-limbique et
méso-cortical : Virginie et Paul*

Les fascicules de neurosciences

Par les enseignants et les étudiants de l'unité

Éditeurs

Prof. Jozsef Z. Kiss

Dr. Charles Quairiaux

et les responsables de l'unité Neurosciences

Pr. Alan Carleton

Dr. Logos Curtis

Pr. Nathalie Ginovart

Pr. Denis Jabaudon

Contributeurs

les étudiants du Neuroclub :

Tiago Guedes Almeida

Omar

Ernest

Donia Dellagiovanna

Elisabeth Galantay

Daniel Hemsteg

Romane Laoust

Adrien Kristiansen

Lisa Montero

Léonie Paloméras

Mahaut

Nefeli Stefanidou

Lea Teigeler

Alexandre Ventouras

Arthur Watkins

Ramzi Farchoukh

Paul Murger

Najeeb Ahmed Bhuiyan

Mohamed Abdul Allah El Mezri

Burçe Göksu

Clarisse Alamartine

Keanu Dällenbach

Samy Damès

les tuteurs de l'unité Neurosciences :

Dr. Laurence Bayer

Pr. Camilla Bellone

Dr. Colette Boëx

Pr. Sami El Boustani

Dr. Vanessa Fleury

Dr. Joël Fluss

Dr. Angelica Perez Fornos

Pr. Christian Korff

Dr. Aurélien Lathuillère

Pr. Shahan Momjian

Pr. Christian Lüscher

Dr. Camille Piguet

ÉNONCÉ

Le cas de Virginie

Problème aigu

Depuis 2 ans, Virginie, une adolescente de 15 ans, rencontre régulièrement une bande d'amis pour fumer du cannabis. Leur consommation, initialement ponctuelle, est devenue pluriquotidienne au fil des mois. Après une soirée au cours de laquelle ils ont beaucoup fumé, vous examinez Virginie amenée aux urgences par ses amis suite à une bagarre où elle s'est emportée. Elle présente des ecchymoses au visage et des égratignures sur les poings.

Evolution

Virginie, qui a maintenant 20 ans, est prise en charge pour accident sur la voie publique : alors qu'elle conduisait et tentait de rattraper un véhicule dont le conducteur l'avait irrité, elle a percuté un troisième véhicule. L'accident est sans gravité mais l'équipe de premier secours a remarqué qu'elle présentait une tachycardie, une hypertension artérielle et une mydriase bilatérale.

Lorsque vous la voyez, Virginie vous explique qu'elle a quitté sa famille il y a trois ans et rompu avec ses amis, qui ont poursuivi leurs études. Elle vient de perdre son emploi de coursière à cause de son absentéisme. Elle reconnaît consommer régulièrement de la cocaïne qu'elle a débutée il y a deux ans à doses croissantes. Elle a essayé d'arrêter à plusieurs reprises mais elle n'y arrive pas car elle se sent alors très mal, devient anxieuse et ne parvient plus à trouver le sommeil. Elle a maintenant de grosses difficultés financières ; elle a perdu de grosses sommes d'argent ces derniers mois en jouant au poker en ligne.

Le cas de Paul

Problème aigu

Paul, 21 ans, se présente à votre cabinet accompagné par ses parents ; ces derniers sont désemparés car ils ne reconnaissent plus leur fils. Alors qu'il était bon élève, ses performances scolaires ont baissé ces deux dernières années au point que la poursuite de ses études est compromise. Il est devenu plus solitaire, a cessé de sortir avec ses amis. Même la guitare, dont il était passionné, ne l'intéresse plus.

Depuis quelques semaines, son comportement se dégrade et il est souvent agressif : il les menace régulièrement et les accuse d'être organisés en réseau d'espionnage et d'essayer de décoder ses pensées. Il dit entendre des voix le menaçant. La maman rapporte que son propre frère souffre d'une schizophrénie et redoute que son fils soit atteint de la même maladie.

Evolution 1

Suite à cet entretien et en consultation avec un psychiatre, vous avez prescrit un médicament antipsychotique ("neuroleptique"). Vous le revoyez à plusieurs reprises et quelques mois plus tard, Paul se sent mieux. Les "voix" se sont tues et le sentiment de persécution a disparu. Il n'a par contre toujours pas goût à la guitare.

Evolution2

Bien des années plus tard, Paul, qui a maintenant 55 ans et est toujours sous traitement, consulte car il se plaint de mouvements involontaires bucco-linguaux-faciaux. Il a travaillé quelques années comme employé à la Poste mais est aujourd'hui à l'AI

Objectifs

A propos du cas : dans cet exemple, Virginie souffre d'un trouble addictif et Paul souffre d'une schizophrénie. Bien qu'il s'agisse de deux maladies distinctes, elles impliquent toutes deux une dysfonction dopaminergique. Dans le cas de l'addiction, les circuits impliqués sont relativement bien identifiés (voie méso-limbique), tandis que dans la schizophrénie, ils restent partiellement spéculatifs.

Les étudiants doivent comprendre :

Les termes suivants : délire, drogue addictive, drogue non addictive, drogue hallucinogène, addiction, dépendance, craving, tolérance, sensibilisation, compulsion, sevrage, hallucinations, anhédonie, symptômes positifs, symptômes négatifs.

Système mésocorticolimbique

- les composants et la connectivité du circuit de la récompense
- réviser (cf. APP7) les quatre voies dopaminergiques principales et leur fonction respective (nigro-striée, méso-limbique, méso-corticale, tubéro-infundibulaire).
- le concept d'erreur de prédiction ("reward prediction error") et son rôle dans la motivation et l'apprentissage.
- l'effet de la dopamine libérée par l'aire tegmentale ventrale (ATV) dans le noyau accumbens en tenant compte des récepteurs D1 et D2 (effet neuromodulateur). Faire le parallèle avec l'architecture du système nigrostrié (voir problème 7).

Addiction (Virginie)

- les mécanismes d'action moléculaires des drogues d'abus suivantes : alcool, cocaïne, amphétamine, ecstasy, nicotine, opiacés. Relever le cas du LSD, qui n'est pas addictif.
- notion d'une voie finale commune d'action des drogues addictives sur le système mésolimbique (augmentent les taux de dopamine).
- l'adaptation du système mésolimbique lors d'exposition chronique à de telles drogues.
- la notion de consommation contrôlée vs. consommation compulsive; vulnérabilité individuelle pour cette transition.
- les manifestations et mécanismes impliqués dans un syndrome de sevrage (en particulier aux opiacés).
- le traitement de l'overdose et traitement de substitution.
- la notion d'addictions avec et sans substance.

Schizophrénie (Paul)

- étiologie, mécanisme (en particulier rôle de la dopamine et du glutamate), présentation clinique, circuits potentiellement impliqués (voies méso-limbique et méso-corticale) et traitement.
- relation entre prise de substances addictives et la survenue de psychoses
- mode d'action des antipsychotiques

Table des matières

1. Le système de la récompense.....	6
1.1 Introduction.....	6
1.2 Les circuits de la récompense.....	7
1.2.1 La boucle limbique des ganglions de la base.....	7
1.2.2 Les systèmes dopaminergiques mésencéphaliques	8
1.2.3 Dopamine et récompense : le concept « des erreurs de prédiction ».....	8
2. Abus de drogues et addiction	10
2.1 Dépendance versus addiction	10
2.2 Dépendance : tolérance et sevrage.....	15
2.3 Addiction : une pathologie de l'apprentissage inadapté.....	16
2.3.1 Les drogues non-addictives	18
2.4 Pharmacologie de base des drogues d'abus	19
2.4.1 Drogues excitant les neurones de la dopamine	20
2.4.2 Drogues interférant avec la recapture de la dopamine.....	21
2.4.3 Drogues désinhibant les neurones dopaminergiques	24
2.4.4 Drogues à mécanismes d'action multiples	29
2.4.5 Drogues non addictives	31
2.5 Pharmacologie clinique de la dépendance et de l'addiction.....	32
3. Schizophrénie	37
3.1 Concepts cliniques.....	37
3.2 Épidémiologie.....	37
3.3 Diagnostic – prodromes et symptômes.....	37
3.3.1 Diagnostic.....	37
3.3.2 Schizophrénie	38
3.4 Génétique de la Schizophrénie.....	38
3.5 La Schizophrénie comme maladie neurodéveloppementale	38
3.6 Neurotransmetteurs et Schizophrénie	40
3.7 Relation entre prise de substances addictives et émergences des psychoses.....	40
3.8 Antipsychotiques.....	41
3.8.1 Mécanismes moléculaires	42
3.8.2 Antipsychotiques de première génération.....	43
3.8.3 Antipsychotiques de deuxième génération.....	43

1. Le système de la récompense

1.1 Introduction

Les récompenses sont définies comme les objets ou stimuli que nous cherchons à acquérir en y allouant du temps, de l'énergie ou des efforts. Les récompenses sont cruciales pour l'individu et soutiennent les processus élémentaires tels que boire, manger et se reproduire. Mais la notion de récompense est également importante dans certaines fonctions non alimentaires et non sexuelles, telles que le jeu. Les récompenses engagent des comportements aussi divers que la recherche de nourriture et la négociation sur les marchés boursiers.

La récompense fonctionne autour de 3 composantes fondamentales :

1. La composante **affective**, ou sensation hédonique : c'est le plaisir (liking) provoqué par la récompense, qui sous-entend le renforcement appétitif (ou le déplaisir provoqué par la punition : renforcement aversif).
2. La composante « **motivationnelle** » : c'est la motivation (wanting) pour obtenir une récompense (ou éviter une punition). La récompense a donc un attribut « désir » ou « envie » qui confère une qualité d'« aimant motivationnel » à un stimulus gratifiant.
3. La troisième composante dite « **cognitive** », correspond aux apprentissages généralement réalisés par des processus de renforcement (mise en évidence expérimentalement dans les procédures de conditionnement, voir plus bas). Une récompense génère un apprentissage positif (renforcement positif), induit un comportement d'approche et évoque des émotions positives telles que le plaisir et le désir, alors que les punitions induisent le retrait et un renforcement négatif.

Le **système de récompense** ou de **renforcement** désigne le système neuronal qui traite les récompenses dans leurs différentes modalités ou composantes. Il est indispensable à la survie, car il fournit la motivation nécessaire à la réalisation d'actions ou de comportements adaptés.

1.2 Les circuits de la récompense

1.2.1 La boucle limbique des ganglions de la base

De manière générale, le circuit de récompense est intégré au réseau des ganglions de la base (**la boucle limbique**). Il est un élément central pour le développement et le suivi des comportements motivés. La structure clé de ce réseau est le striatum ventral, en particulier **le noyau accumbens**. Ce noyau reçoit les afférences relatives aux renforcements émotionnels du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal (en particulier du cortex orbitofrontal), de l'amygdale et de l'hippocampe. Les neurones épineux moyens du noyau accumbens projettent sur le pallidum ventral et les neurones dopaminergiques du mésencéphale.

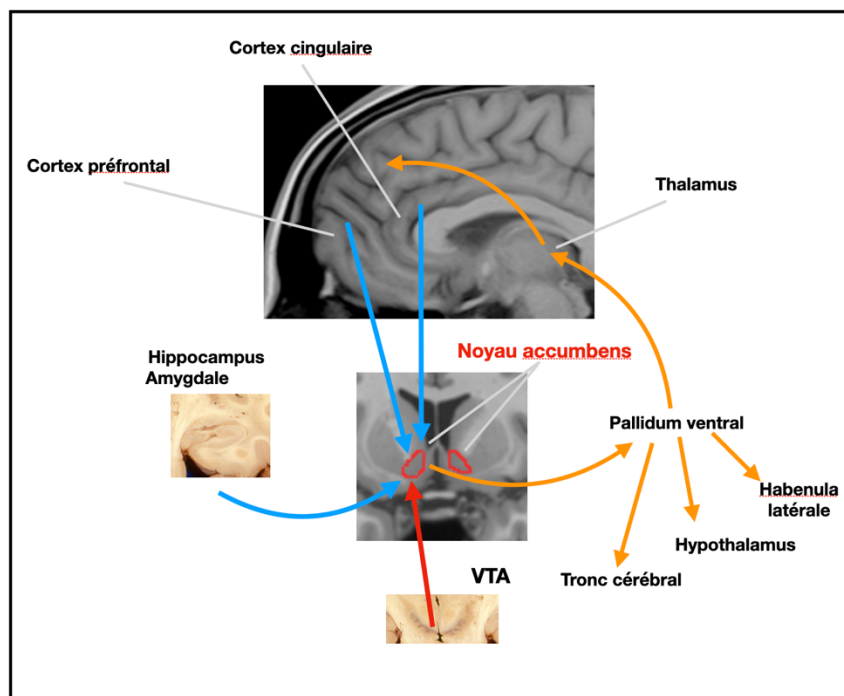


Fig.1 Les principales composantes du circuit de la récompense (boucle limbique des ganglions de la base)

Le pallidum ventral à son tour projette sur le thalamus, le noyau habénulaire latéral et l'hypothalamus, ainsi que des structures du tronc cérébral telles que le noyau pédonculopontin et le noyau du raphé qui sont des éléments clés de la régulation du circuit de récompense.

Les projections dopaminergiques du mésencéphale à destination du noyau accumbens proviennent de l'aire tegmentale ventrale (VTA, pour ventral tegmental area en anglais). Le réseau neuronal complexe formé entre ces

structures assure la médiation des différents aspects du traitement des récompenses

Le noyau accumbens et la VTA jouent un rôle central dans les phénomènes de l'addiction, notamment car les drogues d'abus provoquent une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques et de ses effets dans le noyau accumbens, ce qui influence les effets des afférences de ce noyau relatives au renforcement émotionnel. Nous reviendrons plus bas sur les mécanismes de l'addiction mais on peut déjà noter ici que ce réseau de la boucle limbique est central à la fois dans l'impact pharmacologique des drogues sur le cerveau mais aussi dans l'expression des comportements de recherche pour se procurer la récompense propre aux drogues.

1.2.2 Les systèmes dopaminergiques mésencéphaliques

Dans le cerveau adulte, les systèmes dopaminergiques représentent un groupe hétérogène de cellules localisées dans le mésencéphale et l'hypothalamus (système tubero-infundibulaire, cf. APP7). La connectivité et la fonction des neurones dopaminergiques mésencéphaliques dans le circuit de la récompense sont désormais bien établies. Ce groupe de neurones mésencéphaliques est classiquement divisé en **substance noire pars compacta (SNc)** et **aire tegmentale ventrale (VTA)**.

Les neurones dopaminergiques du mésencéphale projettent massivement vers le striatum : les neurones du SNc vers le striatum dorsal, **voie nigro-striatale**, et les neurones de la VTA vers le striatum ventral, en particulier sur le noyau accumbens, via la voie **méso-limbique**. Dans cette voie méso-limbique, les neurones dopaminergiques de la VTA projettent en plus sur un large éventail de structures limbiques, telles que l'amygdale et l'hippocampe, l'hypothalamus, la substance grise périaqueducule et le noyau du lit de la strie terminale (voir dans figure 2). Dans le système de la récompense, cette voie est fortement impliquée dans des processus de récompense, tels que la saillance incitative (processus cognitif qui motive un comportement), la sensation de plaisir en réponse à un stimulus et le renforcement positif. Elle régule également l'aversion. La voie mésolimbique est aussi impliquée dans les comportements d'abus de drogue et la schizophrénie. Les symptômes positifs dans la schizophrénie sont dus à une hyperactivité de la voie mésolimbique.

En plus des projections sous-corticales, les cellules de la VTA dorsale projettent également dans tout le cortex des primates. Les terminaisons des fibres dopaminergiques sont situées dans les couches superficielles du cortex. Ce système est appelé **la voie mésocorticale**. Les fibres dopaminergiques projettent non seulement dans le cortex frontal mais aussi dans le cortex pariétal, le cortex temporal et, quoique de manière éparse, dans le cortex occipital. Les cellules dopaminergiques individuelles envoient souvent des axones collatéraux à différentes régions corticales. Ainsi, les projections mésocorticales forment un système plus diffus que le système nigro-striatal, qui est topographiquement plus organisé. La voie mésocorticale est impliquée dans les fonctions exécutives (attention, mémoire de travail, contrôle inhibiteur, planification). Les troubles associés à cette voie sont la schizophrénie, l'abus de drogues et le trouble du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH). On pense également que les symptômes négatifs de la schizophrénie sont liés à une hypoactivité dopaminergique mésocorticale.

1.2.3 Dopamine et récompense : le concept « des erreurs de prédiction »

Les circuits du système dopaminergique de la VTA avec ses projections mésolimbique et mésocorticale, en particulier sur le noyau accumbens, constitue un système fortement lié aux processus motivationnels et au renforcement positif. Ce système correspond au « wanting » circuit.

La plupart des motivations sont orientées vers un but – tels que dans la recherche de nourriture ou d'eau – et sont dites « apprises », c'est-à-dire qu'elles sont acquises et/ou modifiées par des processus d'apprentissage. C'est en grande partie grâce au renforcement sélectif que des mouvements et comportements, initialement de nature même aléatoires, pourront devenir dirigés et motivés par des

stimuli appropriés dans l'environnement. Ainsi, la motivation pousse à revenir aux récompenses vécues dans le passé et aux indices qui marquent le chemin vers de telles récompenses.

Des stimuli gratifiants peuvent encourager l'apprentissage à la fois sous forme de conditionnement classique (conditionnement pavlovien) et sous forme de conditionnement opérant (conditionnement instrumental).

Dans le conditionnement classique, on associe deux stimuli : la récompense peut agir comme un stimulus inconditionnel (SI) gratifiant et peut être associée à un stimulus conditionné (SC), neutre par nature. Suite à cette association, le stimulus conditionné pourra susciter à la fois des réponses musculo-squelettiques (sous la forme de simples comportements d'approche et d'évitement) et végétatives.

Exemple : un son (SC) associé avec une boulette de nourriture (SI) fera saliver l'animal quand il sera présenté seul après conditionnement. A l'inverse, on peut associer un son (SC) avec un stimulus aversif (choc électrique, SI), pour provoquer des réactions d'évitement.

Dans le conditionnement opérant, on associe une action, un comportement, avec une réponse. Une récompense peut agir comme un renforçateur en ce sens qu'elle augmente ou soutient les actions qui mènent à celle-ci.

Exemple : apprendre à un animal à presser un levier placé dans sa cage pour obtenir une boulette de nourriture.

Une caractéristique clé de la voie dopaminergique méso-cortico-limbique est sa capacité à renforcer le comportement naturel de récompense et à attribuer une saillance motivationnelle à des stimuli environnementaux autrement neutres.

Comme l'a décrit le neuroscientifique **Wolfran Schultz**, ces deux formes d'apprentissage se basent sur un mécanisme de codage des « **erreurs de prédiction** » dans le système de récompense, c'est-à-dire l'écart entre la prédiction sur une récompense et la récompense obtenue.

C'est principalement en signalant l'erreur de prédiction de la récompense, que la dopamine joue un rôle important dans le système de récompense. La plupart des neurones dopaminergiques du mésencéphale signalent une erreur de prédiction de récompense :

- Les neurones dopaminergiques sont plus activés lorsque la récompense est plus grande que prévu (erreur de prédiction positive)
- Ils restent à l'activité de base (taux basal) pour les récompenses entièrement prédites
- Et ils montrent une activité déprimée lorsque la récompense est plus faible que prévu (erreur de prédiction négative).

La réponse dopaminergique reflète donc une erreur de prédiction de la récompense et peut être décrite par la simple différence entre la récompense obtenue et la récompense prédite.

2. Abus de drogues et addiction

(Cette section est adaptée du chapitre de Christian Lüscher dans *Drugs of Abuse, Basic & Clinical Pharmacology*, Katzung & Trevor, 13th ed.)

Les drogues font l'objet d'abus (c'est-à-dire qu'elles sont utilisées d'une manière qui n'est pas approuvée médicalement) parce qu'elles provoquent de fortes sensations d'euphorie ou altèrent la perception. Cependant, une exposition répétée induit des changements adaptatifs étendus dans le cerveau. En conséquence, la consommation de drogues peut devenir compulsive, ce qui caractérise l'addiction.

2.1 Dépendance versus addiction

Il existe une séparation conceptuelle et mécanistique entre "**dépendance**" et "**addiction**". Le terme plus ancien de "dépendance physique" est désormais simplement désigné sous le terme de « dépendance », tandis que la notion classique de "dépendance psychologique" est appelée « addiction ».

Chaque drogue addictive provoque son propre spectre caractéristique d'effets aigus, mais elles induisent toutes de fortes sensations d'euphorie et de récompense. Avec une exposition répétée, les drogues addictives induisent des changements adaptatifs tels que la *tolérance* (c'est-à-dire l'augmentation de la dose afin de maintenir l'effet). Lorsque la drogue consommée n'est plus disponible, les signes de sevrage deviennent apparents. La combinaison de ces signes, appelée **syndrome de sevrage**, définit la **dépendance**. La dépendance n'est pas toujours un corrélat de l'abus de drogues - elle peut également se produire avec de nombreuses classes de médicaments non psychoactifs, tels que des vasoconstricteurs sympathomimétiques, des bronchodilatateurs ainsi que les vasodilatateurs à base de nitrates organiques. **L'addiction**, quant à elle, consiste en une **consommation compulsive et récurrente** de drogues **en dépit des conséquences négatives**, parfois déclenchée par des états de manque qui surviennent en réponse à des indices contextuels (voir l'encadré : Modèles animaux dans la recherche sur l'addiction). Bien que la dépendance se produise invariablement avec une exposition chronique, seul un petit pourcentage de sujets développe une compulsion, perd le contrôle et devient addict. Par exemple, très peu de patients qui reçoivent des opioïdes comme analgésiques continue à vouloir consommer le médicament après le sevrage. Autre exemple, seule une personne sur six devient addict (l'anglicisme « addict » est maintenant passé dans le langage courant) dans les dix ans qui suivent la première consommation de cocaïne. À l'inverse, chez les personnes addictes, la rechute est très fréquente après un sevrage réussi alors que, par définition, ils ne sont plus dépendants.

LES DROGUES ADDICTIVES AUGMENTENT LE NIVEAU DE DOPAMINE (DA) : RENFORCEMENT

Pour comprendre les changements à long terme induits par les drogues d'abus, il faut identifier leurs cibles moléculaires et cellulaires initiales. Une combinaison d'approches chez l'animal et l'homme, y compris l'imagerie fonctionnelle, a révélé que le système dopaminergique mésolimbique est la cible principale des drogues addictives. La plupart des neurones de projection de la VTA sont des neurones producteurs de dopamine. Lorsque les neurones dopaminergiques de la VTA commencent à tirer en rafales, de grandes quantités de dopamine sont libérées dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal. Les premières études animales associant la stimulation électrique de la VTA à des réponses opérantes (par exemple la pression d'un levier) qui entraînent un fort renforcement ont établi le rôle central du système dopaminergique mésolimbique dans le traitement de la récompense. L'application directe de drogues dans la VTA agit

également comme un puissant renforçateur, et l'administration systémique de drogues d'abus provoque la libération de dopamine. Même l'activation directe des neurones dopaminergiques par des méthodes optogénétiques est suffisante pour entraîner un renforcement et provoquer des changements comportementaux adaptatifs typiquement observés avec des drogues addictives. A l'inverse, l'inhibition des neurones dopaminergiques de la VTA ou l'activation des cellules inhibitrices en amont provoque l'aversion. La classification des neurones dopaminergiques de la VTA en fonction de leur activité en réponse à un stimulus gratifiant ou aversif suggère des groupes distincts. Les neurones dopaminergiques situés dans la partie ventromédiale de la VTA et se projetant dans l'enveloppe dorsomédiale du NAc répondent le plus fortement à une récompense inattendue et sont la cible principale des drogues addictives.

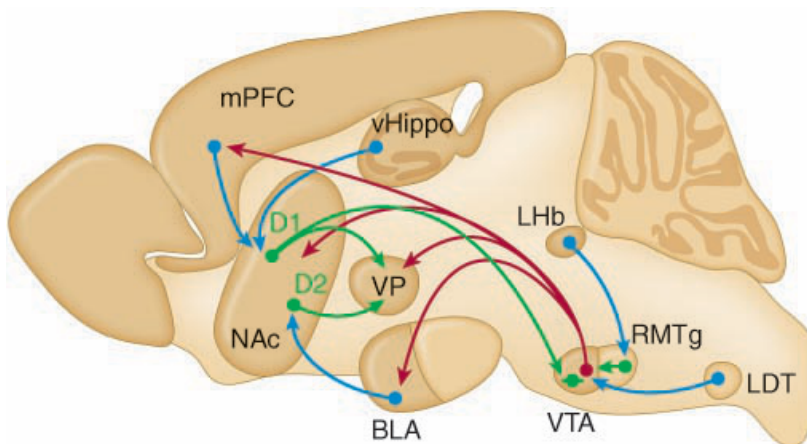


Fig 2. Connexions majeures du circuit de récompense

Diagramme schématisé du cerveau illustrant que les projections de dopamine (rouge) proviennent de la zone tegmentale ventrale (VTA) et ciblent le noyau accumbens (NAc), le cortex préfrontal (mPFC), l'amygdale basolatérale (BLA) et le pallidum ventral (VP). Les neurones du NAc se répartissent en deux classes, l'une exprimant les récepteurs de la dopamine de type 1 (D1) et l'autre exprimant les récepteurs de type 2 (D2). Les deux classes contiennent des neurones de projection GABAergiques (vert) ; les neurones D1R envoient leurs axones à la fois au VP et à la VTA (où ils ciblent principalement les interneurons GABA), tandis que les neurones D2R envoient leurs axones sélectivement au VP. Le NAc est également un site de convergence des projections excitatrices du mPFC, de l'hippocampe ventral (vHippo) et de la BLA. Les neurones dopaminergiques du mésencéphale reçoivent une entrée excitatrice directe (bleu) du tegmenum dorsal latéral (LDT), tandis que les neurones GABA du tegmenum rostromédian (RMTg) à la queue du VTA sont excités par les neurones de l'habenula latérale (LHb), généralement lorsqu'un stimulus aversif se produit. La projection du cortex orbitofrontal (OFC) au striatum dorsal (DS) a été impliquée dans la recherche et la prise compulsives de drogue. Les parties ventrale et dorsale du striatum sont reliées par des connexions réciproques en spirale.

De manière générale, toutes les drogues addictives provoquent des relargages transitoires de dopamine dans le système mésolimbique. La dopamine atteint également un pic en réponse à des récompenses naturelles inattendues et peut donc coder pour la différence entre les récompenses attendues et réelles. Selon une hypothèse très tentante, la dopamine constitue un signal d'apprentissage et les drogues addictives, de par leur puissance pharmacologique, un signal d'apprentissage excessif (voir encadré : L'hypothèse de la dopamine dans l'addiction), qui finit par biaiser les décisions en faveur de la consommation de drogues, même lorsqu'elles sont associées à des conséquences négatives majeures.

Chaque drogue addictive active le système mésolimbique par le biais de sa cible moléculaire spécifique, engageant des mécanismes cellulaires distincts pour augmenter les niveaux de dopamine. La première catégorie de drogues stimule directement les neurones dopaminergiques. C'est le cas de la nicotine, qui se lie aux récepteurs nicotiniques excitateurs exprimés sur le corps cellulaire des neurones dopaminergiques. La deuxième classe interfère avec la recapture de la dopamine (par exemple la cocaïne) ou favorise sa libération non vésiculaire (par exemple les amphétamines). Cela se produit dans le NAc et la VTA elle-même parce que les neurones dopaminergiques expriment également des transporteurs somatodendritiques, qui éliminent normalement la dopamine libérée par les dendrites. Bien que les drogues de cette classe affectent également les transporteurs d'autres monoamines (noradrénaline, sérotonine), l'action sur le transporteur de la dopamine reste centrale dans l'addiction. Ceci est cohérent avec les observations selon lesquelles les antidépresseurs qui bloquent le captage de la sérotonine et de la noradrénaline, mais pas celui de la dopamine, ne conduisent pas à l'addiction même après une utilisation prolongée. Le troisième mécanisme est indirect, les drogues inhibant les neurones libérant le neurotransmetteur Gamma AminoButyric Acid (neurones GABAergiques) qui agissent comme des interneurones inhibiteurs locaux (par exemple les opioïdes et le cannabis ; effet désinhibiteur sur les neurones dopaminergiques). Les trois groupes diffèrent également par les cibles moléculaires auxquelles se lie la drogue. Par exemple, les membres du dernier groupe se lient à des récepteurs couplés aux protéines G_{io} , généralement de la famille G_{io} , qui inhibent les neurones par une hyperpolarisation postsynaptique et une diminution de la probabilité de libération des transmetteurs présynaptiques. En revanche, l'activation directe utilise des récepteurs ionotropes ou des canaux ioniques, et tous les bloqueurs de la recapture interfèrent avec le transporteur de la dopamine (Tableau 1 et Figure 3).

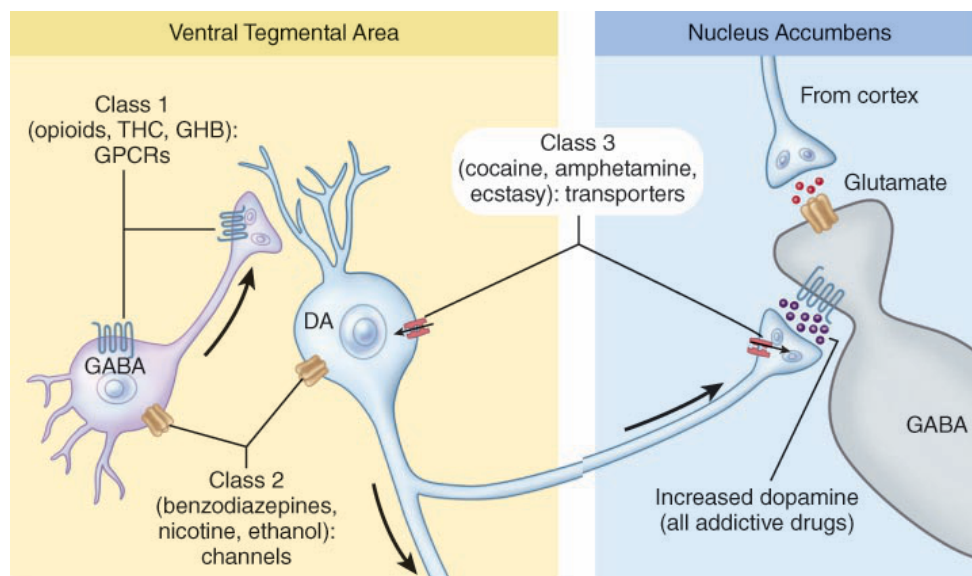


Fig 3. Classification neuropharmacologique des drogues addictives par mécanisme cellulaire engagé (voir texte et tableau 1). DA, dopamine; GABA, acide γ -aminobutyrique ; GHB, acide γ -hydroxybutyrique ; GPCR, récepteurs couplés aux protéines G ; THC, Δ 9-tétrahydrocannabinol.

TABLEAU 1 The mechanistic classification of drugs of abuse.¹

Name	Main Molecular Target	Pharmacology	Effect on Dopamine (DA) Neurons	RR ²
Drugs That Activate G Protein-Coupled Receptors				
Opioids	μ-OR (G _{io})	Agonist	Disinhibition	4
Cannabinoids	CB ₁ R (G _{io})	Agonist	Disinhibition	2
γ-Hydroxybutyric acid (GHB)	GABA _B R (G _{io})	Weak agonist	Disinhibition	?
LSD, mescaline, psilocybin	5-HT _{2A} R (G _q)	Partial agonist	—	1
Drugs That Bind to Ionotropic Receptors and Ion Channels				
Nicotine	nAChR (α4β2)	Agonist	Excitation	4
Alcohol	GABA _A R, 5-HT ₃ R, nAChR, NMDAR, Kir3 channels		Excitation, disinhibition (?)	3
Benzodiazepines	GABA _A R	Positive modulator	Disinhibition	3
Phencyclidine, ketamine	NMDAR	Antagonist	—	1
Drugs That Bind to Transporters of Biogenic Amines				
Cocaine	DAT, SERT, NET	Inhibitor	Blocks DA uptake	5
Amphetamine	DAT, NET, SERT, VMAT	Reverses transport	Blocks DA uptake, synaptic depletion	5
Ecstasy	SERT > DAT, NET	Reverses transport	Blocks DA uptake, synaptic depletion	?

5-HT_xR, serotonin receptor; CB₁R, cannabinoid-1 receptor; DAT, dopamine transporter; GABA, γ-aminobutyric acid; Kir3 channels, G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels; LSD, lysergic acid diethylamide; μ-OR, μ-opioid receptor; nAChR, nicotinic acetylcholine receptor; NET, norepinephrine transporter; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor; R, receptor; SERT, serotonin transporter; VMAT, vesicular monoamine transporter; ? indicates data not available.

¹Drugs fall into one of three categories, targeting either G protein-coupled receptors, ionotropic receptors or ion channels, or biogenic amine transporters.

²RR, relative risk of addiction; 1 = nonaddictive; 5 = highly addictive.



BOX RECHERCHE : Modèles animaux dans la recherche sur l'addiction.

De nombreuses avancées récentes dans la recherche sur l'addiction ont été rendues possibles par l'utilisation de modèles animaux. Comme les drogues sont non seulement gratifiantes mais aussi renforçantes, un animal apprendra un comportement (par exemple appuyer sur un levier) lorsqu'il est associé à l'administration d'une drogue. Dans un tel paradigme d'auto administration, le nombre de fois qu'un animal est prêt à appuyer sur le levier pour obtenir une dose unique reflète la force du renforcement et constitue donc une mesure de la motivation de l'animal. L'observation des signes de sevrage spécifiques aux rongeurs (par exemple les sauts de fuite ou les tremblements de type "wet-dog" après l'arrêt brutal de l'administration chronique de morphine) permet de quantifier la dépendance. Lorsque cet état aversif est évité, un renforcement négatif peut en résulter (c'est-à-dire que l'individu prend la drogue pour éviter le sevrage). Les tests comportementaux de la dépendance chez les rongeurs ne rendent certainement pas compte de la complexité de la pathologie. Cependant, il est possible de modéliser les *composantes essentielles* de la dépendance, en contrôlant par exemple la sensibilisation comportementale et la préférence de lieu conditionné. Dans le premier test, une augmentation de l'activité locomotrice est observée lors d'une exposition intermittente à la drogue et peut refléter une incitation accrue. Dans le second, on teste la préférence d'un environnement particulier associé à l'exposition à la drogue en mesurant le temps qu'un animal passe dans le compartiment où une drogue a été reçue par rapport au compartiment où seule une solution saline a été injectée (préférence de lieu conditionné). Les deux tests ont en commun d'être sensibles aux effets conditionnés par les indices des drogues addictives. Des expositions ultérieures à un environnement sans drogue entraînent l'extinction de la préférence de lieu, qui peut être rétablie avec une faible dose de drogue ou la présentation d'un stimulus conditionné. Ces changements persistants servent de modèle de rechute et ont été liés à la plasticité synaptique de la transmission excitatrice dans l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens et le cortex préfrontal (voir également l'encadré : L'hypothèse de la dopamine dans l'addiction). Des tests plus sophistiqués reposent sur l'auto administration de la drogue, dans lesquels un rat ou une souris doit appuyer sur un levier pour obtenir par exemple une injection de cocaïne. Une fois que l'animal a appris l'association avec un stimulus conditionné (par exemple une lumière ou un son), la simple présentation de cet indice suscite la recherche de drogue. À l'aide d'un appareil muni de deux leviers, on peut démontrer la forte motivation de la recherche de drogue. Dans ce test, l'animal doit appuyer sur le premier levier pendant une durée aléatoire, après quoi seulement le second levier est présenté, ce qui permet alors d'auto-administrer la drogue. L'auto administration prolongée de drogues addictives pendant des semaines, en particulier lorsqu'on utilise des schémas d'accès intermittents, suscite chez certains rongeurs des comportements qui ressemblent davantage à la dépendance humaine. Ces rongeurs "dépendants" sont très fortement motivés pour chercher de la cocaïne. Ils continuent à chercher la drogue même lorsqu'elle n'est plus disponible et s'auto-administrent de la cocaïne malgré des conséquences négatives, telles qu'une punition sous forme de choc électrique au pied. Ce dernier cas est le reflet de la compulsion, qui ne se produit que chez une fraction des animaux, ce qui rappelle l'observation selon laquelle seuls certains consommateurs de drogue deviennent dépendants, alors que beaucoup peuvent maintenir une consommation récréative. Bien qu'il existe peu de preuves de la présence d'animaux dépendants dans la nature, ces résultats suggèrent que la dépendance est une maladie qui ne respecte pas les frontières des espèces une fois que les médicaments sont disponibles

2.2 Dépendance : tolérance et sevrage

En cas d'exposition chronique à des drogues addictives, le cerveau montre des signes d'adaptation. Par exemple, si la morphine est utilisée à de courts intervalles, la dose doit être progressivement augmentée pendant plusieurs jours pour maintenir les effets gratifiants ou analgésiques. Ce phénomène s'appelle la **tolérance**. Il peut devenir un problème grave en raison de l'augmentation des effets secondaires - par exemple la dépression respiratoire - qui ne présentent pas autant de tolérance et peuvent entraîner des décès liés à une surdose.

La tolérance aux opioïdes peut être due à une réduction de la concentration d'un médicament ou à une durée d'action plus courte dans un système cible (tolérance pharmacocinétique). Elle peut également impliquer des modifications de la fonction des récepteurs opioïdes (tolérance pharmacodynamique). De nombreux agonistes des récepteurs opioïdes μ favorisent une phosphorylation robuste des récepteurs qui déclenche le recrutement de la protéine adaptatrice arrestine β , entraînant le découplage des protéines G du récepteur et leur internalisation en quelques minutes. Comme cela diminue la signalisation, il est tentant d'expliquer la tolérance par un tel mécanisme. Cependant, la morphine, qui induit fortement la tolérance, ne recrute pas les arrestins β et ne favorise pas l'internalisation des récepteurs.

À l'inverse, d'autres agonistes qui entraînent l'internalisation des récepteurs de manière très efficace n'induisent qu'une tolérance modeste. Sur la base de ces observations, on a émis l'hypothèse que la désensibilisation et l'internalisation des récepteurs protègent la cellule contre une surstimulation. Dans ce modèle, la morphine, en ne déclenchant pas l'endocytose des récepteurs, stimule de manière disproportionnée les processus adaptatifs qui finissent par provoquer la tolérance. Bien que les processus moléculaires de ces adaptations soient encore à l'étude, ils pourraient être similaires à ceux impliqués dans le sevrage. En effet, ces changements adaptatifs deviennent pleinement apparents dans **l'état de sevrage** c'est dire lorsque l'exposition chronique à la drogue prend fin. Si l'amplitude de cet état varie en fonction des drogues, il est particulièrement fort chez l'homme pour les opioïdes.

Les recherches sur les rongeurs ont révélé des mécanismes neuronaux et moléculaires clés de la dépendance. Notamment, on a observé que l'absence de récepteurs opioïdes μ supprime la dépendance et le renforcement positif. En supprimant ces récepteurs dans les neurones GABA de la VTA, le renforcement positif est perdu, mais la dépendance persiste, indiquant des circuits distincts. Au niveau moléculaire, l'exposition prolongée aux opioïdes entraîne une adaptation des récepteurs qui provoque une surproduction d'AMPc au sevrage, activant des gènes via le facteur de transcription CREB.

L'HYPOTHESE DE LA DOPAMINE DANS L'ADDICTION :

Dans la première version de l'hypothèse décrite dans ce chapitre, la dopamine mésolimbique était considérée comme le corrélat neurochimique du plaisir et de la récompense. Cependant, au cours des dernières décennies, des preuves expérimentales ont conduit à plusieurs révisions. La libération phasique de dopamine peut en fait coder pour *l'erreur de prédiction* de la récompense plutôt que pour la récompense elle-même. Le système mésolimbique scrute en permanence la situation de la récompense : il augmente son activité lorsque la récompense est plus importante que prévu et se tait dans le cas contraire, codant ainsi pour l'erreur de prédiction de la récompense. La libération tonique de dopamine peut à son tour refléter la motivation.

Dans des conditions physiologiques, le signal de dopamine mésolimbique phasique pourrait représenter un

signal d'apprentissage responsable du renforcement d'une adaptation comportementale constructive (par exemple apprendre à appuyer sur un levier pour obtenir de la nourriture). En effet, les animaux qui ne peuvent pas synthétiser la dopamine en raison de l'ablation génétique d'enzymes clés présentent des réflexes non conditionnés et peuvent exécuter un comportement appris précédemment, mais acquièrent difficilement de nouvelles réponses. Les drogues addictives, en augmentant directement la dopamine, généreraient un signal d'apprentissage fort mais inapproprié, détournant ainsi le système de récompense et conduisant à un renforcement pathologique. En conséquence, au fil du temps et à travers plusieurs étapes intermédiaires, le comportement peut devenir compulsif chez certains individus, c'est-à-dire que les décisions sont fortement biaisées en faveur des actions de recherche et de prise de drogues. C'est la caractéristique de l'addiction. Cette hypothèse séduisante a fait et fait encore l'objet de nombreux travaux recherches (pour plus d'informations, voir le chapitre de Christian Lüscher, Katzung & Trevor, 13th ed.).

2.3 Addiction : une pathologie de l'apprentissage inadapté

L'addiction se caractérise par une forte motivation à obtenir et à consommer une drogue malgré les conséquences négatives. Avec le temps, la consommation de drogue devient compulsive. L'addiction est une pathologie récalcitrante, chronique et obstinément récidivante, très difficile à traiter.

Le problème central est que même après un sevrage réussi et des périodes prolongées sans drogue, les personnes souffrant d'addiction ont un risque élevé de rechuter. La rechute est généralement déclenchée par trois conditions : une nouvelle exposition à la drogue addictive, le stress ou encore un contexte qui rappelle une consommation antérieure de drogue. Il semble que lorsqu'il est associé à la consommation de drogue, un stimulus neutre peut subir un changement et motiver ("déclencher") un comportement lié à l'addiction. Ce phénomène pourrait impliquer une plasticité synaptique dans les noyaux cibles de la projection mésolimbique (par exemple, les projections du cortex préfrontal médian et de l'hippocampe ventral vers les neurones du noyau accumbens qui expriment les récepteurs D_1). Plusieurs études récentes suggèrent que le recrutement de circuits dans le striatum dorsal est responsable de la compulsion. Ce recrutement pourrait dépendre de la plasticité synaptique dans le noyau accumbens du striatum ventral (figure 4), où les afférences dopaminergiques mésolimbiques convergent avec les afférences glutamatergiques pour moduler leur fonction. Si la libération de dopamine code pour l'erreur de prédiction de la récompense (voir encadré : L'hypothèse dopaminergique de l'addiction), la stimulation pharmacologique du système dopaminergique mésolimbique générera un signal d'apprentissage exceptionnellenent fort. Contrairement aux récompenses naturelles, **les drogues addictives continuent à augmenter la dopamine même lorsque la récompense est attendue**. Cette neutralisation du signal d'erreur de prédiction peut éventuellement être responsable de l'usurpation des processus de mémoire par les drogues addictives.

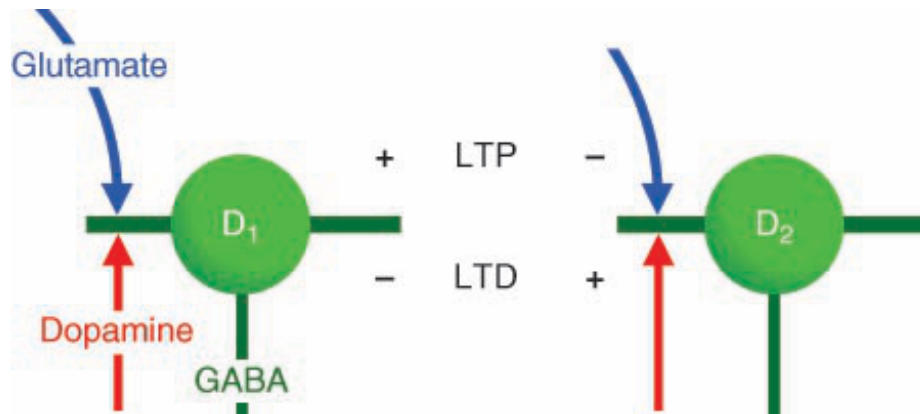


Fig.4 Règles de plasticité synaptique dans le striatum.

La synapse tripartite entre les afférences glutamatergiques, les neurones épineux moyens GABAergiques et les axones ascendants des neurones dopaminergiques de la VTA, peut subir plusieurs formes de plasticité synaptique. Dans les cellules qui expriment le récepteur D1 couplé au Gs, la dopamine favorise l'apparition de la potentialisation à long terme (LTP), tandis que la dépression à long terme (LTD) est inhibée. Inversement, dans les cellules exprimant le récepteur D2, la dopamine, lorsqu'elle est libérée en même temps que le glutamate, provoque la LTD et s'oppose à la LTP. Ces règles s'appliquent lorsque la dopamine est libérée en même temps que le glutamate afférent et peuvent expliquer l'effet prédominant des drogues addictives. (Données de Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ : Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity, Science 2008 Aug 8;321(5890):848-851.)

L'implication des systèmes d'apprentissage et de mémoire dans l'addiction est également suggérée par des études cliniques. Par exemple, le rôle du contexte dans la rechute est étayé par le fait que les soldats qui sont devenus addicts à l'héroïne pendant la guerre du Vietnam ont obtenu de bien meilleurs résultats lorsqu'ils ont été traités après leur retour chez eux, par rapport aux toxicomanes qui sont restés dans l'environnement dans lequel ils avaient consommé la drogue. En d'autres termes, l'état de manque peut réapparaître à la présentation d'indices contextuels (par exemple des personnes, des lieux ou des accessoires liés à la drogue). Les recherches actuelles se concentrent donc sur les effets des drogues sur les formes associatives de la plasticité synaptique, telles que la potentialisation à long terme (LTP), qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire (voir encadré : Plasticité synaptique, altération du fonctionnement des circuits et addiction).

Les troubles non liés à une substance, tels que la pathologie des jeux d'argent ainsi que les achats compulsifs, partagent de nombreuses caractéristiques cliniques de l'addiction. Plusieurs lignes d'arguments suggèrent qu'ils partagent également les mécanismes neurobiologiques sous-jacents. Cette conclusion est étayée par l'observation clinique selon laquelle les patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent devenir des joueurs pathologiques en raison de l'effet indésirable des agonistes de la dopamine. D'autres patients peuvent développer une compulsion pour des activités récréatives, telles que le shopping, l'alimentation compulsive ou l'hypersexualité. Bien que des études à grande échelle ne soient pas encore disponibles, on estime qu'un patient parkinsonien sur sept développe un comportement de type addictif lorsqu'il reçoit des agonistes de la dopamine.



POUR EN SAVOIR PLUS :

Plasticité synaptique, altération du fonctionnement des circuits et addiction

La potentialisation à long terme (LTP) et la dépression à long terme (LTD) sont des formes de plasticité synaptique dépendant de l'expérience qui sont induites par l'activation des récepteurs du glutamate de type *N*-méthyl- D-aspartate (NMDA). Les récepteurs NMDA étant bloqués par le magnésium aux potentiels négatifs, leur activation nécessite la libération concomitante de glutamate (activité présynaptique) sur un neurone récepteur dépolarisé (activité postsynaptique). L'activité corrélée pré- et postsynaptique améliore durablement l'efficacité synaptique et déclenche la formation de nouvelles connexions. À l'inverse, une activité faiblement corrélée (par exemple, des neurones postsynaptiques qui tirent avant la cellule présynaptique) entraîne une LTD. L'associativité étant une composante essentielle, la LTP et la LTD sont devenues les principaux mécanismes candidats sous-tendant l'apprentissage et la mémoire. Ils peuvent être déclenchés au niveau des synapses glutamatergiques du système mésolimbique de récompense et sont modulés par la dopamine. Les récepteurs de la dopamine dictent les règles de la plasticité synaptique. Dans les cellules exprimant D_1R , une poussée de dopamine favorise la LTP des afférences excitatrices mais bloque la LTD. À l'inverse, dans les neurones exprimant D_2R , une libération de dopamine concomitante à la transmission de glutamate entraîne la dépression de cette dernière et inhibe la LTP. Les drogues d'abus interfèrent donc avec la LTP et la LTD aux sites de convergence des projections de dopamine et de glutamate, entraînant une plasticité synaptique provoquée par la drogue. L'exposition à une drogue addictive déclenche donc généralement une potentialisation des afférences excitatrices sur les neurones exprimant D_1R . La dopamine potentialise également l'inhibition médiée par les récepteurs $GABA_A$ des neurones GABA de la VTA et du pallidum ventral (PV), deux cibles principales des neurones épineux moyens du noyau accumbens. En conséquence, l'excitabilité des neurones dopaminergiques est augmentée, les sources de calcium synaptiques sont modifiées et les règles de la LTP ultérieure sont inversées. Dans le noyau accumbens, la plasticité synaptique provoquée par les médicaments apparaît avec un certain retard sur les neurones exprimant les récepteurs D_1 , qui sont ceux qui se projettent en arrière vers la VTA pour contrôler l'activité des neurones GABA ainsi que vers le PV. Les manipulations chez les souris qui empêchent ou inversent la plasticité provoquée par les drogues in vivo ont également des effets sur les changements persistants de la sensibilisation comportementale associée aux drogues ou sur la recherche de drogues induite par les indices, ce qui fournit des preuves plus directes du rôle causal de la plasticité synaptique dans le comportement adapté aux drogues. Le renforcement de la projection du cortex orbitofrontal vers le striatum dorsal peut être un corrélat neural de la compulsion chez les animaux qui auto-stimulent les neurones dopaminergiques de la VTA ou prennent de la drogue même lorsqu'ils sont punis. On assiste à l'émergence d'un modèle de circuit de plasticité synaptique provoquée par la drogue, dans lequel divers symptômes sont causés par des changements dans des projections spécifiques, qui finissent par se combiner en une addiction.

2.3.1 Les drogues non-addictives

Certaines drogues d'abus n'entraînent pas d'addiction. C'est le cas des substances qui modifient la perception sans provoquer de sensations de récompense et d'euphorie, telles que les psychédéliques ainsi que les anesthésiques dissociatifs (tableau 1). Contrairement aux drogues addictives, qui ciblent principalement le système dopaminergique mésolimbique, ces agents ciblent principalement les circuits corticaux et thalamiques. Le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), par exemple, active le récepteur 5-HT_{2A} de la sérotonine dans le cortex préfrontal, ce qui augmente de façon aiguë la transmission glutamatergique sur les neurones pyramidaux pendant toute la durée de la présence de la drogue. Ces afférences excitatrices proviennent principalement du thalamus et transportent des informations sensorielles de modalités variées, ce qui peut constituer un lien avec une perception accrue. La phencyclidine (PCP) et la kétamine produisent une sensation de séparation du corps et de l'esprit (c'est pourquoi on les appelle des anesthésiques dissociatifs) et, à des doses plus élevées, la stupeur et le coma. Le principal mécanisme d'action est une inhibition dépendante des récepteurs du glutamate de type NMDA. De fortes doses de dextrométhorphan, un antitussif en vente libre, peuvent également provoquer un état dissociatif. Cet effet est médié par une action plutôt non sélective sur la recapture de la sérotonine et les récepteurs opioïdes, acétylcholine et NMDA.

Les hallucinogènes et les antagonistes du NMDA, même s'ils ne produiraient pas de dépendance ou d'addiction, peuvent néanmoins avoir des effets à long terme. Des flashbacks de perception altérée peuvent survenir des années après la consommation de LSD. De plus, l'utilisation chronique de PCP peut entraîner une psychose irréversible de type schizophrénique. Notons enfin que la classification des antagonistes du NMDA en tant que drogues non addictives a récemment été remise en question. On pense que le risque de dépendance et d'addiction serait en fait faible, mais pas nul.

2.4 Pharmacologie de base des drogues d'abus

Étant donné que toutes les drogues addictives augmentent les concentrations de dopamine dans les structures cibles des projections mésolimbiques, nous les classons en fonction du mécanisme cellulaire sous-jacent (tableau 1 et figure-2). Le premier groupe comprend la nicotine qui, par l'intermédiaire de son récepteur ionotrope, stimule les neurones dopaminergiques. Le deuxième groupe comprend la cocaïne, les amphétamines et l'ecstasy, qui se lient tous aux transporteurs de monoamines et entraînent une augmentation des niveaux de dopamine, indépendamment de leur effet sur le déclenchement des neurones. Le troisième groupe comprend les opioïdes, les cannabinoïdes, l'acide hydroxybutyrique γ (GHB) et les benzodiazépines, qui exercent leur action par l'intermédiaire des récepteurs couplés aux protéines G_{i/o} ainsi que des récepteurs ionotropes et provoquent une désinhibition des neurones dopaminergiques. L'alcool, qui a plusieurs cibles moléculaires, augmente la dopamine par un mécanisme encore inconnu. Les drogues telles que les psychédéliques n'augmentent pas la dopamine, ne créent pas d'accoutumance et sont classées en fonction de leur cible moléculaire.

2.4.1 Drogues excitant les neurones de la dopamine

LA NICOTINE :

En termes de nombre de personnes touchées, l'addiction à la nicotine dépasse toutes les autres formes d'accoutumance, touchant plus de 50 % de tous les adultes dans certains pays. L'exposition à la nicotine se fait principalement par le tabagisme, qui provoque des maladies associées responsables de nombreux décès évitables. L'utilisation chronique de tabac à mâcher et de tabac à priser crée également une addiction.

La nicotine est un agoniste sélectif du récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) qui est normalement activé par l'acétylcholine. Etant donné que la nicotine améliore les performances cognitives et que la démence d'Alzheimer est associée à une perte de neurones libérant de l'ACh dans le noyau basal de Meynert, on estime que les nAChR jouent un rôle important dans de nombreux processus cognitifs. L'effet gratifiant de la nicotine nécessite l'implication de la VTA, dans laquelle les nAChRs sont exprimés sur les neurones dopaminergiques. Lorsque la nicotine excite les neurones de projection, de la dopamine est libérée dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal, répondant ainsi aux besoins en dopamine des drogues addictives. Les nAChRs contenant les canaux $\alpha 4\beta 2$ dans la VTA sont les nAChRs qui modèrent les effets gratifiants de la nicotine. Cette affirmation est fondée sur l'observation que les souris knockout déficientes pour la sous-unité $\beta 2$ perdent tout intérêt pour l'auto-administration de nicotine, et que chez ces souris, ce comportement peut être restauré par une transfection *in vivo* des sous-unités $\beta 2$ dans les neurones de la VTA. Des preuves électrophysiologiques suggèrent que les nAChRs homomères constitués exclusivement de sous-unités $\alpha 7$ contribuent également aux effets renforçants de la nicotine. Ces récepteurs sont principalement exprimés sur les terminaisons synaptiques des afférences excitatrices se projetant sur les neurones dopaminergiques. Ils contribuent également à la libération de dopamine provoquée par la nicotine et aux modifications à long terme induites par les drogues liées à l'addiction (par exemple la potentialisation synaptique à long terme des entrées excitatrices).

Le sevrage de la nicotine est léger par rapport au sevrage des opioïdes et se traduit par une irritabilité et des problèmes de sommeil. Cependant, la nicotine fait partie des drogues les plus addictives (risque relatif de 4), et les rechutes après une tentative d'arrêt sont très fréquentes.

Traitement :

Les traitements de l'addiction à la nicotine comprennent la nicotine elle-même sous des formes qui sont lentement absorbées, et plusieurs autres médicaments. La nicotine mâchée, inhalée ou administrée par voie transdermique peut remplacer la nicotine contenue dans les cigarettes, ce qui permet de ralentir la pharmacocinétique et d'éliminer les nombreuses complications associées aux substances toxiques présentes dans la fumée du tabac. Récemment, deux agonistes partiels des nAChRs $\alpha 4\beta 2$ ont été caractérisés : la cytisine, un extrait de plante, et son dérivé synthétique, la varénicline. Tous deux agissent en occupant les nAChRs sur les neurones dopaminergiques de la VTA, empêchant ainsi la nicotine d'exercer son action. La varénicline peut altérer la capacité à conduire et a été associée à des idées suicidaires. L'antidépresseur bupropion est approuvé pour le traitement de sevrage de la nicotine. Il est plus efficace lorsqu'il est associé à des thérapies comportementales.

2.4.2 Drogues interférant avec la recapture de la dopamine

COCAÏNE :

La prévalence de l'abus de cocaïne reste un problème majeur de santé publique dans le monde. La cocaïne est très addictive (risque relatif = 5) et sa consommation est associée à un certain nombre de complications. La cocaïne est un alcaloïde présent dans les feuilles de *Erythroxylum coca*, un arbuste originaire des Andes. Depuis plus de 100 ans, elle est extraite et utilisée en médecine clinique, principalement comme anesthésique local et pour dilater les pupilles en ophtalmologie. Sigmund Freud a proposé son utilisation pour traiter la dépression et la dépendance à l'alcool, mais l'addiction a rapidement mis fin à ces idées.

Le chlorhydrate de cocaïne est un sel hydrosoluble qui peut être injecté ou absorbé par toute muqueuse (renflement nasal par exemple). Lorsqu'il est chauffé dans une solution alcaline, il se transforme en base libre, le "crack", qui peut alors être fumé. La cocaïne crack inhalée est rapidement absorbée par les poumons et pénètre rapidement dans le cerveau, produisant un "rush" presque instantané.

Dans le système nerveux périphérique, la cocaïne inhibe les canaux sodiques dépendant du voltage, bloquant ainsi l'initiation et la conduction des potentiels d'action. Ce mécanisme, qui sous-tend son effet en tant qu'anesthésique local, ne semble responsable ni de la récompense aiguë ni des effets addictifs. Dans le système nerveux central, la cocaïne bloque le captage de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine par leurs transporteurs respectifs. Le blocage du transporteur de dopamine (DAT), qui augmente les concentrations de dopamine dans le noyau accumbens, a été impliqué dans les effets stimulants de la cocaïne (Figure 5). En fait, les effets stimulants de la cocaïne sont abolis chez les souris mutantes dont le DAT est insensible à la cocaïne. L'activation du système nerveux sympathique résulte principalement du blocage du transporteur de norépinéphrine (NET) et entraîne une augmentation aiguë de la pression artérielle, une tachycardie et, souvent, des arythmies ventriculaires. Les consommateurs perdent généralement l'appétit, sont hyperactifs et dorment peu. L'exposition à la cocaïne augmente le risque d'hémorragie intracrânienne, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'infarctus du myocarde et de convulsions. Une surdose de cocaïne peut entraîner une hyperthermie, un coma et la mort. Dans les années 1970, lorsque le crack est apparu aux États-Unis, il a été suggéré que cette drogue était particulièrement nocive pour le fœtus chez les femmes enceintes addictes. Le terme "crack-baby" a été utilisé pour décrire un syndrome spécifique du nouveau-né, et les mères ont dû faire face à de lourdes conséquences juridiques. Le suivi des enfants, aujourd'hui adultes, ne confirme pas un handicap des performances cognitives lié à la drogue. De plus, dans cette population, le pourcentage de consommateurs de drogues est comparable à celui des contrôles conformes à l'environnement socio-économique.

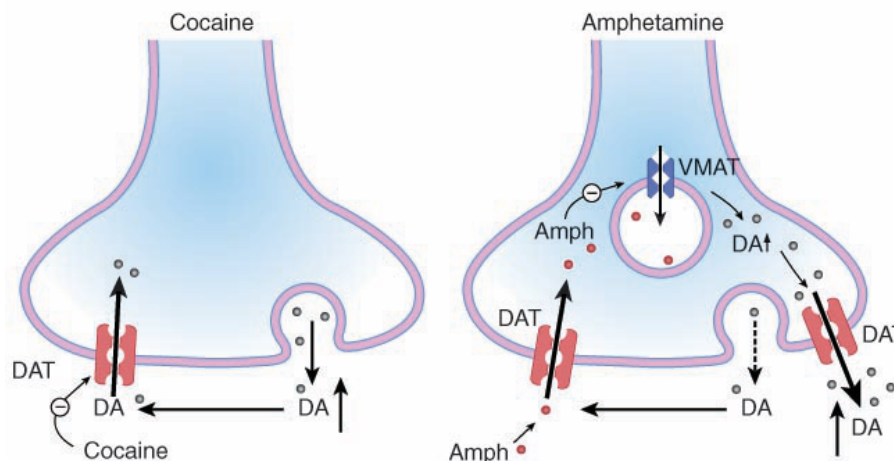


Fig. 5. Mécanisme d'action de la cocaïne et de l'amphétamine sur la terminaison synaptique des neurones dopaminergiques (DA).

Gauche : la cocaïne inhibe le transporteur de la dopamine (DAT), diminuant la clairance de la DA de la fente synaptique et provoquant une augmentation de la concentration de DA extracellulaire.

Droite : l'amphétamine (Amph) étant un substrat du DAT, elle inhibe de manière compétitive le transport de la DA. De plus, une fois dans la cellule, l'amphétamine interfère avec le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT) et entrave le remplissage des vésicules synaptiques. En conséquence, les vésicules sont épuisées et la DA cytoplasmique augmente. Cela conduit à une inversion de la direction du DAT, augmentant fortement la libération non vésiculaire de DA et augmentant encore les concentrations de DA extracellulaire.

Les personnes sensibles peuvent devenir dépendantes et addictives après seulement quelques expositions à la cocaïne. Bien qu'un syndrome de sevrage soit signalé, il n'est pas aussi fort que celui observé avec les opioïdes. Une tolérance peut se développer, mais chez certains utilisateurs, on observe une tolérance inverse, c'est-à-dire qu'ils deviennent sensibilisés à de petites doses de cocaïne. Cette sensibilisation comportementale dépend en partie du contexte. L'état de manque est très fort et souligne le très fort potentiel addictif de la cocaïne. A ce jour, aucun antagoniste spécifique n'est disponible et la prise en charge de l'intoxication reste solidaire. Le développement d'un traitement pharmacologique de l'addiction à la cocaïne est une priorité absolue.

AMPHÉTAMINES :

Les amphétamines constituent un groupe de drogues sympathomimétiques synthétiques à action indirecte qui provoquent la libération d'amines biogènes endogènes, telles que la dopamine et la norépinéphrine. L'amphétamine, la méthamphétamine et leurs nombreux dérivés exercent leurs effets en inversant l'action des transporteurs d'amines biogènes au niveau de la membrane plasmique. Les amphétamines sont des substrats de ces transporteurs et sont absorbées dans la cellule (Figure 5). Une fois dans la cellule, les amphétamines interfèrent avec le transporteur vésiculaire de monoamines (VMAT ; voir Figure 6), vidant les vésicules synaptiques de leur contenu en neurotransmetteurs. En conséquence, les niveaux de dopamine dans le cytoplasme augmentent et deviennent rapidement suffisants pour provoquer la libération dans la synapse par inversion du DAT de la membrane plasmique. La libération vésiculaire normale de dopamine diminue donc (car les vésicules synaptiques contiennent moins de transmetteur), tandis que la libération

non vésiculaire augmente. Des mécanismes similaires s'appliquent à d'autres amines biogènes (sérotonine et norépinéphrine).

Avec le GHB et l'ecstasy, les amphétamines sont souvent appelées "drogues de club" car elles sont de plus en plus populaires dans les clubs. Elles sont souvent produites dans de petits laboratoires clandestins, ce qui rend leur identification chimique précise difficile. Elles se distinguent de l'ecstasy principalement par le contexte de consommation : l'administration par voie intraveineuse et l'addiction "hard-core" sont beaucoup plus fréquentes avec les amphétamines, notamment la méthamphétamine. En général, les amphétamines entraînent une élévation des taux de catécholamines qui augmentent l'excitation et réduisent le sommeil, tandis que les effets sur le système dopaminergique médient l'euphorie mais peuvent aussi provoquer des mouvements anormaux et précipiter des épisodes psychotiques. Les effets sur la transmission de la sérotonine peuvent jouer un rôle dans les fonctions hallucinogènes et anorexigènes ainsi que dans l'hyperthermie souvent provoquée par les amphétamines.

Contrairement à de nombreuses autres drogues consommées, les amphétamines sont neurotoxiques. Le mécanisme exact n'est pas connu, mais la neurotoxicité dépend du récepteur NMDA et affecte principalement les neurones à sérotonine et à dopamine.

Les amphétamines sont généralement prises initialement sous forme de pilules par les toxicomanes, mais elles peuvent aussi être fumées ou injectées. Les gros consommateurs passent souvent rapidement à l'administration par voie intraveineuse. Dans les heures qui suivent l'ingestion orale, les amphétamines augmentent la vigilance et provoquent l'euphorie, l'agitation et la confusion. Un bruxisme (grincement de dents) et des rougeurs cutanées peuvent survenir. Les effets sur la fréquence cardiaque peuvent être minimes avec certains composés (par exemple la méthamphétamine), mais avec l'augmentation de la dose, ces agents entraînent souvent une tachycardie et des dysrythmies. La crise hypertensive et la vasoconstriction peuvent entraîner un accident vasculaire cérébral. La propagation du VIH et de l'hépatite dans les centres-villes a été étroitement associée au partage des aiguilles par les utilisateurs de méthamphétamine par voie intraveineuse.

Avec l'utilisation chronique, une tolérance aux amphétamines peut se développer, conduisant à une escalade des doses. Le sevrage consiste en une dysphorie, une somnolence (dans certains cas, une insomnie) et une irritabilité générale.

ECSTASY (MDMA) :

L'ecstasy est le nom d'une classe de drogues qui comprend une grande variété de dérivés du composé apparenté aux amphétamines, la méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA). La MDMA était à l'origine utilisée dans certaines formes de psychothérapie, mais aucun effet médicalement utile n'a été documenté. Cela n'est sans doute pas surprenant car le principal effet de l'ecstasy semble être de favoriser les sentiments d'intimité et d'empathie sans altérer les capacités intellectuelles. Aujourd'hui, la MDMA et ses nombreux dérivés sont souvent produits en petites quantités dans des laboratoires ad hoc et distribués lors de fêtes ou de "raves", où ils sont pris par voie orale. L'ecstasy est donc le prototype de la drogue de synthèse et, à ce titre, elle est de plus en plus populaire.

Tout comme les amphétamines, la MDMA provoque la libération d'amines biogènes en inversant l'action de leurs transporteurs respectifs. Elle a une affinité préférentielle pour le transporteur de la sérotonine (SERT) et augmente donc plus fortement la concentration extracellulaire de sérotonine. Cette libération est si profonde

qu'il existe une dégradation intracellulaire marquée pendant 24 heures après une dose unique. En cas d'administration répétée, l'appauvrissement en sérotonine peut devenir permanent, ce qui a déclenché un débat sur sa neurotoxicité. Bien que la preuve directe de la neurotoxicité à partir de modèles animaux reste faible, plusieurs études font état de troubles cognitifs à long terme chez les gros consommateurs de MDMA.

En revanche, il existe un large consensus sur le fait que la MDMA a plusieurs effets indésirables *aigus*, en particulier l'hyperthermie qui, associée à la déshydratation (causée par exemple par une sortie en club de toute une nuit), peut être fatale. D'autres complications incluent un syndrome sérotoninergique (changement d'état mental, hyperactivité autonome et anomalies neuromusculaires ; voir le chapitre 16 du Katsung) ainsi que des convulsions. Suite aux avertissements sur les dangers de la MDMA, certains usagers ont tenté de compenser l'hyperthermie en buvant des quantités excessives d'eau, provoquant ainsi une intoxication par l'eau impliquant une hyponatrémie sévère, des convulsions et même la mort.

Le sevrage est marqué par un "décalage" de l'humeur caractérisé par une dépression pouvant durer jusqu'à plusieurs semaines. On a également signalé une augmentation de l'agressivité pendant les périodes d'abstinence chez les utilisateurs chroniques de MDMA.

Dans l'ensemble, les preuves de dommages irréversibles au cerveau, bien qu'elles ne soient pas totalement convaincantes, impliquent que même l'usage récréatif occasionnel de la MDMA ne peut être considéré comme sûr.

2.4.3 Drogues désinhibant les neurones dopaminergiques

OPIOÏDES :

Les opioïdes ont peut-être été la première drogue dont on a abusé dans l'histoire de l'humanité et figurent toujours parmi les plus utilisées à des fins non médicales.

Aspects pharmacologiques et cliniques. Les opioïdes constituent une grande famille d'agonistes endogènes et exogènes au niveau de trois récepteurs couplés aux protéines G : les récepteurs opioïdes μ -, κ - et δ . Bien que ces trois récepteurs se couplent à des protéines G inhibitrices (c'est-à-dire qu'ils inhibent tous l'adénylyl cyclase et activent les canaux K^+), ils ont des effets distincts, parfois même opposés, principalement en raison de leur expression spécifique au type de cellule dans le cerveau. Dans la VTA par exemple, les récepteurs opioïdes μ sont exprimés sélectivement sur les neurones GABA (qu'ils inhibent), alors que les récepteurs opioïdes κ sont exprimés sur les neurones dopaminergiques qu'ils inhibent. Cela pourrait expliquer pourquoi les agonistes opioïdes μ provoquent l'euphorie, alors que les agonistes κ induisent la dysphorie.

Conformément à ces dernières observations, les effets gratifiants de la morphine sont absents chez les souris knock-out dépourvues de récepteurs μ , mais persistent lorsque l'un ou l'autre des autres récepteurs opioïdes est ablaté. Dans la VTA, les opioïdes μ provoquent une inhibition des interneurons inhibiteurs GABAergiques, ce qui entraîne une désinhibition des neurones dopaminergiques, en particulier ceux qui projettent vers l'enveloppe médiane du noyau accumbens.

Les opioïdes μ les plus couramment consommés sont la morphine, l'héroïne (diacétylmorphine, qui est rapidement métabolisée en morphine), la codéine et l'oxycodone. Le fentanyl, un opioïde synthétique très puissant (qui sature en quelques minutes les récepteurs opioïdes à une dose 100 fois inférieure à celle de la morphine), est devenu une drogue largement consommée en raison de sa rapidité d'action et de sa facilité

de distribution. En raison de ses propriétés pharmacocinétiques, elle figure parmi les drogues les plus dangereuses et est responsable de nombreux décès par surdose. La mépéridine (également connue sous le nom de péthidine) est couramment consommée par les professionnels de la santé. Toutes ces drogues induisent une forte tolérance et une dépendance, ce qui augmente le risque de passage à l'accoutumance par renforcement négatif. Les effets de renforcement positif et négatif des opioïdes dépendent tous deux des récepteurs μ . Chez les souris génétiquement modifiées dépourvues de ce récepteur, aucun sevrage n'est observé une fois l'exposition chronique aux opioïdes terminée.

Chez l'homme, le syndrome de sevrage peut être très sévère (sauf pour la codéine) et comprend une dysphorie intense, des nausées ou des vomissements, des douleurs musculaires, un larmoiement, une rhinorrhée, une mydriase, une piloérection, des sueurs, une diarrhée, des bâillements et de la fièvre. Au-delà du syndrome de sevrage, qui ne dure généralement pas plus de quelques jours, certaines personnes qui ont reçu des opioïdes comme analgésiques pour traiter une douleur aiguë développent une accoutumance. Malgré ce fait, l'addiction aux opioïdes est devenue un problème majeur de santé publique dans certains pays, notamment aux États-Unis et au Canada. La raison de cette épidémie a été identifiée comme étant la prescription chronique, imprudente et répandue d'analgésiques tels que l'oxycodone à des patients, qui sont finalement passés à l'héroïne ou à d'autres opioïdes illicites. Le risque relatif d'addiction est de 4 sur 5 sur une échelle de 1 (non-addictif) à 5 (extrêmement addictif).

Traitement :

La naloxone, antagoniste des opioïdes, inverse les effets d'une dose de morphine ou d'héroïne en quelques minutes. Elle peut sauver la vie en cas d'overdose. Elle est généralement administrée par voie IV ou IM, mais aussi sous forme de spray nasal qui peut être appliqué par du personnel non médical. L'administration de naloxone provoque également un syndrome de sevrage aigu (abstinence précipitée) chez une personne dépendante, ce qui limite son utilisation. La demi-vie de la naloxone est plus courte que celle de la morphine (1h vs 2-4h), c'est pourquoi des administrations répétées peuvent être nécessaires.

Dans le traitement de l'addiction aux opiacés, un opioïde à action plus longue (par exemple, la méthadone, la buprénorphine, le sulfate de morphine à libération prolongée) est souvent substitué à l'opioïde à action plus courte et plus stimulant (par exemple l'héroïne). Dans le cadre d'un traitement de substitution, la méthadone est administrée par voie orale une fois par jour, ce qui facilite la prise sous surveillance.

Il est essentiel de réaliser que l'arrêt brutal de l'administration de méthadone précipite également un syndrome de sevrage ; autrement dit, le sujet sous traitement de substitution reste dépendant. La lévométhadone, préparation ne contenant que l'énantiomère actif, présente une cinétique et des effets similaires à ceux de la méthadone, mais génère des effets secondaires moindres, notamment en cas de perturbation de la repolarisation cardiaque (intervalle QT long à l'électrocardiogramme). L'utilisation de la buprénorphine peut être limitée par le syndrome de sevrage observé au début du traitement. Certains pays (par exemple, le Canada, le Danemark, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la Suisse) autorisent la substitution de l'héroïne médicale à l'héroïne de rue. Le suivi d'une cohorte de toxicomanes ayant reçu des injections d'héroïne dans un cadre contrôlé et ayant bénéficié de conseils indique que les toxicomanes sous substitution d'héroïne ont un meilleur état de santé et sont mieux intégrés dans la société. La crise actuelle des opioïdes aux États-Unis est devenue une cause majeure de décès chez les jeunes adultes et plus de 2 millions d'individus souffriraient d'une addiction aux opiacés.

CANNABINOÏDES :

Les cannabinoïdes endogènes qui agissent comme des neurotransmetteurs comprennent l'arachidonyle glycérol 2 (2-AG) et l'anandamide, qui se lient tous deux aux récepteurs CB₁. Ces composés fortement liposolubles sont libérés au niveau de la membrane somatodendritique postsynaptique et se diffusent dans l'espace extracellulaire pour se lier aux récepteurs CB₁ présynaptiques, où ils inhibent la libération de glutamate ou de GABA. En raison de cette signalisation en retour, les endocannabinoïdes sont appelés messagers rétrogrades. Dans l'hippocampe, la libération d'endocannabinoïdes par les neurones pyramidaux affecte sélectivement la transmission inhibitrice et peut contribuer à l'induction de la plasticité synaptique pendant l'apprentissage et la formation de la mémoire.

Les cannabinoïdes exogènes, présents par exemple dans la marijuana qui, lorsqu'elle est fumée, contient des milliers de composés chimiques organiques et inorganiques, exercent leurs effets pharmacologiques par le biais de substances actives, dont le Δ^9 -**tetra-hydrocannabinol (THC)**, une puissante substance psychoactive. À l'instar des opioïdes, le THC provoque une désinhibition des neurones dopaminergiques, principalement par inhibition présynaptique des neurones GABA dans la VTA. La demi-vie du THC est d'environ 4 heures. L'apparition des effets du THC après avoir fumé de la marijuana se produit en quelques minutes et atteint un maximum après 1 à 2 heures. Les effets les plus importants sont l'euphorie et la relaxation. Les usagers rapportent également des sentiments de bien-être, de grandeur et une perception altérée du temps qui passe. Des modifications de la perception (par exemple des distorsions visuelles) dépendamment de la dose, de la somnolence, une coordination altérée ainsi que des troubles de la mémoire peuvent survenir. Les cannabinoïdes peuvent également créer un état dysphorique et, dans de rares cas, après l'utilisation de doses très élevées, par exemple dans le haschisch, entraîner des hallucinations visuelles, une dépersonnalisation et des épisodes psychotiques francs. D'autres effets du THC, comme l'augmentation de l'appétit, l'atténuation des nausées, la diminution de la pression intraoculaire et le soulagement de la douleur chronique, ont conduit à l'utilisation des cannabinoïdes en thérapeutique médicale. La justification de l'utilisation médicinale de la marijuana a été examinée en détail il y a plus de 20 ans. Aujourd'hui, l'usage médical de la marijuana botanique a été légalisé dans 25 États et dans le district de Columbia. Néanmoins, cette question reste controversée, principalement en raison de la crainte que les cannabinoïdes ne servent de passerelle vers la consommation de drogues "dures" ou ne provoquent la schizophrénie chez les personnes prédisposées.

L'exposition chronique à la marijuana entraîne une dépendance, révélée par un syndrome de sevrage distinctif mais léger et de courte durée qui inclut de la nervosité, une irritabilité, une légère agitation, des insomnies, des nausées ainsi que des crampes. Le risque addictif relatif est de 2.

Le dronabinol, analogue synthétique du THC Δ^9 , est un agoniste cannabinoïde approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, actuellement commercialisé aux États-Unis et dans certains pays européens. Le nabilone, un analogue commercial plus ancien du THC Δ^9 , a récemment été réintroduit aux États-Unis pour traiter les vomissements induits par la chimiothérapie. Le cannabidiol (CBD) est un ingrédient actif de la marijuana, avec un faible risque de dépendance, qui est légal dans tous les États et dans la plupart des pays occidentaux. Il peut être bénéfique pour certaines formes d'épilepsie, d'anxiété,

d'insomnie et de douleurs chroniques. Les principaux effets secondaires sont des nausées, de la fatigue et une augmentation de l'anémie (en particulier chez les patients sous anticoagulants). Le CBD est un agoniste de faible affinité pour les récepteurs CB1/CB2, mais il se lie également à d'autres **GPCR** (orphelins) et peut affecter la signalisation de la sérotonine ainsi que des opioïdes. Le nabiximols (dont le nom commercial est Sativex) est un médicament botanique obtenu par une extraction standard. Ses principes actifs sont le THC Δ^9 et le CBD. Initialement commercialisé uniquement au Royaume-Uni, il est désormais largement disponible pour traiter les symptômes de la sclérose en plaques. Aux États-Unis, le nabiximols est en phase III de test pour les douleurs cancéreuses. Le système cannabinoïde apparaîtra probablement comme une cible médicamenteuse essentielle à l'avenir en raison de son implication apparente dans plusieurs effets thérapeutiquement souhaitables.

ACIDE GAMMA-HYDROXYBUTYRIQUE :

L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB, ou oxybate de sodium pour sa forme saline) est produit lors du métabolisme du GABA, mais la fonction de cet agent endogène est actuellement inconnue. La pharmacologie du GHB est complexe car il existe deux sites de liaison distincts. La protéine qui contient un site de liaison de haute affinité (1 μ M) pour le GHB a été clonée, mais son implication dans les effets cellulaires du GHB à des concentrations pharmacologiques reste incertaine. Le site de liaison de faible affinité (1 mM) a été identifié comme étant le récepteur GABA_B. Chez les souris dépourvues de récepteurs GABA_B, même des doses très élevées de GHB n'ont aucun effet, ce qui suggère que les récepteurs GABA_B sont les seuls médiateurs de l'action pharmacologique du GHB.

Le GHB a été synthétisé pour la première fois en 1960 en France et introduit comme anesthésique général. En raison de sa marge de sécurité étroite et de son potentiel d'accoutumance, il n'est pas disponible aux États-Unis. L'oxybate de sodium (sel de sodium du GHB) peut toutefois être prescrit pour traiter la narcolepsie ou encore pour diminuer la somnolence diurne et les épisodes de cataplexie par un mécanisme non lié au système de récompense. Avant de provoquer la sédation et le coma, le GHB provoque une euphorie, une amélioration des perceptions sensorielles, un sentiment de proximité sociale et une amnésie. Ces propriétés en ont fait une "drogue de club" répandue qui porte des noms utilisés par la population tels que "ecstasy liquide", "lésions corporelles graves" ou "drogue du viol". Comme ce dernier nom le suggère, le GHB a été utilisé dans les viols car il est inodore et peut être facilement dissous dans les boissons. Il est rapidement absorbé après l'ingestion et atteint une concentration plasmatique maximale 20 à 30 minutes après l'ingestion d'une dose de 10 à 20 mg/kg. La demi-vie d'élimination est d'environ 30 minutes et laisse le receveur amnésique pour les événements survenus pendant la durée d'action du médicament.

Bien que les récepteurs GABA_B soient exprimés sur tous les neurones de la VTA, les neurones GABA sont beaucoup plus sensibles au GHB que les neurones dopaminergiques (Figure 4). Ceci est reflété par les EC₅₀s, qui diffèrent d'environ un ordre de grandeur, en raison de la différence d'efficacité de couplage du récepteur GABA_B et des canaux potassiques responsables de l'hyperpolarisation. Le GHB étant un agoniste faible, seuls les neurones GABA sont inhibés aux concentrations généralement obtenues lors d'une utilisation récréative. Cette caractéristique pourrait être à l'origine des effets renforçateurs du GHB et de l'accoutumance à cette drogue. Cependant, à des doses plus élevées, le GHB hyperpolarise également les neurones dopaminergiques et finit par inhiber complètement la libération de dopamine. Une telle inhibition

de la VTA peut à son tour empêcher son activation par d'autres drogues addictives et expliquer pourquoi le GHB pourrait avoir une certaine utilité en tant que composé "anti-craving", notamment dans le traitement de l'alcoolisme.

BENZODIAZÉPINES :

Les benzodiazépines sont couramment prescrites comme anxiolytiques et médicaments pour le sommeil. Elles présentent un risque certain d'abus, qui doit être mis en balance avec leurs effets bénéfiques. Certaines personnes abusent des benzodiazépines pour leurs effets euphorisants, mais le plus souvent, l'abus se produit en concomitance avec d'autres drogues, par exemple pour atténuer l'anxiété pendant le sevrage des opioïdes.

La dépendance aux benzodiazépines est très courante et on passe probablement souvent à côté d'un diagnostic d'accoutumance. Le sevrage des benzodiazépines se produit dans les jours qui suivent l'arrêt du médicament et varie en fonction de la demi-vie d'élimination. Les symptômes incluent de l'irritabilité, des insomnies, la phonophobie et la photophobie, la dépression, des crampes musculaires et même des convulsions. En général, ces symptômes s'atténuent en une à deux semaines.

Les benzodiazépines sont des modulateurs positifs du récepteur GABA_A, augmentant à la fois la conductance du canal unique et la probabilité d'ouverture du canal. Les récepteurs GABA_A sont des structures pentamériques composées des sous-unités α , β , et γ (voir chapitre 22 du Katzung). Les récepteurs GABA des neurones dopaminergiques de la VTA sont dépourvus de la sous-unité $\alpha 1$, une isoforme qui est présente dans les neurones GABA voisins (c'est-à-dire les interneurones). En raison de cette différence, les courants synaptiques unitaires des interneurones sont plus importants que ceux des neurones dopaminergiques et, lorsque cette différence est amplifiée par les benzodiazépines, les interneurones deviennent silencieux. Le GABA n'est plus libéré et les benzodiazépines perdent leur effet sur les neurones dopaminergiques, ce qui entraîne finalement une désinhibition des neurones dopaminergiques. Les effets gratifiants des benzodiazépines sont donc médiés par les récepteurs GABA_A contenant la sous-unité $\alpha 1$ exprimés sur les neurones de la VTA. Les récepteurs contenant les sous-unités $\alpha 5$ semblent être nécessaires pour la tolérance aux effets sédatifs des benzodiazépines, et des études chez l'homme établissent un lien entre les récepteurs contenant $\alpha 2\beta 3$ et la dépendance à l'alcool (le récepteur GABA_A est également une cible de l'alcool ; voir le texte suivant). Dans l'ensemble, on voit se dessiner une image liant les récepteurs GABA_A contenant l'isoforme de la sous-unité $\alpha 1$ à leur responsabilité en matière de dépendance. Par extension, les composés épargnant la sous-unité $\alpha 1$, qui restent pour l'instant expérimentaux et ne sont pas approuvés pour un usage humain, pourraient à terme être préférés pour traiter les troubles anxieux en raison de leur risque réduit de dépendance induite.

Les barbituriques, qui ont précédé les benzodiazépines en tant que sédatifs hypnotiques les plus couramment consommés (après l'éthanol), sont aujourd'hui rarement prescrits aux patients ambulatoires et constituent donc un problème de prescription moins fréquent que par le passé. La vente de barbituriques dans la rue se poursuit cependant. La prise en charge du sevrage et de la dépendance aux barbituriques est similaire à celle des benzodiazépines.

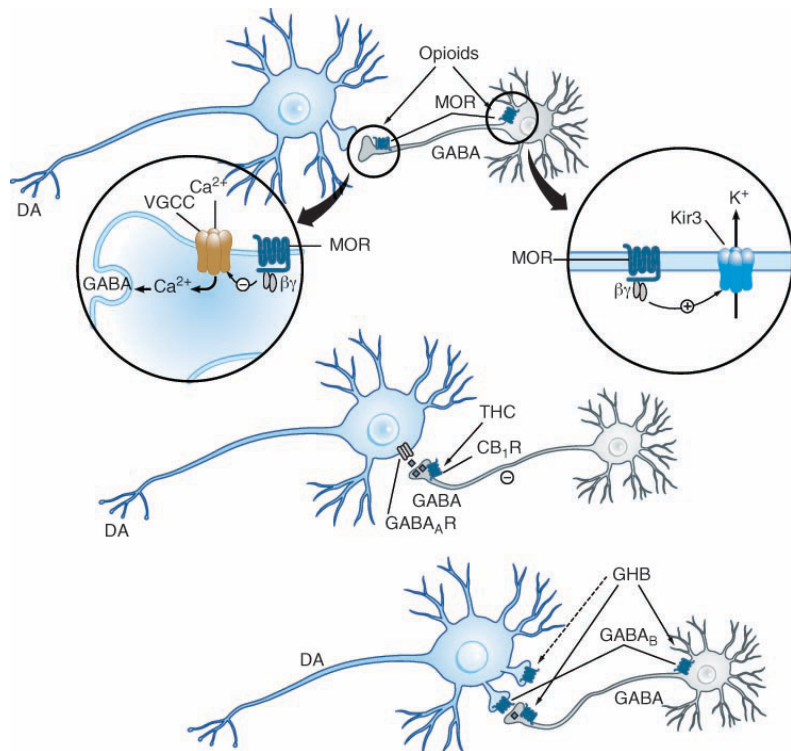


Fig. 6 Désinhibition des neurones dopaminergiques (DA) dans la zone tegmentale ventrale (VTA) par des médicaments qui agissent via des récepteurs couplés au G α .

En haut : les opioïdes ciblent les récepteurs μ -opioïdes (MOR) qui, dans la VTA, sont situés exclusivement sur les neurones de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Les MOR sont exprimés sur le terminal présynaptique de ces cellules et le compartiment somatodendritique des cellules postsynaptiques. Chaque compartiment a des effecteurs distincts (inserts). L'inhibition médiée par la protéine G α des canaux calciques voltage-dépendants (VGCC) est le principal mécanisme de la terminaison présynaptique. Inversement, dans les dendrites, les MOR activent les canaux K. Ensemble, les mécanismes pré- et post-synaptiques réduisent la libération du transmetteur et suppriment

l'activité, supprimant finalement l'inhibition par les neurones GABA.

Au milieu : le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et d'autres cannabinoïdes agissent principalement par inhibition présynaptique.

En bas : l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) cible les récepteurs GABAB, situés sur les deux types de cellules. Cependant, les neurones GABA sont plus sensibles au GHB que les neurones DA, ce qui entraîne une désinhibition à des concentrations généralement obtenues lors d'un usage récréatif. CB1R, récepteurs cannabinoïdes

2.4.4 Drogues à mécanismes d'action multiples

ALCOOL :

L'alcool (éthanol) est régulièrement consommé par la majorité de la population dans de nombreux pays occidentaux. Bien que seule une minorité devienne dépendante et toxicomane, l'abus constitue un grave problème de santé publique en raison des coûts sociaux et des nombreuses maladies associées à l'alcoolisme.

Pharmacologie :

La pharmacologie de l'alcool est complexe et aucun récepteur unique n'est à l'origine de tous ses effets. Au contraire, l'alcool modifie la fonction de plusieurs récepteurs et fonctions cellulaires, notamment les récepteurs GABA $_A$, les canaux Kir3/GIRK, le recaptage de l'adénosine (par le transporteur de nucléosides

équilibrant, ENT1), le récepteur de la glycine, le récepteur NMDA et le récepteur 5-HT₃. Ce sont tous, à l'exception de ENT1, des récepteurs ionotropes ou des canaux ioniques. On ne sait pas exactement laquelle de ces cibles est responsable de l'augmentation de la libération de dopamine par le système mésolimbique de récompense. L'inhibition de ENT1 n'est probablement pas responsable des effets de récompense (les souris knockout ENT1 boivent plus que les témoins) mais semble être impliquée dans la dépendance à l'alcool par une accumulation d'adénosine, une stimulation des récepteurs A₂ de l'adénosine et une augmentation de la signalisation CREB qui s'ensuit.

La dépendance apparaît 6 à 12 heures après l'arrêt d'une consommation excessive d'alcool sous la forme d'un syndrome de sevrage pouvant inclure des tremblements (principalement des mains), des nausées et des vomissements, une transpiration excessive, une agitation et une anxiété. Chez certaines personnes, ce syndrome est suivi d'hallucinations visuelles, tactiles et auditives 12 à 24 heures après l'arrêt de la consommation. Des crises généralisées peuvent se manifester après 24-48 heures. Enfin, 48 à 72 heures après l'arrêt de l'alcool, un délire de sevrage (delirium tremens) peut se manifester, au cours duquel la personne a des hallucinations, est désorientée et présente des signes d'instabilité autonome. Le delirium tremens est associé à une mortalité de 5 à 15 %.

Traitement :

Le traitement du sevrage de l'éthanol est un traitement de soutien qui repose sur les benzodiazépines en prenant soin d'utiliser des composés comme l'oxazépam et le lorazépam, qui ne sont pas aussi dépendants du métabolisme oxydatif hépatique que la plupart des autres benzodiazépines. Chez les patients pour lesquels la surveillance n'est pas fiable et la fonction hépatique est adéquate, une benzodiazépine à action prolongée, tel que le chlordiazépoxide, est préférable.

Comme dans le traitement de tous les problèmes chroniques d'abus de drogues, on compte beaucoup sur les approches psychosociales de l'alcoolisme. Ceci est peut-être encore plus important pour le patient alcoolique en raison de l'omniprésence de l'alcool dans de nombreux contextes sociaux.

Le traitement pharmacologique de la dépendance à l'alcool est limité, bien que plusieurs composés ayant des objectifs différents aient été utilisés.

INHALANTS :

L'abus de substances inhalées est défini comme une exposition récréative à des vapeurs chimiques, telles que les nitrites, les cétones et les hydrocarbures aliphatiques et aromatiques. Ces substances sont présentes dans une variété de produits ménagers et industriels qui sont inhalés par "sniffing", "huffing" ou "bagging". Le "sniffing" désigne l'inhalation à partir d'un récipient ouvert, le "huffing" correspond au trempage d'un tissu dans la substance volatile avant l'inhalation et le "bagging" à l'inspiration et l'expiration d'un sac en papier ou en plastique rempli de fumées. Il est fréquent que les novices commencent par renifler et passent ensuite à l'inhalation et à l'aspiration au fur et à mesure que l'addiction se développe. L'abus de substances inhalées est particulièrement répandu chez les enfants et les jeunes adultes. Le mécanisme d'action exact de la plupart des substances volatiles reste inconnu.

2.4.5 Drogues non addictives

LSD, Mescaline et Psilocybine :

Le LSD, la mescaline et la psilocybine sont communément appelés psychédéliques en raison de leur capacité à modifier la conscience, de sorte que l'on perçoit des stimuli qui ne sont pas présents. Ils induisent, souvent de manière imprévisible, des symptômes perceptifs, notamment une distorsion des formes et des couleurs. Les manifestations de type psychose (dépersonnalisation, hallucinations, distorsion de la perception du temps) ont conduit certains à classer ces drogues parmi les psychotomimétiques. Ils produisent également des symptômes somatiques (vertiges, nausées, paresthésies et vision floue). Certains usagers ont rapporté une reviviscence intense des effets perceptifs (flashbacks) jusqu'à plusieurs années après la dernière exposition à la drogue.

Les psychédéliques diffèrent de la plupart des autres drogues décrites dans ce chapitre en ce qu'ils n'induisent ni dépendance ni addiction. Toutefois, une exposition répétée entraîne une tolérance rapide (également appelée tachyphylaxie). Les animaux ne s'auto-administrent pas les hallucinogènes, ce qui suggère qu'ils ne sont pas gratifiants pour eux. D'autres études montrent que ces drogues ne stimulent pas non plus la libération de dopamine, ce qui renforce l'idée que seules les drogues qui activent le système dopaminergique mésolimbique génèrent une accoutumance. Au contraire, les hallucinogènes augmentent la libération de glutamate dans le cortex, probablement en renforçant l'entrée afférente excitatrice via les récepteurs présynaptiques de la sérotonine (par exemple 5-HT_{2A,B}) du thalamus. La résolution de la structure 3D d'un récepteur 5-HT_{2B} lié au LSD révèle un mode de fixation inhabituel, expliquant la cinétique lente de la molécule.

Le LSD est un alcaloïde de l'ergot. Après la synthèse, on asperge le liquide sur du papier buvard ou des morceaux de sucre et on le laisse sécher. Lorsque le LSD est absorbé, les effets psychoactifs apparaissent généralement après 30 minutes et durent de 6 à 12 heures. Pendant cette période, les sujets ont une capacité réduite à porter des jugements rationnels et à comprendre les dangers courants, ce qui les expose à des risques d'accidents et de dommages corporels.

Chez les adultes, une dose typique est de 20-30 mcg. Le LSD n'est pas considéré comme neurotoxique, mais comme la plupart des alcaloïdes de l'ergot, il peut entraîner de fortes contractions de l'utérus qui peuvent provoquer un avortement.

La principale cible moléculaire du LSD et des autres hallucinogènes est le récepteur 5-HT_{2A}. Ce récepteur se couple à des protéines G de type G_q et génère de l'inositol trisphosphate (IP₃), ce qui entraîne une libération de calcium intracellulaire. Bien que les hallucinogènes, et le LSD en particulier, aient été proposés pour plusieurs indications thérapeutiques, l'efficacité reste difficile à prouver dans l'attente des résultats des études cliniques en cours (souvent menées en Suisse pour des raisons historiques) pour les céphalées à fragmentation, la dépression ainsi que les troubles de l'alcoolisme.

Kétamine et Phencyclidine (PCP)

La kétamine et le PCP ont été mis au point comme anesthésiques généraux, mais seule la kétamine est encore utilisée pour cette application, et plus récemment comme antidépresseur (voir chapitre 30 du *Katzung*). Ces deux drogues, ainsi que d'autres, sont maintenant classées comme "drogues de club" et

vendues sous des noms tels que "angel dust", "Hog" et "Special K". Elles doivent leurs effets à leur antagonisme non compétitif, dépendant de l'usage, du récepteur NMDA. Les effets de ces substances sont devenus apparents lorsque des patients subissant une intervention chirurgicale ont signalé des rêves violents et des hallucinations désagréables après l'anesthésie. La kétamine et le PCP sont des poudres cristallines blanches dans leur forme pure mais, dans la rue, elles sont également vendues sous forme de liquides, de capsules ou de pilules qui peuvent être reniflés, ingérés, injectés ou fumés. Les effets psychédéliques durent environ une heure et comprennent également une augmentation de la pression sanguine, des troubles de la mémoire et des altérations visuelles. À fortes doses, des expériences désagréables de sortie du corps et de mort imminente ont été signalées. Bien que la kétamine et le PCP n'entraînent pas de dépendance ni d'addiction (risque relatif = 1), l'exposition chronique, en particulier au PCP, peut entraîner une psychose de longue durée ressemblant étroitement à la schizophrénie, qui peut persister après l'exposition à la drogue. De manière surprenante, l'administration intraveineuse de kétamine peut éliminer les épisodes de dépression en quelques heures (voir chapitre 30 du Katzung), ce qui contraste fortement avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et d'autres antidépresseurs, qui mettent généralement des semaines à agir.

Le mécanisme antidépresseur impliquerait l'antagonisme des récepteurs NMDA. Une autre explication pourrait impliquer l'hydroxynorkétamine, un métabolite de la kétamine, qui cible les récepteurs AMPA pour exercer l'effet antidépresseur. Des résultats récents suggèrent que la kétamine atténue l'activité en rafale dépendante des récepteurs NMDA des neurones de l'habenula latérale, ce qui entraîne une désinhibition de l'aire tegmentale ventrale. D'autres travaux impliquent un circuit désinhibiteur dans le cortex cinglé antérieur. Bien qu'une préparation de kétamine (par exemple l'esketamine, l'énantiomère S introduite en Allemagne en 1997 comme anesthésique) ait reçu l'approbation de la FDA pour traiter la dépression chez les adultes, une limitation pourrait être la nature transitoire de l'effet, qui disparaît en quelques jours même en cas d'administration répétée.

2.5 Pharmacologie clinique de la dépendance et de l'addiction

Aucun traitement pharmacologique unique (même associé à des interventions comportementales) ne permet d'éliminer efficacement l'accoutumance. Cela ne veut pas dire que l'accoutumance est irréversible. Les interventions pharmacologiques peuvent en fait être utiles à tous les stades de la maladie. Cela est particulièrement vrai dans le cas d'une surdose importante où l'inversion de l'action du médicament peut être une mesure qui sauve la vie. Cependant, les antagonistes approuvés par la FDA ne sont disponibles que pour les opioïdes et les benzodiazépines.

Les interventions pharmacologiques peuvent également atténuer le syndrome de sevrage, en particulier après une exposition aux opioïdes. En partant du principe que le sevrage reflète, au moins en partie, l'hyperactivité des systèmes adrénergiques centraux, la clonidine, agoniste des adréno-récepteurs α_2 (également utilisée comme médicament antihypertenseur à action centrale) a été utilisée avec un certain succès pour atténuer le sevrage. Aujourd'hui, la plupart des cliniciens préfèrent gérer le sevrage des opioïdes en réduisant très lentement l'administration des opioïdes à longue durée d'action.

Un autre traitement largement accepté est la substitution d'un agoniste légalement disponible qui agit sur le

même récepteur que la drogue consommée. Cette approche a été approuvée pour les opioïdes et la nicotine. Par exemple, les héroïnomanes peuvent recevoir de la méthadone pour remplacer l'héroïne ; les fumeurs peuvent recevoir de la nicotine en continu via un système de patchs transdermiques pour remplacer la cigarette. En général, une substance à action rapide est remplacée par une substance qui agit ou est absorbée plus lentement. Certains traitements de substitution font appel à un agoniste partiel (par exemple la buprénorphine), qui peut toutefois déclencher un sevrage. Les traitements de substitution sont largement justifiés par les avantages que représentent la réduction des risques sanitaires associés, la diminution de la criminalité liée à la drogue et une meilleure intégration sociale. Bien que la dépendance persiste, l'objectif est, avec le soutien d'interventions comportementales, de motiver les consommateurs de drogues à réduire progressivement la dose et à devenir abstinents.

Le plus grand défi est le traitement de l'addiction elle-même. Plusieurs approches ont été proposées mais toutes restent expérimentales. L'une d'entre elles consiste à réduire pharmacologiquement l'état de manque.

La naltrexone, antagoniste des récepteurs opioïdes μ et agoniste partiel, est approuvée par la FDA pour cette indication dans la dépendance aux opioïdes et à l'alcool. Son effet est modeste et pourrait impliquer une modulation des systèmes opioïdes endogènes.

Des essais cliniques sont actuellement menés avec un certain nombre de médicaments, dont le baclofène, agoniste des récepteurs GABA_B à haute affinité, et les premiers résultats ont montré une réduction significative de l'état de manque. Cet effet pourrait être médié par l'inhibition des neurones dopaminergiques de la VTA, ce qui est possible aux concentrations de baclofène obtenues par administration orale en raison de sa très grande affinité pour le récepteur GABA_B.

Le rimonabant est un agoniste inverse du récepteur CB₁ qui se comporte comme un antagoniste des cannabinoïdes. Il a été développé pour le sevrage tabagique et pour faciliter la perte de poids. En raison de ses fréquents effets indésirables, notamment une dépression sévère avec un risque important de suicide, ce médicament n'est plus utilisé en clinique. Il était initialement utilisé en association avec un régime alimentaire et de l'exercice pour les patients obèses (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²). Bien que le mécanisme cellulaire du rimonabant reste à élucider, les données obtenues chez les rongeurs démontrent de manière convaincante que ce composé peut réduire l'auto-administration chez les animaux naïfs et les animaux expérimentés.

Bien qu'encore expérimentale, l'émergence d'un modèle de circuit pour l'addiction a suscité un intérêt pour les interventions neuromodulatrices telles que la stimulation cérébrale profonde (SCP ou DBS) ou la stimulation magnétique transcrânienne (SMT ou TMS). Inspirés par les "traitements" optogénétiques dans les modèles de dépendance des rongeurs, de nouveaux protocoles ont été proposés pour la DBS dans le noyau accumbens ou la TMS du cortex préfrontal. Des études de cas semblent confirmer le potentiel de ces approches, mais les études cliniques contrôlées font défaut.

RÉSUMÉ : Médicaments utilisés pour traiter la dépendance et l'addiction				
Sous-classe, médicament	Mécanisme d'action	Effets	Applications cliniques	Pharmacocinétique, Toxicités, Interactions
ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS OPIOÏDES				
Naloxone	Antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdes	Inverse les effets aigus des opioïdes; peut précipiter un syndrome d'abstinence grave.	Surdose d'opioïdes	Effet beaucoup plus court que celui de la morphine (1-2 h); plusieurs injections sont donc nécessaires.
Naltrexone	Antagoniste des récepteurs opioïdes	Bloque les effets des opioïdes illicites	Traitement de l'alcoolisme, addiction aux opioïdes	Demi-vie 10 h (oral) ; 5-10 jours (injection dépôt)
OPIOÏDE SYNTHÉTIQUE				
Methadone	Agoniste à action lente du récepteur opioïde μ	Effets aigus similaires à ceux de la morphine (voir texte)	Traitement de substitution pour les accros aux opiacés	Biodisponibilité orale élevée, demi-vie très variable selon les individus (fourchette 4-130 h), <i>Toxicité</i> : Détresse respiratoire, constipation, myosis, tolérance, dépendance, arythmie et symptômes de sevrage.
Levomethadone	Méthadone "énantiopure" contenant uniquement l'énantiomère gauche de la molécule.	Similaire à la morphine et à la méthadone, mais à la moitié de la dose de cette dernière	Thérapie de substitution	Moins toxique que la méthadone racémique, notamment en ce qui concerne les effets indésirables cardiaques (intervalle QT long).
Morphine sulphate	Un sel contenant du sulfate de morphine pentahydrate	Version à libération lente avec une action plus longue que la morphine	Thérapie de substitution	

AGONISTE PARTIEL DU RÉCEPTEURS DES OPIOÏDES M				
Buprenorphine	Agoniste partiel des récepteurs opioïdes.	Atténue les effets aigus de la morphine	Traitement de substitution oral pour les accros aux opiacés	Longue demi-vie (40 h) - formulé avec la naloxone pour éviter les injections IV illicites
AGONISTE PARTIEL DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES				
Varenicline	Agoniste partiel du récepteur nicotinique de l'acétylcholine de type $\alpha 4\beta 2$	Occulte les effets "gratifiants" du tabac - conscience accrue des couleurs	Désaccoutumance au tabac	Toxicité : Nausées et vomissements, convulsions, changements psychiatriques
Cytisine	Analogue naturel (extrait de fleurs de cytise) de la varénicline			
BENZODIAZÉPINES				
Oxazepam, autres...	Modulateurs positifs des récepteurs GABA _A , augmentent la fréquence d'ouverture des canaux.	Améliore la transmission synaptique GABAergique ; atténue les symptômes de sevrage (tremblements, hallucinations, anxiété) chez les alcooliques ; prévient les crises de sevrage.	Delirium tremens	Demi-vie 4-15 h - la pharmacocinétique n'est pas affectée par une diminution de la fonction hépatique
Lorazépam	Substitut de l'oxazépam aux propriétés similaires.			
ANTAGONISTE N-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA)				
Acamprosate	Antagoniste des récepteurs du glutamate NMDA	Peut interférer avec les formes de plasticité synaptique qui dépendent des récepteurs NMDA	Traitement de l'alcoolisme - efficace uniquement en association avec une assistance	Toxicité: Réactions allergiques, arythmie et pression sanguine basse ou élevée, maux de tête, insomnie et impuissance - hallucinations, en particulier chez les patients âgés.

AGONISTE INVERSE DES RÉCEPTEURS CANNABINOÏDES				
Rimonaban	Agoniste inverse des récepteurs CB ₁	Diminue la libération de neurotransmetteurs au niveau des synapses GABAergiques et glutamatergiques.	Approuvé en Europe de 2006 à 2008 pour traiter l'obésité, puis retiré en raison d'effets secondaires importants - le sevrage tabagique n'a jamais été approuvé, mais reste une indication non prescrite.	Toxicité: Dépression majeure, y compris un risque accru de suicide

3. Schizophrénie

3.1 Concepts cliniques

Idées délirantes :

Croyances ou convictions inébranlables (résistants aux preuves du contraire). Idées clairement invraisemblables et incompréhensibles pour des personnes de la même culture. Les délires peuvent contenir différentes thématiques, par exemple : persécution, référence, culpabilité, ruine, hypochondrie, mysticisme, mégalomanie, etc.

Hallucination :

Perception en l'absence de stimulus (peut concerner les différentes modalités sensorielles, auditives, visuelles, cénesthésiques, olfactives et gustatives).

Psychose : Trouble mental caractérisé par une déconnexion d'avec la réalité.

Symptômes psychotiques négatifs :

Représentent la perte d'une fonction psychophysiologique et comprennent l'abrasion affective, l'anhédonie, l'avolition, l'alogie, et l'isolement social.

Symptômes psychotiques positifs :

Représentent le gain d'une fonction psychopathologique et comprennent les délires, les hallucinations, et la désorganisation idéique.

3.2 Épidémiologie

La schizophrénie est un trouble mental grave, qui affecte 24 millions de personnes, c'est-à-dire 1 personne sur 300.¹ 5% des personnes souffrant de schizophrénie se suicident, beaucoup plus sont sans abris et la majorité n'arrivent pas à s'adapter à leur environnement de travail ou scolaire. Encore aujourd'hui, malgré l'arrivée de traitements psychopharmacologiques, les patients schizophrènes connaissent souvent des périodes d'internements et ils représentent près de 50% des patients internés en hôpital psychiatrique (Statistique WHO, 2022).

3.3 Diagnostic – prodromes et symptômes

3.3.1 Diagnostic

L'étiologie et la pathogenèse des maladies mentales ne sont malheureusement pas bien déterminées. Ainsi, le diagnostic des troubles psychiatriques résulte essentiellement de la description des symptômes du patient, des observations de l'examineur, d'une anamnèse détaillée (évolution de la maladie au cours du temps) et (parfois) de la réponse aux traitements.

¹ <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>

La présence d'un symptôme unique n'est pas une évidence d'une maladie, mais lorsque certains signes et symptômes apparaissent ensemble, ils forment un syndrome. Ces syndromes peuvent apparaître à des âges caractéristiques ou suivre une évolution clinique caractéristique.

Actuellement, le diagnostic des troubles psychiatriques est basé sur des critères standardisés et inscrit dans des manuels, tel que le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), maintenant à sa 5^e édition (DSM-5)

3.3.2 Schizophrénie

Le diagnostic de schizophrénie (selon le DSM-5) nécessite la présence d'au moins deux symptômes psychotiques distincts, dont au moins un symptôme psychotique positif. Ces symptômes doivent être présents durant au moins un mois et un déclin fonctionnel doit être lié à la maladie et durer au moins 6 mois.

Prodrome

L'émergence d'une schizophrénie est souvent précédée d'une phase prodromique, pouvant se caractériser par des symptômes psychotiques atténués (par exemple des troubles perceptuels n'atteignant pas la définition d'hallucinations), une détresse, un isolement social ou d'autres symptômes moins spécifiques. L'identification de ces phases précoces de la maladie donne la possibilité d'interventions précoces pouvant améliorer le pronostic.

3.4 Génétique de la Schizophrénie

La schizophrénie est une maladie à étiologie complexe avec une composante héréditaire relativement importante. L'héritabilité (proportion de variation attribuable à des facteurs génétique) de la schizophrénie est estimée à 80%. À titre d'exemple le taux de concordance pour la schizophrénie entre jumeaux monozygotes (même séparés à la naissance) est de 50%, pour des jumeaux dizygotes ce taux est de 15%

On sait maintenant qu'un grand nombre de variations génétiques peuvent contribuer au risque de développer une schizophrénie. Certaines variations comparativement rares peuvent augmenter considérablement le risque (par exemple la délétion 22q11 associée au syndrome vélo-cardio-facial augmente le risque de 30x), alors que d'autres plus fréquentes n'augmentent que de peu ce risque.

3.5 La Schizophrénie comme maladie neurodéveloppementale

L'adolescence est une période neurodéveloppementale critique se caractérisant par une diminution de synapses excitatrices corticales (élagage ou « pruning » synaptique), une augmentation de synapses inhibitrices corticales, ainsi qu'une augmentation globale de la myélinisation (Figure 7). Globalement ces processus reflètent une efficacité accrue des circuits corticaux mais aux dépens de la plasticité. Macroscopiquement ces changements se traduisent par une diminution relative du volume cortical durant l'adolescence.

Dans la schizophrénie il semblerait que ces processus soient altérés, avec notamment un élagage synaptique accentué. Certaines études ont rapporté une diminution du volume cortical par rapport à des sujets sains. Ces anomalies pourraient entraîner des dysfonctions des circuits corticaux et expliquer en partie la pathologie de la schizophrénie.

On note que ces différences par rapport à des sujets sains semblent déjà se manifester (de manière plus discrète) lors des phases prodromiques de la maladie, c'est à dire avant la présence de la manifestation de la symptomatologie complète de la schizophrénie.

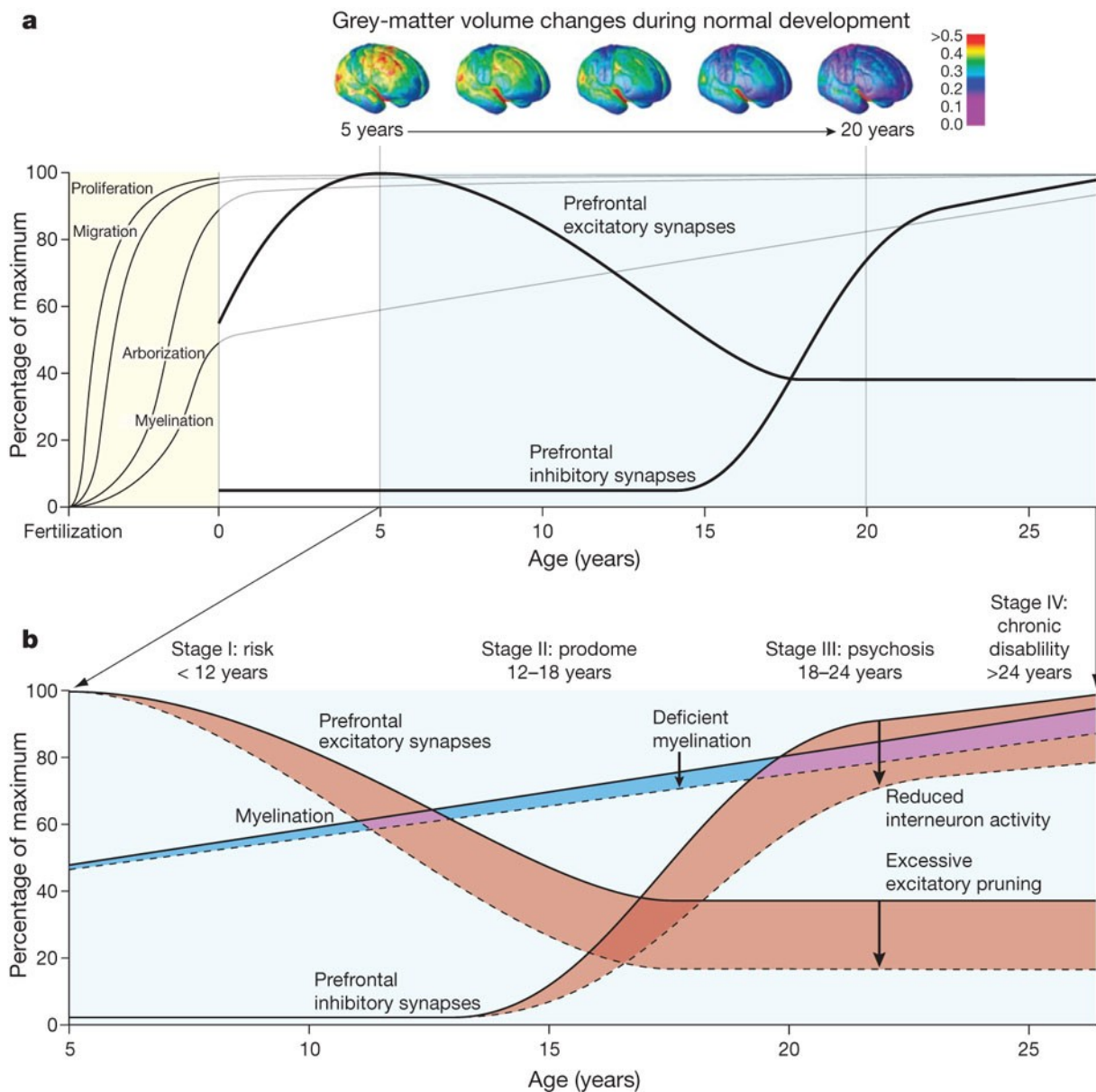


Fig. 7 : de Insel et al, Nature 2010 « Rethinking schizophrenia ».

a) processus physiologique

b) processus pathologique dans la schizophrénie.

3.6 Neurotransmetteurs et Schizophrénie

Le système dopaminergique serait le système de neurotransmetteur principalement impliqué dans la schizophrénie. Il faut noter que toutes les médications antipsychotiques utilisées dans le cadre de la schizophrénie ont invariablement des actions antagonistes du récepteur dopaminergique D2.

Les symptômes positifs de la schizophrénie semblent liés à une hyperactivité de la voie mésolimbique. C'est par antagonisme de cette voie que les antipsychotiques semblent atténuer les symptômes tels que les hallucinations ou les délires. Les symptômes psychotiques négatifs (incluant les symptômes cognitifs) semblent plutôt liés à une hypoactivité de la voie mésocorticale. La réponse des symptômes négatifs aux antipsychotiques est complexe mais généralement faible. On peut aussi retenir que deux autres voies dopaminergiques, la voie nigrostriée et la voie tubero-infundibulaire, fonctionnent à priori normalement dans la schizophrénie, et leur antagonisme par les antipsychotiques est à l'origine d'effets secondaires indésirables.

Plusieurs voies de recherche impliquent également le glutamate (principal neurotransmetteur exciteur dans le système nerveux central). On peut retenir qu'une hypofonction des récepteurs NMDA corticaux dans la schizophrénie contribuerait à une désinhibition des neurones pyramidaux glutamatergiques et par la suite à une désynchronisation de circuits corticaux. Cette désynchronisation pourrait contribuer aux déséquilibres des fonctions dopaminergiques décrites plus haut. Toutefois, jusqu'ici, aucun médicament agissant sur les systèmes glutamatergiques n'a montré un bénéfice cliniquement significatif.

3.7 Relation entre prise de substances addictives et émergences des psychoses

La relation entre l'abus de drogues et l'apparition de symptômes psychotiques est fortement étayée. En effet, de nombreuses études prouvent que certaines substances illicites (les cannabinoïdes, la cocaïne, les amphétamines et les hallucinogènes) ont des propriétés psychotomimétiques, c'est-à-dire que leur utilisation peut induire des symptômes psychotiques transitoires dus à l'intoxication, mais peut aussi potentiellement conduire à un syndrome ressemblant directement à un trouble psychotique primaire. Plusieurs substances peuvent provoquer une psychose, lors d'une intoxication mais aussi lors d'un sevrage :

1. Les effets psychoactifs **du cannabis** comprennent des symptômes psychotiques, tels que la paranoïa et les hallucinations, des symptômes négatifs, des sentiments de désinhibition ou de rêverie, des sensations de conscience accrue de la musique, des sons, des couleurs ou des goûts. Les épisodes aigus de psychose induite par le cannabis peuvent durer de quelques jours à plusieurs mois, avec une durée qui varie souvent d'une étude à l'autre. Par conséquent, le cannabis semble avoir des effets psychogènes aigus. De plus, des études longitudinales ont montré que le cannabis pouvait augmenter le risque de développer une psychose, en particulier chez les sujets déjà à risque de troubles psychiatriques.
2. L'apparition de caractéristiques psychotiques pendant la consommation de **cocaïne** est aussi fréquente, allant de 29 à 86,5 %, bien que ces symptômes n'accompagnent pas toujours la consommation et disparaissent avec le sevrage. Ces caractéristiques cliniques des symptômes

psychotiques correspondent à des croyances paranoïaques et de méfiance et à des hallucinations visuelles.

3. Des études récentes ont montré que le trouble psychotique est répandu chez les utilisateurs récréatifs de **méthamphétamine**. Dans une tentative d'estimation de la fréquence des psychoses pour différentes drogues récréatives, les chercheurs ont trouvé une prévalence de psychose de 14,7 % pour l'**amphétamine** et de 11,3 % pour la méthamphétamine. Parmi les utilisateurs de méthamphétamine, la plupart des personnes qui éprouvent des symptômes psychotiques ont présenté une « psychose transitoire », qui se manifeste exclusivement lors de la consommation de méthamphétamine et régresse après l'intoxication.
4. La prévalence de symptômes psychotiques transitoires est de 20,9 % pour le **LSD** et de 18,8 % pour les champignons **psilocybes** chez les usagers de ces drogues récréatives se présentant aux urgences. Aucun cas de psychose prolongée ou de troubles persistants de la perception de type hallucinogène n'a été signalé dans les essais documentés récents avec la psilocybine.
5. Le **PCP** et la **kétamine** présentent tous deux des effets psychotogènes, notamment des hallucinations, des délires, des pensées illogiques, une diminution de la parole et des pensées, une perturbation des émotions et de l'affect, un retrait, une diminution de la motivation et une dissociation. Fait intéressant, les effets cognitifs et comportementaux du PCP et de la kétamine chez les animaux et les humains sont fortement similaires aux symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, ce qui suggère que des anomalies de la fonction des récepteurs NMDA pourraient contribuer à la biologie de la schizophrénie.

Une question importante est de savoir comment différencier la schizophrénie des troubles psychotiques induit par une substance ? Lorsque des individus développent une psychose dans le contexte de la consommation de substances, qu'est-ce que cela nous dit en termes d'étiopathophysiologie, de pronostic et d'issue probable ?

Dans le DSM-5, la distinction entre psychose induite par une substance et schizophrénie est basée sur la persistance de la psychose au-delà d'un mois après la dernière exposition à la substance en cause. Donc en principe, les psychoses d'origine médicamenteuse devraient être résolues pendant une période d'abstinence.

3.8 Antipsychotiques

Les antipsychotiques constituent une classe hétérogène de médicaments qui ont tous en commun d'exercer un effet bénéfique en contrôlant tout ou en partie les symptômes schizophréniques. Une distinction a été faite au sein de cette classe.

Premièrement on distingue les antipsychotiques de première génération, ou AP typiques, qui se caractérisent par des effets indésirables extrapyramidaux. Ces AP sont efficaces sur les symptômes psychotiques positifs mais peu efficace sur les symptômes négatifs.

Deuxièmement, on distingue les AP de deuxième génération, ou AP atypiques, qui quant à eux agissent sur les symptômes positifs, et dans une moindre mesure sur les symptômes négatifs. Ils ont peu

d'effets secondaires moteurs mais entraînent néanmoins d'autres effets secondaires tel que le gain de poids.

3.8.1 Mécanismes moléculaires

Comme évoqué plus haut, les médicaments antipsychotiques pour le traitement de la schizophrénie agissent principalement sur les voies dopaminergiques. Ils agissent notamment par antagonisme (ou parfois agonisme partiel comme pour l'aripiprazole) des récepteurs D2.

L'antagonisme D2 au niveau de la voie mésolimbique atténue les symptômes positifs, alors qu'au niveau de la voie mésocorticale, cet antagonisme exacerbe les symptômes négatifs.

L'antagonisme D2 au niveau de la voie nigro-striée est à l'origine des effets secondaires indésirables extrapyramidaux, qui incluent :

- Dystonie aiguë
- Akathisie (agitation et mal-être mental)
- Pseudoparkinsonisme (notamment rigidité ou bradykinésie)
- Dyskinésie tardive

Les antipsychotiques ont également des effets sur la voie tubéro-infundibulaire et élèvent ainsi la prolactine. Ceci cause un gonflement et des douleurs au niveau des seins, une gynécomastie et touche les hommes et les femmes. Une augmentation chronique de la prolactine pourrait favoriser l'ostéoporose et augmenter le risque de cancer de sein.

D'autres systèmes de neurotransmetteurs peuvent être ciblés par certains des antipsychotiques, les différences entre antipsychotiques expliquant certaines différences des effets pharmacologiques :

Récepteurs histaminergiques H1 (antagonisme) :

- Effets sédatifs
- Effets sur la régulation de l'appétit (hypothalamus), donc peut causer une prise de poids

Récepteurs cholinergiques muscariniques M1 (antagonisme)

- Le blocage M1 peut atténuer les effets extrapyramidaux (liés au blocage D2)
- Effets secondaires « anticholinergiques » : troubles visuels, bouche sèche, constipation, rétention urinaire, tachycardie sinusale, troubles cognitifs
- Possible contribution à la prise de poids

Récepteurs adrénergiques (blocage des récepteurs alpha-1) :

- Hypotension orthostatique, vertiges, tachycardie

Récepteurs sérotoninergiques (antagonisme)

- Le blocage 5-HT_{2A} peut atténuer les effets extrapyramidaux (liés au blocage D2), et potentiellement favoriser l'atténuation de symptômes psychotiques négatifs
- Le blocage 5-HT_{2C} contribue à la prise de poids

3.8.2 Antipsychotiques de première génération

Les antipsychotiques de première génération (ou typiques) se caractérisent par une forte affinité pour les récepteurs D2 et une affinité limitée pour d'autres récepteurs. Historiquement on pouvait distinguer les antipsychotiques typiques « incisifs » (exemple halopéridol) des antipsychotiques typiques « sédatifs » (exemple chlorpromazine).

Si les antipsychotiques de première génération sont efficaces pour les symptômes psychotiques positifs, elles causent souvent d'importants effets secondaires indésirables extrapyramidaux.

Halopéridol	• Butyrophénone • Antagoniste des récepteurs D2 de la Dopamine mésolimbique, des récepteurs alpha1-adrénrgiques (effets secondaire) et muscariniques • Indications : psychoses, syndrome de Gilles de la Tourette, neuroleptique, anti-hallucinoire, antiémétique, agitation avec agressivité • Forts effets secondaires extra-pyramidaux
Clozapine	• Antipsychotique de deuxième génération • Traitement de la Schizophrénie résistante • Antagoniste des récepteurs Dopaminergiques D4 (type D2) et effets sur les récepteurs de Sérotonine, muscariniques, adrénrgiques et histaminiques • Ne cause pas de symptomatologie extrapyramidale, mais est associée à des agranulocytoses
Olanzapine	• Antipsychotique de deuxième génération • Affinité pour les récepteurs de la Dopamine, la Sérotonine, l'Histamine et les récepteurs adrénrgiques • Effets anxiolytiques et sédatifs • Effets secondaires : prise de poids, diabète, sédation, hypotension orthostatique
Quétiapine	• Antipsychotique de deuxième génération • Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques • Effets secondaires : diabète, prise de poids, effets anticholinergiques

3.8.3 Antipsychotiques de deuxième génération

Le premier antipsychotique dit « atypique » est la clozapine, développé dans les années 1970. Son atypicité se définissait par une absence d'effets extrapyramidaux. La clozapine et les antipsychotiques développés par la suite sont aussi appelés de deuxième génération.

Les antipsychotiques atypiques se distinguent pharmacologiquement des typiques par une panoplie de récepteurs généralement plus large. De manière générale, ils provoquent moins d'effets secondaires extrapyramidaux, mais au prix d'autres effets, notamment une prise de poids et un syndrome métabolique (figure 8).

Plus récemment ont été développés des antipsychotiques agonistes partiels (comme l'aripiprazole)

	Clozapine (Léponex®)	Olanzapine (Zyprexa®)	Risperidone (Risperdal®)	Quétiapine (Séroquel®)	Aripiprazole (Abilify®)	Asénapine (Sycrest®)
Neurologique						
Somnolence	++++	+++	++	+++	+	++
Symptômes extra-pyramidaux	+	DD	DD	-	DD ^a	-
Métabolique						
Prise de poids	++++	+++	++	++	-	+
Dyslipidémie	++	++	+	+	-	-
Glycémie perturbée	++	++	+	+	-	-
Autre : endocrinien						
Prolactine	-	-	DD	-	-	-

DD= dose-dépendante
^a=akathisie

Adapté de Mahli et al., Bipolar Disord 2012

Fig. 8. (Cours « Antipsychotiques », Unité de Neurosciences)