



**HAL**  
open science

# Les médicaments dopaminergiques : de la maladie de Parkinson aux traitements des addictions

Cécile Jeane Chevallier

► **To cite this version:**

Cécile Jeane Chevallier. Les médicaments dopaminergiques : de la maladie de Parkinson aux traitements des addictions. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00724000

**HAL Id: dumas-00724000**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00724000v1>**

Submitted on 16 Aug 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**LES MÉDICAMENTS DOPAMINERGIQUES :  
DE LA MALADIE DE PARKINSON AUX TRAITEMENTS  
DES ADDICTIONS**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

Cécile CHEVALLIER

Née le 29 mai 1984

A Sallanches

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 20 juin 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Pr Christophe RIBUOT, Doyen et Professeur à l'UFR de Pharmacie

Membres :

Docteur Michel MALLARET, Médecin responsable de l'unité d'addictovigilance, CHU de Grenoble

Docteur Sophie LOGEROT, Pharmacien praticien attaché au CHU de Grenoble, Addictovigilance

Professeur Maurice DEMATTEIS, Addictologue - Praticien Hospitalier au CHU de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

## PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

## PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Roget  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Directeur de l'UFR : M. Pr. Christophe RIBUOT  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

<b>BUSSER</b>	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
<b>VAN NOOLEN</b>	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

### ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

<b>FITE</b>	Andrée	Professeur Certifié
<b>GOUBIER</b>	Laurence	professeur Certifié

### ATER (n= 6)

<b>BIROS Camille</b>	ATER	Anglais Master ISM (JR)
<b>DEFENDI Frédérica</b>	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
<b>EL BAKKALI Abdellatif</b>	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
<b>HENRI Marion</b>	ATER	Physiologie (HP2,LER)
<b>NGO TOM Esther</b>	½ ATER	Pharmacologie (HP2,LER)
<b>REGENT Myriam</b>	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=10)

<b>BOUCHET</b>	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
<b>CAVAREC</b>	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>FAVIER</b>	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>GRAS</b>	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>LESART</b>	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
<b>MELAINE</b>	Feriel	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
<b>NASRALLAH</b>	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
<b>POULAIN</b>	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>THOMAS</b>	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

A la mémoire de Margot

## REMERCIEMENTS

Je tiens particulièrement à remercier le Professeur Maurice Dematteis pour m'avoir guider dans ce travail et pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ma thèse d'exercice sur un sujet aussi passionnant que les addictions.

Je remercie également le Pr Christophe Ribuot, le Dr Sophie Logerot et le Dr Michel Mallaret pour le temps consacré à lire et à juger ce travail et pour avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Mes remerciements vont également à ma famille :

A ma Maman

Tu m'as laissé suivre ma voie. C'est le plus beau des cadeaux. Merci de m'avoir soutenu et surtout de m'avoir supporté pendant toutes ces années d'examen et de concours ! Tu es ma plus grande fan. Je t'aime.

A ma sœur Caroline et à mon frère Julien

Je n'aurais pas pu rêver meilleurs modèles que vous. Merci de veiller autant sur moi. Vous êtes mes HEROS.

A mon Papa, mon oncle Pierre, Leslie, Philippe, Armelle, Pierre, Agnès et Julien

Ma famille est mon socle. Vous comptez énormément pour moi. Merci pour toutes vos attentions et votre bienveillance à mon égard.

Je tiens également à remercier chaleureusement mes amies :

A Aude

Tu as une place immense dans ma vie. Tu es mon havre de paix. La caille de ma vie.

A Déborah

Cela fait déjà un bon moment que nos chemins se suivent. Toujours en parallèle l'une de l'autre. Merci pour ton sourire tout au long de ces années. Ton amitié m'est précieuse.

A Judith et Valérie

Camarades tout terrain de ces années de fac et de concours. Je regrette de ne plus vous voir aussi souvent. Vous me manquez ! Je vous adore.

A Charlotte, à Gaëlle et à Pauline

Que de bons moments passés ensemble !!! Vous me faites rire. C'est inestimable ...

A mes collègues de la pharmacie Piot et de la pharmacie Garson

J'ai grandi professionnellement et personnellement à vos côtés. Merci de votre patience.

Au Dr Olivier Detante

Merci de transmettre à vos étudiants votre passion pour la neurologie avec autant de ferveur. Votre rencontre et vos enseignements compteront beaucoup dans mon choix de carrière.



## TABLE DES MATIERES

Remerciements .....	7
Table des matières .....	8
Liste des figures et des tableaux .....	11
Liste des abréviations .....	12
Introduction .....	14
<b>I. LA MALADIE DE PARKINSON .....</b>	<b>15</b>
<b>I.1 Définition et épidémiologie de la maladie de Parkinson .....</b>	<b>15</b>
<b>I.2 Les symptômes cliniques .....</b>	<b>15</b>
I.2.1 Les troubles moteurs .....	15
I.2.2 Les troubles neuropsychiatriques .....	17
<b>I.3 Organisation générale du système moteur .....</b>	<b>19</b>
I.3.1 Le système dopaminergique .....	19
I.3.1.1 La dopamine .....	19
I.3.1.2 Les récepteurs dopaminergiques .....	20
I.3.1.3 Les voies de transmission dopaminergique .....	21
I.3.2 Les noyaux gris centraux (NGC) .....	22
I.3.2.1 Organisation anatomique .....	22
I.3.2.2 Fonctionnement général des NGC .....	24
<b>I.4 Les traitements de la maladie de Parkinson .....</b>	<b>24</b>
I.4.1 Les médicaments antiparkinsoniens .....	25
I.4.1.1 La Lévodopa .....	26
I.4.1.2 Les agonistes dopaminergiques .....	28
I.4.1.3 Les inhibiteurs enzymatiques .....	30
I.4.1.4 Les anticholinergiques .....	31
I.4.2 Le traitement chirurgical .....	31

## **II. LES TROUBLES DU COMPORTEMENT INDUITS PAR LES MEDICAMENTS DOPAMINERGIQUES CHEZ LE PATIENT PARKINSONNIEN**

.....33

### **II.1 Le fonctionnement hypodopaminergique .....34**

II.1.1 La dépression .....34

II.1.2 L'anxiété ..... 36

II.1.3 L'apathie .....37

### **II.2 Le fonctionnement hyperdopaminergique .....38**

II.2.1 Les troubles du contrôle des impulsions .....39

II.2.1.1 Le jeu pathologique .....39

II.2.1.2 Les problèmes d'hypersexualité .....41

II.2.1.3 Les troubles du comportement alimentaire .....42

II.2.1.4 Les achats compulsifs .....42

II.2.2 Le Punding .....43

II.2.3 Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (SDD).....45

II.2.3.1 Définition .....45

II.2.3.2 Les troubles cliniques du SDD .....47

II.2.3.3 Les principaux acteurs du SDD .....47

II.2.3.4 La prise en charge thérapeutique du SDD .....49

### **II.3 Les fluctuations hyper- ou hypodopaminergiques .....50**

## **III. LE SYSTEME DOPAMINERGIQUE DANS L' ADDICTION .....53**

### **III.1 Généralités autour des addictions .....54**

III.1.1 Epidémiologie des addictions en France .....54

III.1.2 Définition des « pratiques addictives » .....55

III.1.3 Les modalités de consommation des substances psychoactives .....56

III.1.4 Les facteurs de risque, de vulnérabilité et de gravité dans les addictions .....57

### **III.2 La physiopathologie des addictions .....59**

III.2.1 Le système de la récompense .....60

III.2.1.1 Description neuro-anatomique du système mésocorticolimbique

III.2.1.2 Principales fonctions du système de la récompense

III.2.2 La neurobiologie des addictions .....61

III.2.2.1 La dopamine, neurotransmetteur clef du système de la récompense

III.2.2.2 Le dérèglement du système dopaminergique par les produits addictifs	
III.2.2.3 Le cycle des addictions	
III.2.3 Le rôle du stress dans le processus addictif .....	71
III.2.4 La vulnérabilité génétique aux addictions .....	72
<b>III.3 Les troubles comportementaux et affectifs dans les addictions .....</b>	<b>77</b>
III.3.1 La dépression .....	79
III.3.2 L'alexithymie .....	81
III.3.3 L'anhédonie .....	83
III.3.4 Les troubles bipolaires .....	85
III.3.5 Les comportements impulsifs et compulsifs dans les addictions .....	87
III.3.6 Les troubles de la personnalité .....	88
<b>IV. LES TRAITEMENTS DE L'ADDICTION .....</b>	<b>89</b>
<b>IV.1 Les traitements pharmacologiques actuels de la dépendance .....</b>	<b>90</b>
<b>IV.2 Les traitements dopaminergiques potentiels dans les addictions .....</b>	<b>92</b>
IV.2.1 Les agonistes dopaminergiques .....	94
IV.2.2 Les antagonistes dopaminergiques et agonistes partiels .....	95
IV.2.3 Les autres pharmacothérapies dopaminergiques .....	106
<b>IV.3 Futures directions dans l'identification et le développement de traitement .....</b>	<b>110</b>
<b>pour les addictions</b>	
IV.3.1 Identification des troubles comportementaux et affectifs .....	111
IV.3.2 Marqueurs biologiques et tests pharmacologiques de la fonction .....	114
dopaminergique	
IV.3.3 Polymorphisme génétique et pharmacogénétique .....	122
IV.3.4 Les techniques de stimulation cérébrale .....	127
IV.3.5 L'imagerie médicale dans les addictions .....	133
Conclusion .....	139
Bibliographie .....	141
Annexes .....	153

## **LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX**

### ➤ **Liste des figures**

Figure 1	Métabolisation de la dopamine
Figure 2	Les voies de la transmission dopaminergique
Figure 3	Anatomie des Noyaux Gris Centraux
Figure 4	Les sites d'action des principaux médicaments antiparkinsoniens
Figure 5	Evolution de la réponse à la L-dopa au cours de la maladie de Parkinson
Figure 6	La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique
Figure 7	L'équilibre dopaminergique
Figure 8	Les mésusages de substances psychoactives
Figure 9	Les facteurs de risque dans l'addiction
Figure 10	La voie mésocorticolimbique
Figure 11	Description de la relation entre l'intensité du signal dopa-induit par l'administration IV de méthylphénidate et les effets renforçants du produit
Figure 12	Fluctuation de l'état dopaminergique
Figure 13	Mécanisme d'action des différentes drogues sur le circuit dopaminergique de la récompense
Figure 14	Fonctionnement du cerveau addict
Figure 15	Syndrome I-RISA dans l'addiction aux drogues
Figure 16	Paradigme d'auto-administration de drogue
Figure 17	Propriétés pharmacocinétiques du méthylphénidate au niveau cérébral
Figure 18	Relation entre les biomarqueurs périphériques et les mesures cliniques et cognitives chez les sujets dépendants et contrôles
Figure 19	Principe de la stimulation magnétique transcrânienne
Figure 20	Dispositif de stimulation par courant direct
Figure 21	Corrélation métabolique et fonctionnelle des perturbations survenant à long terme dans l'addiction

### ➤ **Liste des tableaux**

Tableau 1	Les récepteurs dopaminergiques
Tableau 2	Critères diagnostic du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique
Tableau 3	Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans
Tableau 4	Les troubles dépressifs majeurs et leurs co-morbidités psychiatriques
Tableau 5	Etudes de prévalence de l'alexithymie dans les troubles de l'addiction
Tableau 6	Substances d'abus et troubles de la personnalité
Tableau 7	Affinités des neuroleptiques pour les récepteurs neuronaux
Tableau 8	Taux d'occupation des récepteurs D2 par les neuroleptiques
Tableau 9	Techniques d'imagerie cérébrale utilisées dans la recherche sur les addictions

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACh	Acétyl-Choline
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Adénosine Mono-Phosphate
ARN	Adénosine Ribo-Phosphate
ASI	Addiction Severity Index
ATV	Aire Tegmentale Ventrale
AUDIT	Alcohol Use Disorders Test
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BDI	Beck Depression Inventory
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
BSR	Brain Stimulation Reward
CG	Cingulaire Gyrus
COMT	Catéchol-O-Méthyl-Transferase
CPF DL	Cortex Pre-Frontal Dorso-lateral
CPP	Conditionnement de Préférence de Place
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CYP	Cytochrome P 450
DA	Dopamine
DAT	Dopamine Transporteur
D <sub>1, 2, 3, 4, 5</sub>	Récepteurs dopaminergiques (1, 2, 3, 4, 5)
DBS	Deep Brain Stimulation
DDC	Dopa-décarboxylase
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
f-IRM	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
GABA	Gamma-Amino-Butyrique Acid
GH	Growth Hormone
Gp e/i	Globus pallidus externe/interne
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
Hi	Récepteur à l'histamine
HVA	Homo-Vanilic Acid
ICOMT	Inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl-Transferase
IDC	Inhibiteur Dopa-décarboxylase
IMAO	Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase
INR	International Normalized Ratio
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IV	Intra-Veineuse
Ki	Constante de dissociation enzymatique
L-dopa	Lévodopa
LEU	Lévodopa Equivalent Unit
LNpc	Locus Niger pars compacta
LNpr	Locus Niger pars reticulata
LP	Libération Prolongée
MAO	Mono-Amine-Oxydase

MP	Maladie de Parkinson
MP	Méthylphénidate
NAC	Noyau Accumbens
NAT	Noradrenaline Transporter
NE	Nor-Epinephrine (Noradrénaline)
NGC	Noyaux Gris centraux
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NPY	Neuropeptide Y
NST	Noyau Sous-Thalamique
OFC	Orbito-Frontal Cortex
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PET	Positron Emission Tomographie
PFC	Pre-Frontal Cortex
PO	Per Os
SC	Sous-Cutané
SCP	Stimulation Cérébrale Profonde
SDD	Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique
SMT	Stimulation Magnétique Transcrânienne
SNC	Système Nerveux Central
SNpc	Substance Noire pars compacta
SNpr	Substance Noire pars reticulata
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TCI	Trouble du Contrôle des Impulsions
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
TDS	Traitement dopaminergique substitutif
TDM	Trouble Dépressif Majeur
TEP	Tomographie par Emission de Positron
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TSN	Traitement Substitutif Nicotinique
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
5-HT	5-hydroxytryptamine (Sérotonine)

## INTRODUCTION

Cette thèse a pour objectifs d'évaluer l'impact des dysfonctionnements du système dopaminergique cérébral chez les patients parkinsoniens et chez les patients souffrant d'addiction, et secondairement de présenter les traitements dopaminergiques en développement dans la prise en charge thérapeutique des addictions.

Les malades parkinsoniens souffrent d'un déficit en dopamine cérébrale liée à une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigro-strié. Le traitement médical de la maladie de Parkinson consiste à restaurer la transmission dopaminergique devenue déficiente par l'administration de médicaments dopaminergiques.

Cependant, la maladie de Parkinson et son traitement pharmacologique peuvent être associés à des complications thymiques et cognitives. Jusqu'à présent, les troubles psychiques évoqués dans la maladie de Parkinson concernaient principalement la dépression, l'anxiété et l'apathie. De nombreuses études ont révélé que les patients sous traitement dopaminergique substitutif développaient des troubles du comportement parfois graves, pouvant aller jusqu'aux addictions comportementales (jeu pathologique, hypersexualité, achats compulsifs, troubles alimentaires compulsifs).

Ces modifications psychiques et comportementales semblent dépendre du traitement dopaminergique du patient. Elles sont largement décrites dans le *Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique* du patient parkinsonien. Ce syndrome est défini par une utilisation compulsive des médicaments dopaminergiques par le patient parkinsonien, au-delà des besoins justifiés par son état moteur.

La reconnaissance de l'impact neuropsychiatrique du traitement dopaminergique substitutif chez les malades Parkinsoniens apportent un éclairage nouveau sur la compréhension des troubles de l'addiction. En effet, la dopamine cérébrale constitue l'élément central de la physiopathologie de l'addiction. Toutes les drogues augmentent le niveau de dopamine cérébrale. Les troubles de l'addiction sont asservis aux fluctuations de la stimulation dopaminergique du système mésocorticolimbique. La labilité des systèmes dopaminergiques cérébraux, sous l'influence d'une substance psychoactive, conditionne les troubles du comportement rencontrés chez les patients toxicomanes (impulsivité, dépression) et précipite les sujets dans la spirale de l'addiction.

À la lumière des récentes découvertes concernant la gestion des troubles du comportement et de l'humeur chez les patients parkinsoniens, nous verrons que les traitements agissant, directement ou indirectement, sur le système dopaminergique mésocorticolimbique sont autant de pistes thérapeutiques sérieusement envisagées pour la stabilisation de l'équilibre dopaminergique des patients souffrant d'addiction et la résolution de leurs troubles neuropsychiatriques.

Ainsi, dans une première partie seront présentés quelques rappels physiopathologiques de la maladie de Parkinson et ses traitements. Une seconde partie sera consacrée à l'analyse des troubles du comportement induits par les médicaments dopaminergiques chez les patients parkinsoniens et à leurs conséquences sur le traitement de ces patients. Dans une troisième partie, nous aborderons le système dopaminergique mésocorticolimbique. Il constitue le système hédonique de l'homme. Les dysfonctionnements neurobiologiques de ce système sont responsables du développement des troubles de l'addiction. Enfin, dans une quatrième partie, nous nous intéresserons aux perspectives thérapeutiques des addictions, et plus particulièrement aux médicaments dopaminergiques en développement.

# **I. LA MALADIE DE PARKINSON**

## **I.1 Définition et épidémiologie de la maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson (MP) est l'une des principales affections dégénératives du système nerveux central. Décrite par James Parkinson en 1817, cette affection est responsable de troubles essentiellement moteurs. Cette maladie est caractérisée par la dégénérescence d'une population de cellules nerveuses situées dans le *locus niger* ou « substance noire ». Il s'agit des neurones dopaminergiques de la voie nigro-strié (dégénérescence de 80% des neurones du *locus niger*). La disparition progressive de ces cellules entraîne une diminution de la sécrétion de dopamine. Cette diminution est responsable de l'apparition des signes cliniques typiques de la maladie de Parkinson que sont le tremblement de repos, une akinésie, une hypertonie crantée et une altération des réflexes posturaux. La cause de cette mort cellulaire excessive reste encore inconnue. De nombreuses hypothèses ont été avancées puis récusées: vieillissement accéléré, traumatisme, infection. Actuellement, des mécanismes toxiques et génétiques sont invoqués.(1)

En France, la maladie de Parkinson concerne entre 100-125 000 patients. L'incidence annuelle de la maladie est estimée à 12/100 000 habitants, ce qui représente environ 6 000 nouveaux cas par an. L'âge début moyen de la maladie est de 55 ans. Deux tiers des patients présentent leurs premiers symptômes entre 50 et 69 ans. Dans 10% des cas, les symptômes débutent avant 40 ans: il s'agit des formes dites précoces. Exceptionnellement, le début peut-être juvénile (avant 20 ans), souvent dans un contexte héréditaire marqué. Le sex-ratio est de 1 et il existe peu de variations régionales quelle que soit l'origine géographique ou ethnique des sujets.

La mortalité due à la maladie de Parkinson serait de 0,5 à 3,8/100 habitants selon les pays. La durée moyenne de la maladie, qui était de 9 à 10 ans avant la Lévodopa (L-dopa), est de 14-15 ans actuellement et le risque de décès est passé de 3 à 1,5.

## **I.2 Les symptômes cliniques**

### **I.2.1 Les troubles moteurs**

La maladie de Parkinson est caractérisée par sa sémiologie spécifique avec la triade clinique: akinésie, hypertonie et tremblement.(1)

#### **•Le tremblement**

Il s'agit du symptôme clé de la maladie de Parkinson. En effet, 50 à 70% des maladies de Parkinson débutent par un tremblement. Plus de 85% des malades tremblent plus ou moins après quatre ans d'évolution. Les caractéristiques cliniques du tremblement parkinsonien sont très particulières et rendent son diagnostic relativement aisé. Il s'agit avant tout d'un tremblement de repos survenant sur un segment de membre dans lequel les muscles sont relâchés. Le tremblement parkinsonien est relativement lent, d'amplitude variable, à prédominance distale et touchant au début plutôt le membre supérieur. Il consiste en des mouvements d'abduction/adduction du pouce et de pronosupination du poignet, donnant les classiques impressions d'émietter du pain ou de rouler une cigarette. Il est au début unilatéral. Il atteint ensuite l'avant-bras, puis habituellement s'étend au membre inférieur homo-latéral, avant de gagner le membre supérieur controlatéral. Cependant, il reste presque toujours asymétrique, prédominant là où il a débuté.



Le tremblement est variable, sujet à des accalmies et à des majorations spontanées d'amplitude. Il disparaît pendant le sommeil. Le tremblement peut se réactiver et devenir incontrôlable lors d'un stress. S'il atteint parfois la mâchoire inférieure, les lèvres et plus rarement la langue, il ne touche jamais la tête, ni le tronc. Le retentissement fonctionnel du tremblement de repos est faible. Il disparaît dès l'initiation du mouvement, n'entrave pas l'activité, ne gêne pas le mouvement involontaire, ni l'écriture.

#### •La rigidité

La rigidité ou hypertonie extra-pyramidale est un des éléments fondamentaux de la sémiologie du syndrome parkinsonien. Elle se définit comme une forme particulière d'hypertonie musculaire, se traduisant par une résistance aux mouvements passifs. Elle est due à une activité musculaire permanente par incapacité à obtenir un relâchement complet. Elle contribue largement au handicap fonctionnel du patient, qui ressent une sensation de raideur et d'ankylose.

Cette rigidité peut varier d'intensité et se renforcer par à-coups. C'est le phénomène de la roue dentée: lors des mouvements passifs de flexion-extension ou de pronosupination du poignet, mais également de flexion-extension du coude, l'examineur perçoit une augmentation du tonus musculaire qui cède par à-coups, donnant l'impression de « passer des crans ». Ce phénomène de « roue dentée » est très spécifique de la maladie.

Si l'hypertonie touche préférentiellement au début de la maladie la musculature axiale et les membres, elle peut également toucher la musculature buccopharyngée. Elle est alors responsable d'une dysphonie, d'une dysarthrie ou d'une dysphagie.

#### •L'akinésie

L'akinésie est le plus important des signes cardinaux de la maladie de Parkinson. Elle traduit le dysfonctionnement des noyaux gris centraux. Elle se définit comme une difficulté à initier et à exécuter des mouvements volontaires et automatiques et à passer d'un schéma moteur à un autre et ce en l'absence de paralysie. Il y a une augmentation du temps de réaction.

L'akinésie proprement dite se distingue de la bradykinésie, qui est une augmentation du temps d'exécution du mouvement, et de l'hypokinésie, qui est une réduction de son amplitude. Chez le parkinsonien, les trois sont souvent conjugués pour donner cette lenteur motrice. L'installation de cette akinésie est le plus souvent insidieuse. Elle va s'intensifier au cours de l'évolution de la maladie.

La perte des mouvements automatiques involontaires, tels que le balancement des bras lors de la marche ou des gestes accompagnant le discours, est rarement perçue comme pathologique par le patient ou son entourage. L'appauvrissement de la mimique est interprété comme un émoussement affectif, parfois un état dépressif débutant. Quant au ralentissement global d'activité, à la difficulté de l'exécution de mouvements volontaires, ils sont volontiers mis sur le compte d'une sensation de fatigue inexplicée, de l'âge. Progressivement, les gestes quotidiens deviennent plus lents, plus malaisés, malhabiles. Tous les mouvements habituellement automatiques requièrent désormais un effort d'attention et de volonté pour être exécutés. Le patient développe une instabilité posturale. Cette altération des réflexes de posture concourt à l'attitude générale en flexion et explique le fait que le malade semble courir après son centre de gravité. A la phase initiale de la maladie, elle est mise en évidence par la décomposition du demi-tour et la difficulté à monter sur un escabeau. Cette instabilité posturale est responsable d'une grande part du handicap moteur au cours de l'évolution de la maladie.

## 1.2.2 Les troubles neuropsychiatriques (1,2)

La maladie de Parkinson est responsable non seulement de troubles moteurs mais également de troubles psychiques. Elle est maintenant considérée comme une maladie neuropsychiatrique et la qualité de vie des patients dépend non seulement de l'état moteur et de l'état cognitif mais aussi de l'état psychique.

Les troubles psychiques présentés par les patients parkinsoniens, notamment les perturbations affectives, ont longtemps été considérés comme une réaction psychologique au handicap causé par la maladie. Cependant, la persistance de ces troubles en dépit de l'amélioration motrice obtenue par les traitements dopaminergiques, de même que la mise en évidence de nombreuses liaisons anatomiques et fonctionnelles entre les ganglions de la base, les lobes frontaux et le système limbique, ont conduit à considérer le dysfonctionnement des circuits baso-thalamo-corticaux comme étant en cause dans ces manifestations psychiques rencontrées chez un grand nombre de patients.

### 1.2.2.1 Les troubles de l'humeur

La maladie de Parkinson s'accompagne fréquemment de troubles de l'humeur, se manifestant principalement sur un versant dépressif. D'après la classification du DSM-IV TR(3), les troubles de l'humeur peuvent être divisés en deux catégories principales : les troubles dépressifs et les troubles bipolaires. Les troubles dépressifs se distinguent des troubles bipolaires par l'absence d'antécédents d'épisodes maniaques, mixtes ou hypomaniaques.

Ces troubles de l'humeur peuvent s'exprimer sous formes d'épisodes ponctuels de courte durée variant de façon cyclique ou s'étendre sur une plus longue période.

Dans la symptomatologie on retrouve des manifestations d'euphorie, d'hypomanie, d'enthousiasme, d'activité excessive, de prise de risque inappropriée, d'invulnérabilité, en période où le patient est en bonne situation motrice, souvent sous l'effet d'une prise médicamenteuse à action rapide. Paradoxalement, le patient peut avoir des propos pessimistes malgré cet état euphorique. Dans ces périodes hypomaniaques, le patient présente une difficulté à distinguer la réalité du fantasme. A l'opposé, en période « off », il existe des périodes dysphoriques avec apathie, dépression, isolement social, fatigue. Les patients parkinsoniens se déclarent davantage sujets aux crises de larmes qu'avant leur maladie. Il s'agit le plus souvent d'une hyperémotivité avec une intensification excessive mais involontaire des réactions émotionnelles qui deviennent inappropriées.

Les troubles psychotiques constituent l'un des principaux motifs d'institutionnalisation du patient. Les manifestations psychotiques associées à la maladie de Parkinson sont assez variables : idées délirantes, agitation, états confusionnels et hallucinations. Les hallucinations visuelles sont les plus fréquentes. Elles touchent environ un tiers des patients. Leur phénoménologie est assez variable, allant de phénomènes hallucinatoires mineurs (sensation de présence ou de passage) à des hallucinations visuelles complexes mettant en scène des personnages, des animaux ou des objets.

La prévalence de la psychose a alors été estimée à 13 % et surviendrait essentiellement chez les patients présentant une dégradation cognitive.

La physiopathologie des troubles de l'humeur associés à la MP reste en partie méconnue. Le rôle joué par la déplétion dopaminergique, prépondérante dans la MP, est souvent évoqué mais d'autres systèmes de neurotransmission pourraient aussi intervenir.

### 1.2.2.2 Les troubles anxieux

La prévalence des troubles anxieux serait de l'ordre de 25 à 50% dans la MP alors qu'elle varie entre 5-15% dans la population générale. Les patients décrivent des sentiments excessifs ou inappropriés d'appréhension, de nervosité, d'agitation ou de tension qui persistent ou sont récurrents. Cette anxiété s'accompagne de perturbations du système nerveux végétatif sous forme d'une hypervigilance, de troubles du sommeil, de pertes d'énergie et de troubles de la concentration. Ces troubles anxieux peuvent survenir de façon isolée, précéder ou accompagner un syndrome dépressif, mais peuvent persister malgré le traitement des troubles dépressifs. L'anxiété, comme la dépression, peut-être un symptôme inaugural de la MP.

Trois types de syndromes anxieux s'associent fréquemment à la MP : le trouble panique, le syndrome d'anxiété généralisée, les phobies.

Un lien a été montré avec la déficience dopaminergique et noradrénergique dans les troubles anxieux.

### 1.2.2.3 L'apathie

Symptôme très fréquent de la maladie de Parkinson, l'apathie concernerait environ 50% des patients parkinsoniens. Elle correspond à l'expression d'un sentiment de « fatigue », intellectuelle ou mentale. Cette « fatigue » se décrit comme un manque de désirs, d'idées, d'envies, une difficulté à concrétiser un projet. Ce déficit de motivation s'accompagne d'une perte des variations émotionnelles et d'une atténuation des capacités de réponse affective. L'apathie fait partie d'un syndrome comportemental plus large comprenant, par ailleurs, l'anxiété et la dépression. Elle peut exister indépendamment de la dépression, l'apathique n'éprouvant pas les sentiments négatifs du déprimé. Cette apathie paraît liée à l'altération du système mésocorticolimbique. Le traitement par agonistes dopaminergiques semble efficace dans cette indication.

### 1.2.2.4 Les troubles cognitifs

Ils peuvent apparaître assez précocement au cours de la maladie. Ils sont dans la plupart des cas modérés et se traduisent par des troubles de la mémoire, une diminution de la capacité d'apprentissage, une lenteur d'idéalisation. Ces troubles sont liés à la maladie de Parkinson mais également aux effets secondaires des médicaments (anticholinergiques, benzodiazépines) et à la dépression. Ils altèrent mémoire et capacité de concentration. Ils entraînent un syndrome de type frontal. Ce dysfonctionnement résulte d'une désactivation du cortex frontal secondaire à l'atteinte des structures sous-corticales dopaminergiques (système nigro-strié et mésocorticolimbique). Mais les troubles cognitifs sont très peu corrélés à l'atteinte motrice et ne sont pas sensibles aux traitements dopaminergiques. En effet, la L-dopa n'améliore que transitoirement les performances intellectuelles et n'a aucun impact sur la dégradation progressive dans le temps, malgré la persistance d'une amélioration motrice. C'est pourquoi on a évoqué une atteinte associée des autres voies de neurotransmission (cholinergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques). La découverte du rôle de l'alpha-synucléine dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson et l'arrivée de nouvelles techniques d'immunomarquage ont mis en évidence une atteinte beaucoup plus diffuse avec des dépôts d'alpha-synucléine non seulement dans les noyaux du tronc cérébral et leurs projections ascendantes mais également vers tout le cortex, expliquant mieux l'installation progressive des troubles cognitifs.

### I.3 Organisation générale du système moteur (4)

Lorsque l'on prend la décision d'effectuer un acte moteur, cette décision est transmise à un centre cortical chargé de préparer le programme moteur adéquat. Il va alors initier l'exécution de ce programme moteur en activant les structures exécutives du cortex moteur. Quatre sous-systèmes moteurs distincts, mais hautement interactifs, apportent des contributions capitales au contrôle moteur: les circuits locaux de la moelle et du tronc cérébral, les voies descendantes originaires des centres supérieurs qui les contrôlent, les ganglions de la base et le cervelet.

Les motoneurones  $\alpha$  de la moelle, de même que les neurones des noyaux des nerfs crâniens du tronc cérébral, constituent le lien direct entre le système nerveux et les muscles. Les ganglions de la base et le cervelet ont un rôle important dans le contrôle moteur. Ces structures n'ont pas de projections directes sur les motoneurones  $\alpha$  ni sur les neurones de circuits locaux. C'est en régulant l'activité des neurones moteurs du cortex ou du tronc cérébral qu'elles influencent la motricité. Le programme moteur est suffisamment automatisé pour pouvoir s'adapter en permanence aux différentes modifications de la posture et de l'environnement qui ne manqueront pas de survenir. Cette adaptation permanente est rendue possible grâce à un relais modulateur placé en parallèle, le système extra-pyramidal, qui va sans cesse influencer sur l'exécution de ce programme automatique. Pour pouvoir moduler l'exécution du programme, ce système est composé de plusieurs bornes interconnectées les unes aux autres pouvant tantôt s'activer, tantôt s'inhiber. Il s'agit des noyaux gris centraux ou « ganglions de la base ». Il en résulte une balance activation-inhibition qui permet une régulation fine du système moteur.

Pour fonctionner, ce relais nécessite un carburant, la **dopamine**. Cette dopamine est un neurotransmetteur spécifique produit quasi exclusivement par une structure neuronale située dans la partie haute du tronc cérébral: *le locus niger*.

#### I.3.1. Le système dopaminergique

##### I.3.1.1 La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur appartenant au groupe des monoamines et plus particulièrement à la classes des catécholamines. La dopamine provient d'un acide aminé d'origine alimentaire: la tyrosine (Figure 1). La tyrosine est tout d'abord hydroxylée par une enzyme (tyrosine hydroxylase) qui la transforme en L-dopa. Cette enzyme fonctionne en permanence au maximum de ces capacités, c'est-à-dire qu'un apport supplémentaire de tyrosine n'augmente en rien le taux de L-dopa. Mais, au contraire, un défaut d'apport ou d'absorption de tyrosine ou une inhibition de la tyrosine hydroxylase diminuent la quantité de L-dopa synthétisée. Cela est à prendre en compte dans l'alimentation du parkinsonien. Dans le sang périphérique, une partie de cette L-dopa est dégradée en dopamine par une autre enzyme, la dopadécarboxylase (DDC). Une autre partie est dégradée en 3-O-méthyl-dopa par une troisième enzyme, la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT). Ainsi, seule une faible part de la L-dopa circulante passe la barrière hématoencéphalique. Une fois passée dans le système nerveux central, la L-dopa est transformée en dopamine par la DDC intracérébrale. Or cette enzyme fonctionne en-dessous de ses capacités. Elle est donc capable de faire face à un apport exogène de L-dopa et de la transformer en dopamine.

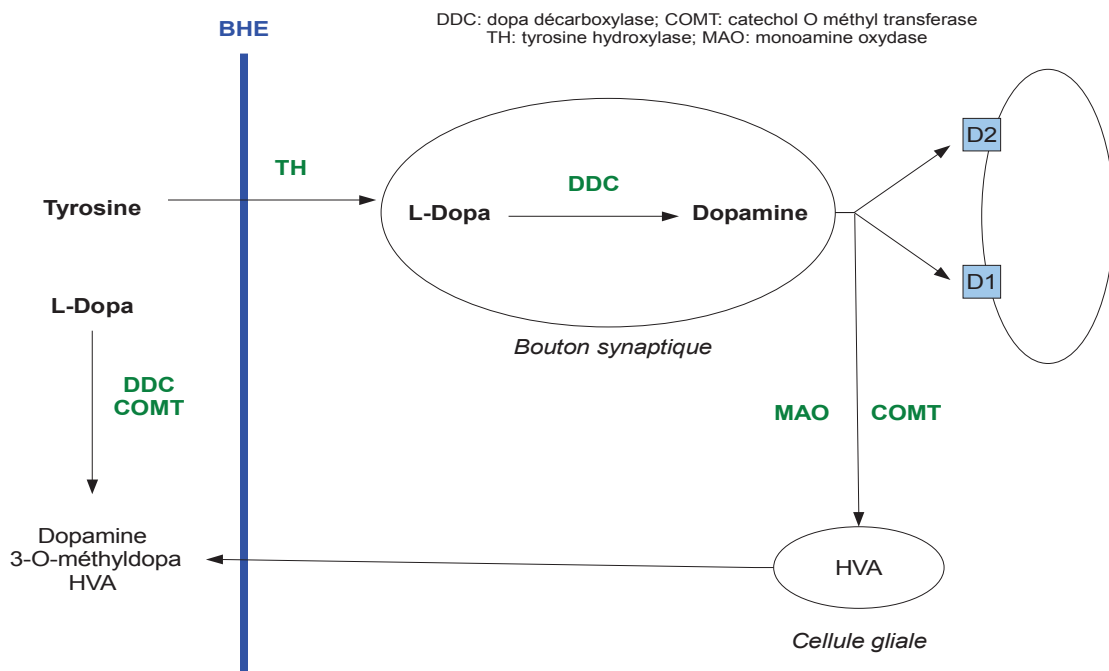
Ces enzymes se trouvent dans les boutons synaptiques des neurones, tant en périphérie que dans le système nerveux central. La dopamine est synthétisée dans les neurones. Une fois cette synthèse réalisée, elle est stockée dans des vésicules synaptiques qui la libèreront dans la fente synaptique lors de l'arrivée d'un potentiel d'action.

La dopamine ainsi libérée a plusieurs deveniris:

- une partie se fixe sur le récepteur dopaminergique postsynaptique et permet donc la transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre;
- une petite partie se fixe sur des récepteurs dopaminergiques présynaptiques spécifiques qui sont des auto-régulateurs modulant l'activité des neurones et leur capacités à synthétiser le neurotransmetteur;
- une autre partie est dégradée en acide homovanillique (HVA) dans le fente synaptique par la COMT présente sur la membrane des neurones du striatum;
- une dernière partie de la dopamine libérée est « recaptée » par la terminaison neuronale présynaptique qui l'a libérée. Elle est alors soit recyclée et restockée dans les vésicules, soit dégradée par une mono-amino-oxydase (MAO) et éliminée, elle aussi, sous forme d'HVA.

Quant à l'action excitatrice ou inhibitrice de la dopamine, elle est fonction du récepteur dopaminergique spécifique porté par le neurone postsynaptique.

**Figure 1:** *Métabolisation de la dopamine (Zagnoli, Rouhart)*



### 1.3.1.2 Les récepteurs dopaminergiques

Il existe 5 types de récepteurs dopaminergiques (D1 à D5). Ils sont situés sur les dendrites, le corps cellulaire et les terminaisons des neurones (Tableau 1). Selon le type de récepteur, la dopamine (DA) peut être stimulante ou inhibitrice. Il existe deux familles de récepteurs dopaminergiques (D1 et D2) qui peuvent se définir par leur couplage positif ou négatif à l'adénylate cyclase et par leurs ligands.

- La famille des récepteurs D1: elle comprend les récepteurs D1 proprement dits, principalement situés dans le striatum, et les récepteurs D5 situés dans le cortex frontal, l'hippocampe et l'hypothalamus (régions du système limbique). L'activation membranaire des récepteurs de type D1 provoque une production d'AMPcyclique avec une excitation du neurone postsynaptique.

- La famille des récepteurs D2: elle comprend les récepteurs D2, D3 et D4. L'activation membranaire des récepteurs de type D2 inhibe la production d'AMPcycloique et conduit à l'inhibition du neurone qui les supporte. Les récepteurs D2 sont pré et post-synaptiques. Ils sont en grand nombre dans le striatum. La stimulation des autorécepteurs présynaptiques D2 (situés au niveau des systèmes mésolimbique et nigrostrié) diminue la synthèse et la libération de dopamine. Les récepteurs D1 et D2 fonctionnent de façon synergique par coopérativité positive : l'activation des D1 facilite l'action de la dopamine sur les D2. Les antagonistes D1 bloquent les effets moteurs des agonistes D2 dans un environnement pauvre en dopamine. Les récepteurs D3 sont surtout présents dans le système limbique. Ils interviennent dans les interactions fonctionnelles entre les récepteurs D1 et D2. Leur rôle dépend du niveau d'activité du système dopaminergique. Les récepteurs D4 sont situés principalement dans le noyau amygdalien et le cortex frontal.

**Tableau 1: Les récepteurs dopaminergiques**

Type	D1	D5	D2	D3	D4
Couplage	Couplage aux protéines G avec l'AMPc comme second messenger				
Mécanisme	Activateurs, postsynaptique	↑ AMPc	Inhibiteurs, ↓ AMPc pré- et post-synaptiques		
Localisation	striatum, cortex, hippocampe, hypothalamus		striatum, substance noire pc, hypothalamus, cortex limbique, cortex frontal		

### I.3.1.3 Les voies de la transmission dopaminergique

Dans l'encéphale, les neurones dopaminergiques représentent environ 1% des neurones totaux. Les systèmes dopaminergiques sont organisés de telle sorte que quelques neurones dopaminergiques se projettent sur de nombreuses structures. Ils jouent ainsi un rôle majeur dans la régulation sensori-motrice. De plus, ils contrôlent la vigilance, l'humeur, l'attention, la motivation et la mémorisation.

Le site principal des neurones dopaminergiques est le mésencéphale. On les trouve dans deux systèmes nucléaires: la substance noire et l'aire tegmentale ventrale. Seule la partie compacte de la substance noire (SNpc) est constituée de neurones dopaminergiques. De ces neurones dopaminergiques du mésencéphale partent deux systèmes efférents et une voie annexe, avec chacun une topographie spécifique et une certaine somatotopie (Figure 2):

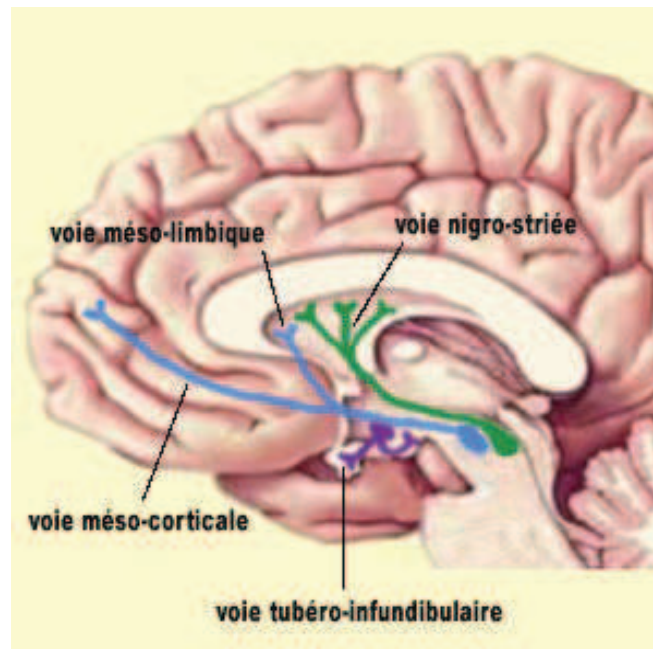
- **le système nigrostrié:** il se projette massivement de la Snpc vers le striatum (noyau caudé et putamen) et à un degré moindre vers le pallidum et le noyau sous-thalamique. Ce système nigrostrié joue un rôle majeur dans la motricité.

- **le système mésocorticolimbique:** il associe l'aire tegmentale ventrale au cortex limbique d'une part et au cortex frontal d'autre part. Ce système intervient dans le processus de régulation de la vigilance, de l'attention, de la motivation, de la mémorisation et de l'humeur.

• **La voie tubéro-infundibulaire** : elle va de l'hypothalamus à l'hypophyse. Elle influence la sécrétion de certaines hormones comme la prolactine.

On trouve également des neurones dopaminergiques dans le système nerveux périphérique. Ils sont situés dans les ganglions sympathiques et périvasculaires. Il s'agit principalement de récepteurs péri-artériels qui ont pour fonction de diminuer le tonus vasoconstricteur.

**Figure 2:** Les voies de la transmission dopaminergique (Marieb, 2005)



### 1.3.2 Les noyaux gris centraux

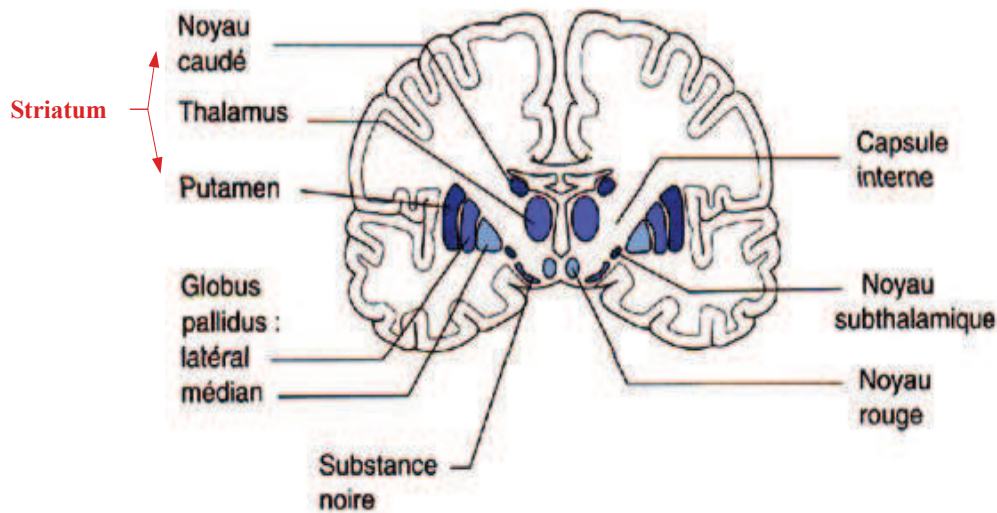
#### 1.3.2.1 Organisation anatomique

Les noyaux gris centraux (NGC) sont un des éléments clés de la motricité. Ils appartiennent au système extrapyramidal et permettent de moduler le mouvement et en particulier les mouvements appris et exécutés de façon automatique. Ils participent en premier lieu à la programmation et au contrôle des mouvements. En deuxième lieu, les NGC jouent un rôle dans la cognition, l'humeur et les comportements non moteurs.

Ces noyaux gris centraux ou ganglions de la base correspondent à un ensemble fonctionnellement diversifié de noyaux enfouis dans la profondeur des hémisphères cérébraux.

Lorsque l'une des composantes des ganglions de la base ou des structures associées est affectée, le patient ne peut plus passer sans à-coups des commandes qui déclenchent un mouvement à celles qui le font cesser. Les mouvements désordonnés qui s'ensuivent peuvent s'expliquer par une activité anormale des neurones moteurs centraux due à l'absence du contrôle superviseur qu'exercent normalement sur eux les ganglions de la base.

**Figure 3** Anatomie des noyaux gris centraux (Marieb, 2005)



On distingue anatomiquement 6 structures différentes (Figure 3):

**1. Le noyau caudé**

**2. Le noyau lenticulaire**, en forme de pyramide, est séparé en deux parties:

- le *putamen*, sur la face externe, est étroitement lié au noyau caudé par de nombreux ponts. Il forme avec lui une entité fonctionnelle particulière, le striatum. Le striatum contient des neurones gabaergiques et 5 à 10% de neurones cholinergiques.
- Le *pallidum* (ou globus pallidus), sur la face interne, est divisé en 2 noyaux, un externe (Gpe) et un interne (Gpi).

**3. Le noyau sous-thalamique**, constitué de neurones glutamatergiques.

**4. Le locus niger (ou substance noire)** est une masse volumineuse de neurones située au milieu de chacun des deux pédoncules cérébraux. Il est constitué de deux régions:

- une *partie compacte* (Lnpc ou SNpc), dorsale, riche en neurones dopaminergiques. Sa pigmentation noire est due à la présence de mélanine, produit de dégradation de la dopamine. C'est cette partie compacte qui projette ses neurones dopaminergiques vers le striatum, formant la voie nigrostriée.
- une *partie réticulée* (Lnpr ou SNpr), ventrale, riche en neurones gabaergiques. Fonctionnellement et cytologiquement, cette partie réticulée du locus niger est liée au pallidum interne. LNpr et Gpi peuvent quasiment être considérés comme une même structure que la capsule interne couperait en deux.

**5. Le noyau rouge** joue un rôle dans la synergie des différents mouvements du corps, l'attitude, la posture et les réflexes labyrinthiques.

**6. Le thalamus** est le plus volumineux des noyaux gris. C'est le noyau ventro-latéral qui est concerné par l'organisation motrice. Son rôle est d'activer le programme moteur.



### 1.3.2.2 Fonctionnement général des NGC

Les NGC sont connectés au cortex moteur et au thalamus dont ils reçoivent des projections afférentes et projettent leurs efférences en retour vers le cortex moteur, le thalamus et le tronc cérébral. Le striatum constitue la porte d'entrée principale des messages afférents en provenance du cortex vers les NGC tandis que le GPi et la SNpr servent de porte de sortie vers le cortex moteur via des noyaux relais spécifiques du thalamus (Cf Annexe 1).

La dopamine est produite par les neurones de la Substance Noire pars compacta. Par son effet sur le striatum, la dopamine entraîne une diminution de l'activité en sortie des NGC et produit ainsi une désinhibition des voies thalamocorticales. Ceci facilite l'exécution des mouvements.

Ainsi, on peut aisément concevoir qu'une carence en dopamine secondaire à une lésion du locus niger entraîne un dysfonctionnement du système relais de la motricité. Ce dysfonctionnement consiste en un défaut d'initiation de l'exécution du programme moteur et conduit donc à une diminution des capacités motrices

Les NGC ont également un rôle dans les activités cognitives, l'humeur et les comportements non moteurs. On décrit ainsi trois autres circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux.

1) Le **circuit préfrontal dorsolatéral** est impliqué dans les fonctions exécutives (préparation et programmation des actions) qui mettent en jeu les aires associatives du cerveau.

2) Le **circuit orbitofrontal latéral** joue un rôle dans l'empathie et les réponses appropriées aux stimuli sociaux.

3) Le **circuit cingulaire antérieur** projette sur le striatum ventral. Ce circuit joue un rôle important dans la motivation des comportements.

L'altération du fonctionnement du circuit moteur squelettique impliquant les NGC donne naissance à des pathologies du mouvement dans le sens d'un ralentissement (akinésie de la maladie de Parkinson par exemple) ou des mouvements involontaires (syndromes hyperkinétiques, dyskinésies). Si les désordres fonctionnels touchent les autres circuits, ils peuvent donner lieu à des troubles de l'action (impulsivité, apathie) pour le circuit associatif, de l'humeur (manie, dépression) ou des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) pour le circuit limbique orbito frontal latéral, pathologies à la frontière entre la neurologie et la psychiatrie.

## **1.4 Les traitements de la maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson est l'une des rares atteintes dégénératives du système nerveux central accessibles à la thérapeutique médicamenteuse. Le traitement médical de la maladie de Parkinson consiste à restaurer la transmission dopaminergique devenue déficiente. Aujourd'hui encore, la L-dopa demeure le meilleur traitement symptomatique de cette maladie, presque 30 ans après sa commercialisation. Cependant, la nécessité d'une transformation intraneuronale en dopamine en constitue le point faible puisque, au cours de la maladie, la perte cellulaire altère les possibilités de synthèse et de stockage de ce neuromédiateur à partir du précurseur que constitue la L-dopa. Ce phénomène contribue vraisemblablement à l'émergence des fluctuations motrices dopa-induites observées chez certains patients après quelques années de traitement. La synthèse, dans les années 70, d'agonistes dopaminergiques actifs directement sur les récepteurs post-synaptiques et possédant une durée d'action plus importante que la L-dopa a contribué à combler cet inconvénient de la dopathérapie. La mise au point d'inhibiteurs de la monoamine - oxydase - B

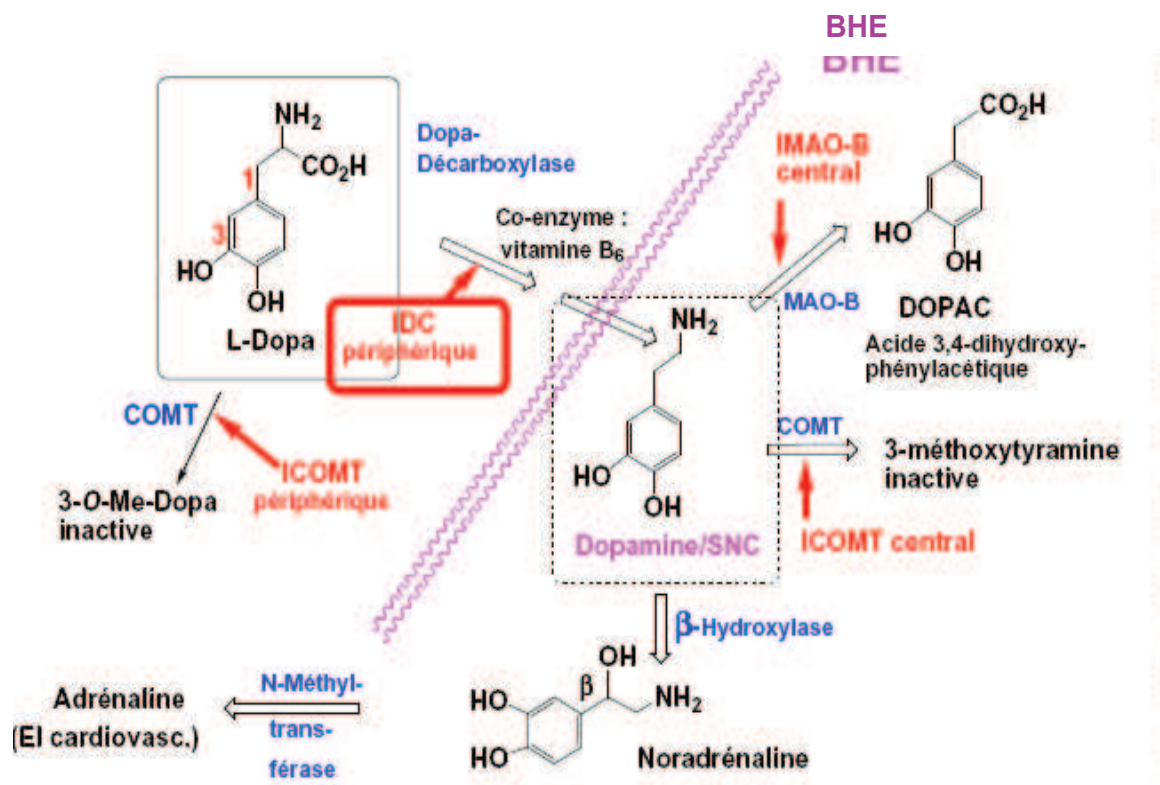
(MAO-B) et plus récemment d'inhibiteurs de la catéchol - O - méthyl - transférase (ICOMT) prolongeant la demi-vie de la L-dopa a constitué un autre progrès.

Enfin, depuis le début des années 1990, l'amélioration des techniques neurochirurgicales, associée à une meilleure connaissance de la physiopathologie de la maladie, ont permis le développement d'une nouvelle approche thérapeutique: la neurochirurgie de la maladie de Parkinson (thermocautérisation, stimulation intracérébrale).

#### 1.4.1 Les médicaments antiparkinsoniens (1,5,6)

Le but du traitement médical est de compenser le déficit dopaminergique au niveau du striatum en administrant soit un précurseur de la dopamine, soit un agoniste dopaminergique ou en inhibant le métabolisme de la dopamine par la voie de la monoamine-oxydase B (MAO-B) ou de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) (Figure 4). La stratégie thérapeutique sera envisagée en fonction de la forme clinique et du stade évolutif de la maladie.

**Figure 4:** Les sites d'action des principaux médicaments antiparkinsoniens (E. Nicolle, 2008)



La L-dopa et les traitements qui freinent la dégradation de la dopamine (inhibiteurs de la COMT et de la MAO) permettent de réactiver la boucle nigro-striée. Les agonistes dopaminergiques, plus affines pour les récepteurs D2 que D1, vont à nouveau favoriser l'inhibition de la voie indirecte et donc permettre le mouvement.

#### 1.4.1.1 La Lévodopa

C'est le médicament le plus utilisé car le plus actif. Il s'agit d'un précurseur de la dopamine capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), contrairement à la dopamine.

Cette L-dopa est décarboxylée en dopamine et stockée à l'intérieur des neurones. Cependant, la décarboxylation périphérique interdit le passage encéphalique de la dopamine. En effet, seuls 1 à 3% de la L-dopa atteint le système nerveux central (SNC). Initialement utilisée pure, la L-dopa est donc actuellement toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase (IDC).

Ces inhibiteurs de la dopa décarboxylase (le bensérazide ou la carbidopa) agissent au niveau périphérique, ils ne passent pas la BHE. Ils ont permis de réduire considérablement les effets indésirables liés à la formation périphérique de dopamine (hypotension artérielle, nausées et vomissements), et de multiplier la biodisponibilité de la dopa dans le cerveau par 10-20, permettant ainsi de diminuer les doses de L-dopa administrées de 75%.

L-dopa + Benzeraside: Modopar®

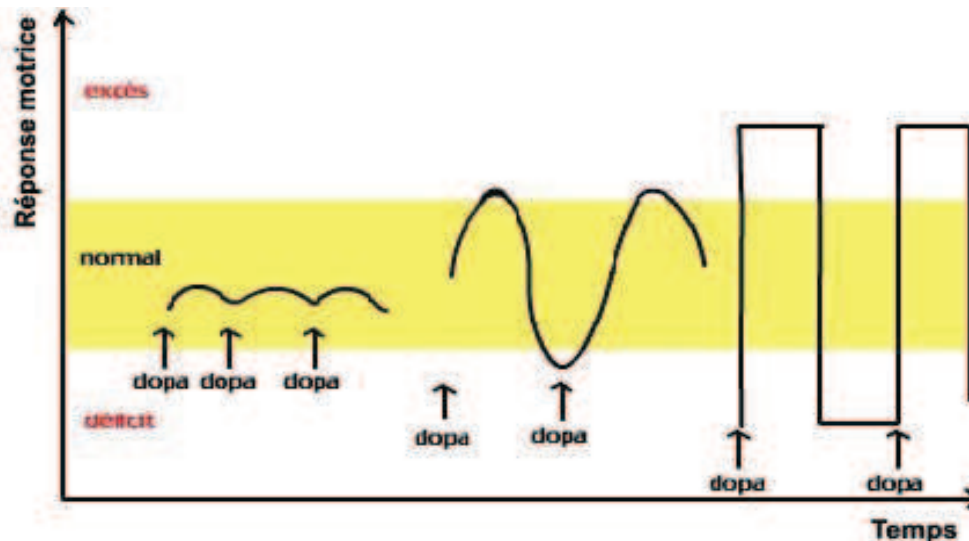
L-dopa + Carbidopa: Sinemet®

Ces spécialités existent également sous formes à libération prolongée (LP). Elles maintiennent des concentrations de dopamine plus durables et plus régulières en réduisant les pics sériques. Leur intérêt est de prolonger la durée d'action de chaque prise, afin de limiter la durée et la sévérité des fluctuations motrices. L'emploi d'une forme LP permet de diminuer le nombre de prises en moyenne de 25% mais la posologie doit être augmentée au moins d'autant du fait d'une biodisponibilité réduite d'environ 30 à 40%. Des formes dispersibles peuvent également être proposées aux patients, notamment ceux présentant des troubles de la déglutition. Son délai d'action plus rapide que la forme standard (10 à 15 minutes) rend cette forme galénique également très précieuse en cas de blocage ou pour obtenir un effet « starter ».

La dopamine stimule tous les récepteurs dopaminergiques et l'on pourrait penser que la L-dopa constitue le médicament idéal. Ce n'est pas tout à fait le cas en termes pharmacocinétiques. En effet, la L-dopa subit une résorption rapide dans l'intestin grêle. Elle entre en compétition avec les acides aminés pour sa résorption et son transport actif au niveau de la BHE et de la barrière intestinale. Les interactions avec l'alimentation retarde et diminue sa résorption jéjunale. Le pic de concentration plasmatique de la L-dopa est de 1-2 heures (par voie orale) et sa demi-vie plasmatique est courte, de l'ordre de 1,5 à 3 heures (en présence d'un inhibiteur de la dopa-décarboxylase). Les 2/3 de la dose administrée sont retrouvés dans les urines (8h) sous formes de métabolites.

Ce sont les neurones dopaminergiques survivants qui assurent l'amortissement de cette cinétique, grâce à leur capacité de stockage et de sécrétion endogène de dopamine. Lorsque la perte neuronale devient critique, la seule dopathérapie ne permet plus d'assurer une stimulation dopaminergique stable (Figure 5). L'état moteur du patient tend alors à suivre précisément l'évolution de la concentration plasmatique en L-dopa, et des troubles moteurs nouveaux apparaissent (fluctuations motrices, dyskinésies) qui semblent résulter de la stimulation intermittente des récepteurs dopaminergiques à l'origine d'une modification de leur sensibilité.

**Figure 5: Evolution de la réponse à la L-dopa au cours de la maladie de Parkinson (Nicolle, 2008)**



### Mécanisme d'action de la L-dopa

La L-dopa est efficace sur l'ensemble des symptômes de la maladie bien que le tremblement soit moins rapidement et moins efficacement corrigé que l'hypertonie et l'akinésie. La L-dopa étant dépourvue d'activité pharmacologique propre. L'action pharmacologique se réalise par l'intermédiaire de son métabolite, la dopamine, qui va stimuler les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques au niveau du striatum. La dopamine agit via les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 pré et post synaptiques. Elle a aussi des effets sur d'autres récepteurs mais à des doses supérieures : récepteur bêta adrénergique (doses élevées), récepteur alpha adrénergiques (doses très élevées).

La dopamine a des effets périphériques liés aux récepteurs dopaminergiques ou aux autres récepteurs. Cette activité périphérique est souvent responsable des effets secondaires cardiovasculaires ou gastro-intestinaux de la dopamine.

### Les effets indésirables de la dopathérapie

–Centraux : psychoses avec délires et hallucinations, troubles extrapyramidaux avec fluctuations motrices et dyskinésies. Ils apparaissent lors de traitement à moyen terme et constitue une des difficultés majeures de la prise en charge à long terme car 50% des patients en souffrent.

–Périphériques: nausées, vomissements, anorexie, hypotension orthostatique, hypertension (si doses élevées), troubles du rythme. Ces effets apparaissent surtout lors de la mise en route du traitement et de l'ajustement posologique.

–Perte d'efficacité thérapeutique : elle apparaît après plusieurs années de traitement et nécessite l'augmentation des doses ou l'adjonction d'un traitement complémentaire.

–Fluctuations de la performance : l'effet thérapeutique est plus long à se mettre en place et disparaît plus rapidement (« épuisement de fin de dose »). Dans certains cas on voit également le patient passer brutalement d'un effet de déblocage (phase ON) à un effet de blocage (OFF). Cet effet indésirable appelé effet « ON-OFF » semble être corrélé aux prises de L-dopa. Mais on considère surtout que l'évolution de la maladie entraîne une diminution de la capacité de stockage de la dopamine au niveau du striatum et que les effets thérapeutiques deviennent très dépendants des concentrations plasmatiques.

–Mouvements anormaux associés soit au « milieu de dose » (mouvement pseudochoréiques des extrémités) : ils résultent d'une hypersensibilité des terminaisons dopaminergiques.

### 1.4.1.2 Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques oraux exercent une action directe sur les récepteurs à la dopamine, ils n'ont pas besoin d'être biotransformés. Ils ont tous une forte affinité pour les récepteurs D2 pré et post synaptiques. Par leur action pré-synaptique, ils modulent la libération de dopamine dans la fente synaptique. Par leur action post-synaptique, ils agissent de façon indépendante des capacités de stockage en dopamine et du nombre de neurones dopaminergiques. Leur action sur les récepteurs D1 est variable (Tableau 1).

Les agonistes dopaminergiques constituent le traitement de première intention chez le sujet jeune. Ils peuvent être utilisés en monothérapie dans une maladie de Parkinson de novo. Ils doivent être utilisés à une posologie suffisante. Les doses faibles pouvant avoir un effet paradoxal sur le syndrome extrapyramidal. Lorsqu'ils sont associés à la L-dopa, ils permettent la réduction de sa posologie d'environ 30% et une nette diminution des fluctuations motrices. Leur utilisation à forte dose est limitée par leurs effets secondaires dus à leur action sur les autres systèmes dopaminergiques: nausées, vomissement, somnolence diurne excessive, accès de sommeil brusques, hypotension orthostatique, confusion, dyskinésies. Une mise en route très progressive (souvent sur plusieurs semaines) du traitement est impérative avec tous ces agonistes.

Par rapport à la L-dopa, les agonistes dopaminergiques ont l'avantage de présenter une demi-vie plasmatique plus longue et des complications motrices moins fréquentes. Ils n'entrent pas en compétition avec d'autres substances pour traverser de manière active la BHE ou la barrière digestive, comme la lévodopa. En revanche, ils ont une tolérance moindre à niveau d'efficacité équivalent. Les troubles mentaux (confusion, délire) sont plus fréquents et plus graves que sous L-dopa (réversibles à l'arrêt du traitement).

On distingue deux classes parmi ces produits :

- Les plus anciens sont dérivés de l'acide lysergique, alcaloïde de l'ergot de seigle possédant une activité dopaminergique. Ils sont appelés « ergolines » ou « ergopeptines ». Ils possèdent, outre des propriétés agonistes dopaminergiques, des propriétés alpha - adrénergiques ou sérotoninergiques responsables d'effets indésirables (vasospasme, valvulopathie cardiaque, œdème des membres inférieurs, fibrose pulmonaire ou rétropéritonéale).
- Les agonistes plus récents sont des composés synthétiques plus spécifiques des récepteurs D2, présentant moins d'effets indésirables.

Huit molécules sont actuellement commercialisées. Leurs affinités pour les cinq récepteurs dopaminergiques diffèrent de l'une à l'autre.

#### ➤ Les dérivés ergotés

##### **Bromocriptine (PARLODEL®)**

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et D3 et antagoniste des récepteurs D1. Il agit d'abord sur la symptomatologie akinéto-hypertonique de la maladie de Parkinson puis de façon plus modérée et retardée sur les tremblements.

Effets indésirables: nausées, vomissements, hypotension orthostatique, troubles vasculaires périphériques (œdèmes des membres inférieurs, syndrome de Raynaud), troubles psychiques (excitation, hallucinations, confusions). Ils semblent plus fréquents qu'avec la L-dopa. Ils sont plus importants chez les patients âgés et pour de fortes doses.

### **Piribédil (TRIVASTAL®)**

Le piribédil n'est pas un dérivé de l'ergot de seigle mais un produit de synthèse. Il s'agit d'un agoniste D1/D2. Il présente également une action alpha-2-adrénergique. Paradoxalement, son efficacité porte plutôt sur le tremblement et moins sur l'akinésie et l'hypertonie.

Les effets indésirables sont rares (4%) : ils sont principalement d'ordre digestif et pourront être évités si les posologies usuelles sont atteintes progressivement.

### **Lisuride (DOPERGINE®)**

C'est un analogue structural de la bromocriptine, agoniste des récepteurs D2. Associé à la lévodopa, il permet d'en réduire les doses et les fluctuations d'activité. Il présente les effets indésirables des agonistes dopaminergiques (troubles psychiques, hypotension).

### **Pergolide (CELANCE®)**

**Il a été retiré du marché le 02 mai 2011.** Son utilisation était limitée en raison du risque de fibrose valvulaire cardiaque lié à son emploi.

### ➤ **Dérivés non ergotés**

#### **Amantadine (MANTADIX®)**

Ce produit déjà ancien et utilisé initialement comme antiviral (traitement prophylactique de la grippe) est prescrit dans la maladie de Parkinson seul ou en association à la L-dopa. Il s'agit d'un agoniste dopaminergique. Son action serait indirecte: elle augmenterait la libération de la DA par les terminaisons pré-synaptiques striatales. Une action antagoniste sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergique a également été mise en évidence. L'amantadine améliore à la fois l'akinésie, l'hypertonie et le tremblement. Son efficacité tend cependant à s'épuiser en quelques mois. Elle reste donc un traitement d'appoint thérapeutique intéressant.

#### **Apomorphine (APOKINON, amp. inj. et Stylo inj.)**

Découverte en 1869 par acidification de la morphine, cette molécule est l'agoniste dopaminergique le plus puissant. Son utilisation a été proposée dès 1884 dans la maladie de Parkinson. Le traitement *per os* (PO) a cependant été abandonné en raison des nombreux effets secondaires observés, notamment dus aux propriétés émétisantes du produit, ainsi qu'en raison de son inactivation par voie orale avec un effet de premier passage hépatique très important. Depuis, l'administration par voie injectable sous-cutanée est devenue le traitement de choix des phases « off » brutales et invalidantes.

L'apomorphine stimule les récepteurs D1 et D2 avec la même affinité que la L-dopa. Elle est indiquée comme traitement d'appoint des fluctuations motrices sévères de la dopathérapie. Elle est le seul agoniste capable de supprimer les phases « off » en moins de 10 minutes. La biodisponibilité par voie sous-cutanée est de 100% contre 2% *per os*, avec une absorption complète et une concentration maximale atteinte en 8 minutes. Sa demi-vie moyenne est de 34 minutes. Il n'y a pas d'accoutumance ni d'épuisement d'effet à long terme.

Les effets indésirables le plus souvent rencontrés sont: nausées, vomissements, somnolence, dyskinésie, confusion, hypotension, hyperéosinophile. Il n'y a pas d'effet « morphine-like ».

### **Ropinirole (REQUIP®)**

Molécule ayant pour indication le traitement de la maladie de Parkinson soit en première intention en monothérapie pour différer la mise en route de la dopathérapie, soit en association avec la lévodopa lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant (fluctuations de fin de dose ou effets "on-off"). C'est un agoniste dopaminergique présentant une forte affinité pour les récepteurs D2 et D3.

Les effets indésirables englobent nausées, vomissement, accès brusques de sommeil, confusion, hallucination et hypotension orthostatique.

### **Pramipexole (SIFROL®)**

Cet agoniste dopaminergique possède lui aussi une affinité pour les récepteurs D2 et surtout D3. Il a une demi-vie d'action longue. Cette affinité D3 pourrait faire envisager une action sur les troubles cognitifs et l'humeur. Les effets indésirables sont: nausée, vomissement, constipation, somnolence, hallucination, dyskinésie, accès d'hypersomnie. Une surveillance ophtalmologique est également recommandée.

### **Rotigotine (NEUPRO® patch)**

La rotigotine est un agoniste dopaminergique D3/D2/D1 de type non ergoline destiné au traitement de la maladie de Parkinson. Il s'agit d'un patch délivrant l'agoniste en continu. La rotigotine est indiquée en monothérapie pour le traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique, ou en association avec la lévodopa.

Le dispositif transdermique est appliqué une fois par jour. Il doit être appliqué approximativement à la même heure chaque jour. Il reste sur la peau pendant 24 heures et doit ensuite être remplacé par un dispositif neuf, en choisissant un autre site d'application.

#### 1.4.1.3 Les inhibiteurs enzymatiques

Le concept sous-jacent au développement de ces médicaments était de prolonger l'effet thérapeutique de la L-DOPA en inhibant les enzymes participant à sa dégradation. La MAO a été la première cible pharmacologique dans ce domaine.

#### ➤ Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase B (IMAO-B)

### **Sélégiline (DEPRENYL®)**

Au niveau cérébral, la dopamine est essentiellement catabolisée par la forme B de la MAO. Ainsi, la sélégiline est un inhibiteur sélectif et irréversible de la MAO-B. Elle possède un léger effet symptomatique propre et renforce l'action de la dopamine. Elle permet de réduire les doses de L-dopa de 10 à 15%. L'effet thérapeutique est prolongé. Il est lié au *turn-over* de la MAO, voisin de 10 jours. Sa demi-vie plasmatique est longue, de l'ordre de 39H.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux de la L-dopa qu'ils renforcent et prolongent. De plus, on note une élévation modérée des transaminases et des troubles du rythme supra-ventriculaire, ainsi que des difficultés d'endormissement dues à une action « amphétamine-like ».

### **Rasagiline (AZILECT®)**

Molécule récemment commercialisée, la rasagiline est un inhibiteur irréversible de deuxième génération. Elle est plus sélective et 10 fois plus puissante que la sélégiline. Elle a montré son efficacité en monothérapie dans les formes débutantes ou en association aux autres traitements dans les formes fluctuantes.

## ➤ Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT)

### **Entacapone (COMTAN®)**

C'est un inhibiteur périphérique sélectif et réversible de la COMT. L'Entacapone agit essentiellement au niveau *périphérique* (tube digestif, foie et plasma), en inhibant la transformation par la COMT de la L-dopa en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD), un métabolite inactif présumé antagoniser la pénétration de la L-dopa dans le cerveau. Il augmente de façon dose-dépendante la biodisponibilité périphérique et le transfert de la L-dopa au niveau cérébral de 30%. Il est toujours utilisé en association avec la L-dopa car il n'a pas d'effet symptomatique propre.

Il est indiqué en tant qu'adjuvant au traitement standard par L-dopa/inhibiteur de décarboxylase chez les patients ayant des akinésies de fin de dose et des effets « on-off ». Il augmente les périodes « on » et réduit les périodes « off » de 25% environ en augmentant l'intensité de l'effet de chaque prise. Le nombre de prises de L-dopa, et/ou sa posologie en sont réduits à peu près d'autant. Les effets indésirables sont ceux de la dopathérapie. Des diarrhées sont observées dans 10% des cas, pouvant contraindre à l'arrêt du traitement.

### **Tolcapone (TASMAR®)**

Inhibiteur central et périphérique de la COMT. Son mécanisme d'action est similaire à celui de l'entacapone. Compte tenu du risque d'hépatite fulminante, il n'est actuellement indiqué en association à la L-dopa qu'en cas d'intolérance à l'entacapone sous surveillance stricte des transaminases.

#### 1.4.1.4 Les anticholinergiques

*Trihexyphénydile Artane* ®

*Scopolamine Génoscopamine* ®

*Bipéridène Akineton* ®

*Tropatépine Lepticur* ®

Ce sont des antagonistes muscariniques au niveau central et périphérique. Ils réduisent l'hyperactivité cholinergique striatale résultant de la réduction du tonus inhibiteur dopaminergique. Ils n'ont pratiquement aucune action sur l'akinésies. Leur indication est restreinte au tremblement du sujet jeune. Les effets indésirables sont fréquents, souvent sévères et dose-dépendants. Les effets indésirables périphériques muscariniques sont: sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, rétention urinaire, constipation. L'effet des anticholinergiques au niveau cortico hypocampique pourrait expliquer les troubles de la mémoire et les syndromes confusionnels observés avec ces médicaments.

#### 1.4.2 Le traitement chirurgical

Depuis la fin des années 1980, le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson a fait un retour en force. Le principe général consiste à bloquer une des structures du circuit nigro-striopallido-thalamique dont l'hyperactivité est responsable de la symptomatologie. Ce « blocage » peut-être effectué par destruction (thermocautérisation) ou par stimulation à haute fréquence (stimulation cérébrale profonde: SCP). Différentes cibles ont progressivement été définies en fonction des symptômes: pallidum interne, noyau ventral intermédiaire du thalamus, noyau sous-thalamique (NST). Cette dernière structure est actuellement la principale cible thérapeutique des traitements par stimulation cérébrale profonde (SCP).



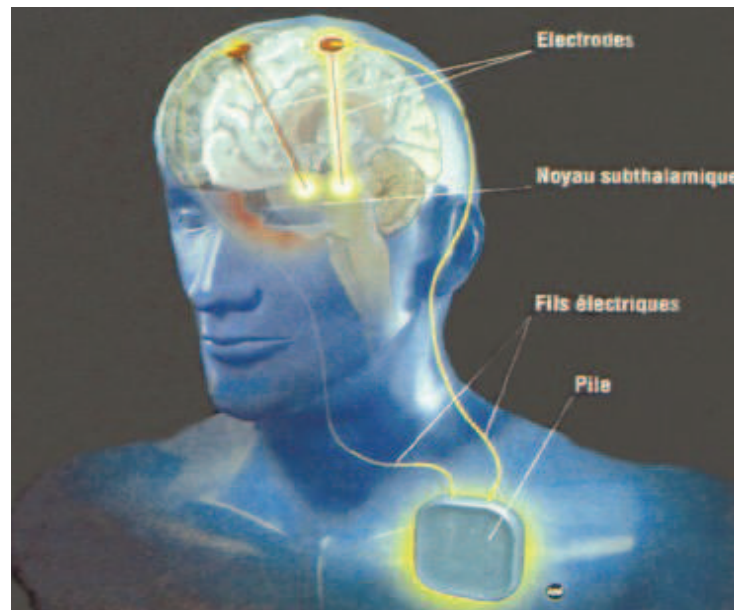
Le NST est, comme le striatum, une structure d'entrée des ganglions de la base et aussi un régulateur de toutes ces sorties. Une déficience dopaminergique du système nigro-striatal est associée à un hyperfonctionnement du NST et du pallidum interne. La boucle motrice passe par la partie postérolatérale du NST. Une stimulation ultrafocale de cette structure va donc avoir une action motrice spectaculaire (Figure 6).

Les techniques de stimulation cérébrale profonde ont bouleversé la prise en charge des formes évoluées de certaines maladies de Parkinson idiopathique. En Europe, la SCP a supplanté les techniques dites lésionnelles (thermocoagulation) car elle a l'avantage d'être conservatrice et potentiellement réversible.

Tous les parkinsoniens ne justifient évidemment pas d'un traitement chirurgical, ni même tous ceux pour qui le traitement médical a échoué. Pour obtenir de meilleurs résultats, il faut une sélection rigoureuse des patients. Le principe de base est l'existence d'une maladie invalidante, mal contrôlée par un traitement bien conduit avec des fluctuations d'effet mais conservant une bonne dopa-sensibilité.

Comme toute chirurgie, cette intervention comporte des risques. La mortalité est inférieure à 1 %. La morbidité chirurgicale est relative aux complications hémorragiques avec déficit neurologique postopératoire (2-3 %), aux complications infectieuses (5 %) et mécaniques. D'autres effets indésirables, en rapport avec la SCP ou des modifications du traitement médicamenteux, ont été rapportés. Il s'agit de troubles du comportement et de l'humeur, avec notamment une aggravation de l'apathie chez certains patients opérés.

**Figure 12:** *La stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique (Zagnoli, Rouhart)*



*La SCP consiste en l'application d'une stimulation électrique permanente à haute fréquence à des cibles sous-corticales, grâce à des électrodes implantées par chirurgie stéréotaxique et reliées à un(des) stimulateur(s) implanté(s) en sous-cutané. Le plus fréquemment, il s'agit d'une stimulation bilatérale des noyaux sous-thalamiques qui agit sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement, la dystonie du off. Ce traitement permet une réduction du traitement dopaminergique, et de ce fait améliore aussi les dyskinésies dopa-induites. Dans des cas particuliers, d'autres cibles uni ou bilatérales peuvent être proposées tels le noyau ventral intermédiaire du thalamus en cas de tremblement prédominant ou le globus pallidus interne en cas de dyskinésies importantes.*

A ce jour, aucun traitement curatif de la maladie de Parkinson n'existe.(7) Le traitement médical actuel a donc pour principaux objectifs de :

- corriger les symptômes moteurs et non moteurs (dépression, apathie, troubles du sommeil, douleurs, troubles cognitifs, dysautonomie) et d'éviter les complications (chutes).
- atténuer le plus longtemps possible les conséquences des symptômes sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et des accompagnants proches
- améliorer le vécu de la maladie et la qualité de vie des patients
- limiter au maximum les effets indésirables du traitement

L'instauration d'un traitement chez un patient parkinsonien ne fait appel à aucun consensus. Cependant, l'âge de début et l'importance de la gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques (Cf Annexe 2).

## **II. LES TROUBLES DU COMPORTEMENT INDUITS PAR LES MEDICAMENTS DOPAMINERGIQUES CHEZ LE PATIENT PARKINSONIEN**

### **LE CONCEPT D'HYPO- ET D'HYPERDOPAMINERGIE (8)**

La maladie de Parkinson et son traitement, pharmacologique ou neurochirurgical, peuvent être associés à une longue liste de complications thymiques, cognitives et comportementales. Leur origine peut être attribuée tantôt à l'évolution naturelle de la maladie, tantôt à des effets collatéraux des interventions thérapeutiques, tantôt à une combinaison des deux.

Jusqu'à présent, les troubles psychiques évoqués dans la maladie de Parkinson concernaient principalement la dépression, l'anxiété et l'apathie, faisant du patient parkinsonien un personnage rigide et introverti. Cette image contraste aujourd'hui fortement avec le nouveau profil de patient parkinsonien décrit dans la littérature : jovial, créatif et hyperactif. En effet, de nombreuses études ont révélé que les patients sous traitement dopaminergique substitutif développaient des troubles du comportement à caractère impulsif et irrépressible. Ces troubles psychiatriques sont définis comme des Troubles du Contrôle des Impulsions (TCI). Ils regroupent le jeu pathologique, l'hypersexualité, les achats compulsifs ou encore les troubles alimentaires compulsifs. Ils peuvent également apparaître sous la forme d'une hyperactivité de bricolage en tout genre ou de petites addictions comportementales variées (rangement, musique, peinture,...). Ces troubles du comportement peuvent être bénins voire bénéfiques, telle qu'une frénésie créatrice et artistique mais ils peuvent également être sévères et destructeurs, comme le jeu pathologique ou l'hypersexualité, dans un contexte parfois grave d'addiction comportementale.

Ces addictions comportementales sont largement décrite dans le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (SDD) du patient parkinsonien. Ce syndrome est défini par une utilisation compulsive des médicaments dopaminergiques par le patient, au-delà des besoins justifiés par son état moteur ; et est responsable de nombreux troubles du comportement.

Ces troubles sont largement sous-évalués car ils ne sont pas rapportés spontanément par les patients et jusque là peu recherchés par les praticiens. Ils méritent d'être identifiés car ils impliquent une surveillance et une prudence dans la gestion des traitements.

Le patient parkinsonien fluctue ainsi au travers d'un large éventail de troubles comportementaux, pouvant passer d'un état dépressif et apathique à un état de type hypomaniaque et euphorique. Ces modifications psychiques et comportementales semblent dépendre du traitement dopaminergique du patient, et plus exactement de son état d'hyper- ou d'hypodopaminergie cérébrale.

L'atteinte du système mésocorticolimbique dans la maladie de Parkinson pourrait expliquer les mécanismes physiopathologiques de ces troubles non moteurs, inhérents à la maladie, par les fluctuations hyper ou hypodopaminergiques qui accompagnent les fluctuations motrices.

La dénervation dopaminergique expliquerait les troubles hypodopaminergiques, reflet de l'hypofonctionnement dopaminergique. Et l'hypersensitivité des récepteurs mésocorticolimbiques induite par l'administration chronique de médicaments dopaminergiques expliquerait les troubles hyperdopaminergiques. (8)

Un lien très spécifique existe entre le traitement dopaminergique et les modifications psychiques et comportementales. Il conduit à un classement selon deux catégories opposées :

- les comportements hypodopaminergiques qui sont améliorés par un traitement dopaminergique, que ce soit chez un patient parkinsonien de novo, chez un patient qui a développé des fluctuations motrices accompagnées de symptômes thymiques ou comportementaux ou encore chez un patient sous-dosé.
- les comportements hyperdopaminergiques qui surviennent en revanche toujours en association avec les médicaments dopaminergiques et qui sont améliorés ou disparaissent avec un arrêt ou une diminution de ces mêmes médicaments.

## **II.1 Le fonctionnement hypodopaminergique**

Ce phénomène est assez typique des patients *de novo* ou sous-dosés, comme en témoigne l'état anxio-dépressivo-apathe inaugural chez un tiers des patients.

L'anxiété, la dépression et l'apathie constituent le syndrome comportemental hypodopaminergique du patient parkinsonien.

### **II.1.1 La Dépression**

La dépression affecte près de 35-50% des patients parkinsoniens. Elle est souvent associée à une anxiété et une apathie. Elle peut être endogène ou réactionnelle au handicap. Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés: survenue précoce de la maladie, sexe féminin, forme akinétique et utilisation précoce de la L-dopa.

La majorité des patients parkinsoniens qui présente un trouble dépressif développe le premier épisode après l'installation de la MP. Cependant, la dépression précède l'installation de la maladie dans 10% des cas environ. Le handicap fonctionnel entraîné par la MP ne paraît donc pas être un déterminant majeur de la dépression. La dépression est maintenant acceptée comme partie intégrante de la maladie de Parkinson. Elle est parfois décrite comme un symptôme inaugural de la maladie. Il s'agit la plus part du temps d'une dépression modérée, selon la définition du DSM-IV; les dépressions sévères ne survenant que dans 10% des cas. (9)

L'analyse clinique de cette dépression parkinsonienne a conduit plusieurs auteurs à parler de « dépression atypique ». Les symptômes non somatiques de la dépression parkinsonienne

s'expriment essentiellement par une tristesse, une anxiété, une irritabilité, un pessimisme pour l'avenir, des idées suicidaires, moins de culpabilité, de sentiment d'échec ou d'autocritique et plus d'apathie que dans la dépression primaire.

Il est parfois compliqué de déceler un épisode dépressif caractérisé dans une maladie de Parkinson car de nombreux symptômes moteurs et non-moteurs sont communs aux deux affections (ralentissement psychomoteur, anxiété, troubles de l'attention, de la concentration, troubles du sommeil, perte d'appétit et/ou perte de poids) (10). Cela nous éclaire sur l'origine de la grande variation des chiffres de prévalence de la dépression dans la maladie de Parkinson. Mais aussi sur l'intérêt d'utiliser des outils appropriés. En effet, il n'existe pas d'échelle diagnostique spécifique à la maladie de Parkinson. La Beck Depression Inventory(11) (BDI) et l'Hamilton Depression Rating Scale (12) (HDRS) semblent être les outils les plus précis dans l'identification d'un syndrome dépressif chez le patient parkinsonien.(13)

Dans le diagnostic des troubles de l'humeur, il est également important de faire la distinction entre l'apathie et la dépression. Ces troubles peuvent se chevaucher et être tous deux associés à des troubles cognitifs. La caractéristique principale de la dépression est le sentiment de tristesse que perçoit le patient, l'apathie, elle, n'a aucune valeur affective.

La physiopathologie de la dépression chez le patient parkinsonien est encore assez obscure. Des anomalies neurochimiques pourraient expliquer en partie les mécanismes de cette dépression. La déficience en dopamine est la plus connue dans la maladie de Parkinson. Cependant d'autres systèmes de neurotransmetteurs sont altérés par le processus dégénératif, tels que les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques. Une étude employant des marqueurs in vivo de la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique au niveau cérébral suggère que la dépression chez les patients parkinsoniens est associée à une perte spécifique de l'innervation de ces catécholamines au niveau de composants corticaux et sous-corticaux du système limbique (14). En effet, les patients parkinsoniens déprimés, par rapport aux patients parkinsoniens non-déprimés, présentent une relative diminution de la fixation des marqueurs au niveau du locus coeruleus et dans plusieurs régions du système limbique (amygdale, thalamus, striatum ventral, cortex cingulaire antérieur). Ces zones du cerveau sont toutes impliquées dans les différents processus cognitifs, émotionnels et affectifs de l'homme.

Les troubles dépressifs sont actuellement sous-diagnostiqués chez les patients parkinsoniens. Il est pourtant nécessaire de les détecter car la dépression contribue significativement au handicap fonctionnel du patient (score de l'HDRS corrélé aux scores de l'UPDRS ADL et de Schawb and England).(9,15) La prise en charge thérapeutique est essentielle à l'amélioration de la qualité de vie des malades.

Malheureusement, les symptômes de la dépression conduisent le plus souvent à l'instauration d'un traitement symptomatique des troubles moteurs plutôt qu'à un traitement antidépresseur et ce, par défaut de diagnostic. Seulement 35% des patients diagnostiqués pour une dépression recevront un traitement antidépresseur ou seront orientés vers un psychiatre et 40% ne seront pas traités.(15)

Un point important dans la prise en charge de la dépression chez un patient parkinsonien est de constater que la plupart des malades attribuent leur dépression plus aux dommages psychologiques et personnels que cause la maladie (68%), qu'au désordre neurobiologique secondaire à la neurodégénérescence de la maladie de Parkinson (11%). Ainsi, ces patients sont plus enclins à recourir à la psychothérapie (55%) plutôt qu'à un traitement médicamenteux de leur dépression (prescription d'antidépresseurs)(16).

En effet, bien que les antidépresseurs soient couramment utilisés chez les patients parkinsoniens, seuls 50% semblent favorables à leur utilisation. Beaucoup (42%) évoquent les problèmes de tolérance rencontrés avec ces traitements (effets indésirables potentiels, risque de dépendance). Peu d'étude concernant la prise en charge thérapeutique de la dépression chez les patients parkinsoniens ont été concluantes. La Movement Disorder Society Evidence Base medical et l'American Academy of Neurology recommandent uniquement l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique: l'amitriptyline (13). En effet, les antidépresseurs tricycliques sont une classe intéressante d'antidépresseurs. Leurs propriétés anticholinergiques sont bénéfiques pour le traitement des tremblements du patient parkinsonien. Cependant, ils doivent être utilisés avec prudence dans cette population plutôt âgée de patients, en raison des nombreux effets indésirables anticholinergiques possibles (bouche sèche, troubles de la vision, rétention urinaire, risque de glaucome, troubles cognitifs, hypotension orthostatique, troubles cardiaques). Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) représentent actuellement la classe d'antidépresseurs la plus utilisée chez les patients parkinsoniens (51% vs 41% pour les antidépresseurs tricycliques), en raison de leur bon profil de tolérance. Cependant, ils peuvent être à l'origine de troubles du mouvement et d'interactions médicamenteuses graves avec certains médicaments antiparkinsoniens (risque de syndrome sérotoninergique en association avec la sélégiline: hyperthermie, diarrhée, myoclonies, ...).(17)

D'autres alternatives thérapeutiques sont actuellement évaluées. Certains agents dopaminergiques (sélégiline, agonistes dopaminergiques) employés pour traiter les symptômes moteurs de la maladie ont montré des propriétés antidépressives. La stimulation intracérébrale profonde semble également jouer un rôle dans l'amélioration de l'humeur chez les patients parkinsoniens opérés. (18) La clef de la prise en charge de la dépression chez le parkinsonien passe avant tout par le traitement optimal des troubles moteurs du patients.

### II.1.2 L'Anxiété

Les troubles anxieux, évalués selon les critères diagnostiques du DSM-IV, toucheraient 25 à 50% des patients parkinsoniens.(19,20) Cette forte prévalence souligne l'importance de leur diagnostic et de leur prise en charge thérapeutique car ils constituent des facteurs de co-morbidité psychiatrique importants. Dans 14% des cas, ces troubles anxieux accompagnent un syndrome dépressif. Ces deux entités cliniques peuvent précéder les symptômes moteurs.

Les troubles paniques, les troubles anxieux généralisés et les phobies sociales sont les manifestations les plus fréquentes de l'anxiété chez le patient parkinsonien. Il peut s'agir d'épisodes symptomatiques ou d'un état chronique.

L'anxiété peut être un symptôme non moteur associé aux dyskinésies et aux fluctuations motrices du patient parkinsonien. Elle apparaît donc plus souvent lors de période "off" ou lors de transition "on-off"; et ce, indépendamment de la dose équivalente journalière de L-dopa administrée au patient. La sévérité des symptômes de la maladie est associée à la manifestation de troubles anxieux chez les patients parkinsoniens.(19) Les patients avec une instabilité posturale et des troubles de la démarche semblent plus sujet à l'anxiété que les patients présentant des tremblements.

En raison de son association fréquente à la dépression, la physiopathologie de l'anxiété pourrait être liée au dysfonctionnement des mêmes systèmes neurochimiques (dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques), bien que les médicaments anxiolytiques utilisés dans la population générale semble principalement agir sur le système du GABA (Gamma-Amino-Butyrique Acide).

La noradrénaline aurait un rôle direct dans la physiopathologie de l'anxiété dans la maladie de Parkinson. Un affaiblissement de la modulation noradrénergique au niveau du locus coeruleus et du thalamus a été constaté dans plusieurs études (15).

### II.1.3 L'Apathie

L'apathie s'avère être la manifestations neuropsychiatrique la plus fréquente dans la maladie de Parkinson. Tout comme l'anxiété ou la dépression, elle peut précéder les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

Les estimations de sa prévalence s'étendent de 16 à 50 % (8,21). La distinction entre apathie, dépression et troubles anxieux n'est pas toujours aisée. L'apathie reste donc souvent sous-évaluée au profit de la dépression. Si elle n'est pas recherchée avec des outils spécifiques, elle est difficile à détecter car le patient se comporte normalement tant qu'il est dans un contexte stimulant (consultation médicale). De plus, une plainte spontanée d'apathie est rare, en raison de l'émoussement affectif du patient. La « fatigue » est la plainte subjective principale du patient. Elle peut-être présente à tous les stades de la maladie, même en l'absence de trouble moteur. Le patient ressent un sentiment d'inconfort et d'insatisfaction de son état. L'apathie entrave la qualité de vie des patients parkinsoniens.

L'apathie est un symptôme neuropsychiatrique directement lié à la physiopathologie de la maladie de Parkinson et non une réponse psychologique à l'invalidité associée à la maladie. En effet, La sévérité des symptômes moteurs n'est pas un facteur de gravité de l'apathie.(22,23)

Le degré d'apathie n'est pas non plus corrélé à la sévérité de la dépression ou de l'anxiété. Ce sont des entités cliniques indépendantes. Néanmoins, les patients présentant des complications cognitives ont une apathie plus marquée.

Les mécanismes physiopathologiques de l'apathie ne sont pas encore élucidés. La stimulation subthalamique constitue un modèle d'étude particulièrement intéressant. En effet, la stimulation subthalamique, autorisant un sevrage en traitement dopaminergique à un stade avancé de la maladie de Parkinson, a mis à jour un nouveau profil de maladie de Parkinson : des patients pratiquement sans handicap moteur mais qui se révèlent plus apathiques, moins actifs et moins heureux qu'avant leur chirurgie. Une étude en tomographie par émission de positon, conduite après la chirurgie chez des patients parkinsoniens devenus apathiques, a montré que l'apathie était en partie attribuée à la dénervation mésolimbique dopaminergique.(8) Ces résultats corroborent ceux d'une autre étude qui a montré que le degré d'apathie et la sévérité de la dépression sont corrélés à l'importance de la dénervation dopaminergique et noradrénergique au niveau du striatum ventral.(14)

Bien que les substrats neurochimiques de l'apathie soient encore très peu identifiés, un lien fort entre apathie et troubles cognitifs a été observé dans plusieurs études, suggérant la participation de circuits non-dopaminergiques (21). En effet, la déplétion cholinergique a récemment été décrite comme la principale cause de déclin cognitif dans la maladie de Parkinson. De plus, l'apathie est aussi fréquemment rencontrée dans la maladie d'Alzheimer, où le système dopaminergique est relativement bien conservé. Le déficit cholinergique rencontré dans la maladie d'Alzheimer pourrait contribuer au développement de l'apathie et d'autres troubles neuropsychiatriques. Cette hypothèse est également soutenue par le fait que les inhibiteurs des cholinestérases semblent particulièrement bénéfiques dans la prise en charge de symptômes neuropsychiatriques en général et sur l'apathie en particulier.

L'apathie semble également répondre au traitement par des agonistes dopaminergiques. Des patients devenus apathiques après un sevrage complet en médicaments dopaminergiques suite à

une stimulation du noyau sous-thalamique, ont été traité par du ropinirole pendant 6 semaines. (20) Le ropinirole est un agoniste dopaminergique sélectif D2/D3. Son emploi permet ainsi l'évaluation d'un effet purement dopaminergique, sans interférence avec le système sérotoninergique. L'apathie a été grandement améliorée par l'utilisation de cet agoniste. Aucun signe de trouble du comportement hyperdopaminergique n'a été constaté, ni aucun symptôme psychotique ou anxieux. Cet effet anti-apathique s'explique probablement par une stimulation dopaminergique des structures neuroanatomiques impliquées dans la motivation : l'aire tegmentale ventrale, le striatum ventral et le cortex orbitofrontal. Ces structures sont affectées dans la MP, mais généralement à un degré moins important que les neurones de la substance noire pars compacta.

Cependant, bien que l'apathie et la dépression soient deux entités cliniques et physiologiques distinctes, l'apathie pourrait être un symptôme de la dépression. Ainsi, la persistance de la dépression pourrait expliquer que l'apathie ne soit pas toujours améliorée chez certains patients traités par un agoniste dopaminergique.

La dépression, l'anxiété et l'apathie sont des troubles psychiques souvent associés chez le patient parkinsonien. Leur apparition est fréquente dès le début de la maladie, et ce indépendamment du handicap fonctionnel du patient. Tout d'abord modérés, ces troubles fluctuent au cours de l'évolution de la maladie. Ces troubles sont sous-diagnostiqués et entravent la qualité de vie des patients. La physiopathologie de chacun de ces troubles est étroitement liée. Elle correspond notamment à une perte de l'innervation dopaminergique au niveau de plusieurs régions du système limbique (striatum ventral, thalamus, amygdale). Le degré d'apathie et l'intensité des symptômes anxio-dépressifs semblent corrélés à la perte des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques. La disparition progressive de ces cellules induit une diminution de la sécrétion de dopamine. Le patient bascule dans un état d'hypodopaminergie cérébrale. Cet état est réversible et semble répondre au traitement par un agoniste dopaminergique. Des anomalies neurochimiques ont également été identifiées au niveau des systèmes noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique. Elles concourent à la dérégulation des monoamines cérébrales des malades parkinsoniens.

## **II.2 Le fonctionnement hyperdopaminergique**

Dans la maladie de Parkinson, le système dopaminergique mésocorticolimbique est pour une part préservé. Le traitement dopaminergique substitutif dont la finalité est de stimuler le système dopaminergique nigrostrié déficient, déclenche une hyperactivité du système mésocorticolimbique. Cette stimulation excessive des structures limbiques est responsable de divers troubles du comportement.

La substitution de la dopamine par son précurseur, la L-dopa, a permis une amélioration des symptômes moteurs de la maladie mais très rapidement les effets psychotropes de la L-dopa ont été décrits chez les patients Parkinsoniens : un changement de personnalité, une amélioration de l'humeur, une augmentation de la libido, un moindre besoin de sommeil, plus rarement des hallucinations et une psychose. L'apparition des agonistes dopaminergiques dans les années 1970 a été une étape importante. Ils sont moins puissants que la L-dopa au niveau moteur mais sont plus actifs au niveau non moteur. De ce fait, ils augmentent le risque d'effets secondaires neuropsychiatriques. La psychose et la manie ont été les premiers décrits. D'autres, moins

courants, n'ont été identifiés que plus récemment et font l'objet de nombreuses publications scientifiques, en raison des conséquences extrêmes auxquelles les patients concernés peuvent être exposés. Il s'agit des Troubles du Contrôle des Impulsions, du « Punding » et du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique.

### II.2.1 Les Troubles du Contrôle des Impulsions

Ils sont caractérisés par une incapacité à résister à l'envie de réaliser un acte qui est nuisible à la personne ou à l'entourage. Cet acte présente typiquement un caractère plaisant pour le patient, qui le répète et l'exécute de manière excessive et compulsive. Ces troubles sont apparentés à des addictions « comportementales ». Ils constituent un groupe particulier de troubles psychiatriques selon le DSM-IV-TR appelé: « Troubles du contrôle des impulsions non classés ailleurs », et comprennent le jeu pathologique, les troubles d'hypersexualité, les achats compulsifs et les troubles alimentaires compulsifs.(24)

Ces troubles du contrôle des impulsions (TCI) semblent avoir été longtemps sous-estimés, voire ignorés et ils pourraient être plus fréquents que ne le laissent penser les données épidémiologiques actuellement à disposition. Dans une étude récente menée aux USA sur 3090 patients atteints de la maladie de Parkinson, 13,6% des patients souffraient de TCI. Le jeu pathologique et les problèmes d'hypersexualité sont les troubles les plus fréquemment rencontrés et les plus graves. (25)

Chez le patient parkinsonien, les troubles du contrôle des pulsions paraissent associés au traitement dopaminergique substitutif, et plus particulièrement aux agonistes dopaminergiques: 17,1% de TCI sous agoniste vs 6,9% sans agoniste. Il s'agirait d'un effet de classe, dose-dépendant. En effet, les patients présentant des TCI recevraient des doses plus importantes d'agoniste dopaminergique. Cette prescription est le plus souvent associée à une prise de L-dopa. (26)

Certains facteurs de risque associés aux TCI ont pu être identifiés. On évoque notamment un âge plus jeune d'initiation du traitement dopaminergique, une maladie précoce et déclarée depuis plus longtemps, des antécédents de TCI avant la maladie, une personne non mariée, une histoire familiale de TCI et un caractère impulsif.

#### II.2.1.1 Le Jeu pathologique

Le jeu pathologique est caractérisé comme un trouble du contrôle de l'impulsivité. Ce phénomène a été récemment décrit comme une « addiction comportementale » aux jeux. Il s'agit de jeux où l'argent tient une grande place, avec une compulsion à jouer malgré des pertes pécuniaires importantes. Il porte sur les jeux de casino. Mais d'autres jeux populaires ou par internet sont également en cause. Le patient est bien conscient du caractère déplacé de ce comportement de consommation excessif et de ses conséquences mais il ne peut s'y soustraire. Ce comportement a de lourdes répercussions au niveau familial, personnel et professionnel.

Le jeu pathologique semble être une complication du traitement de la maladie de Parkinson. Sa prévalence varie de 4,4 à 6,1% chez les patients parkinsoniens sous traitement dopaminergique substitutif, comparé à 0,25 à 1% dans la population générale. (27,28)

Les patients atteints de jeu pathologique sont souvent des patients jeunes (56 vs 69 ans ) et de sexe masculin (75,6%). Ils présentent des facteurs de co-morbidité psychiatrique (dépression) mais n'ont généralement pas d'antécédent de jeu pathologique. La durée de la maladie ainsi que la durée d'exposition aux agonistes ne sont pas déterminants. Les facteurs de risque prédictifs de jeu



pathologique chez les patients parkinsoniens, sous agoniste dopaminergique, sont une maladie déclarée précocement, une tendance au « novelty-seeking »<sup>1</sup>, une histoire personnelle ou familiale de TCI et une impulsivité plus marquée. (29)

Les agonistes dopaminergiques semblent surtout responsables de ce type de trouble (98,3%).(30) Les doses d'agonistes dopaminergiques employées sont généralement importantes, avec une large proportion de patients prenant des doses supérieures aux doses maximum recommandées (42,2% des cas). Cependant, la dose totale journalière d'équivalent dopaminergique (L-dopa + agonistes dopaminergiques) n'est significativement pas associée au jeu pathologique. La survenue du jeu pathologique sous monothérapie de L-dopa est rare. Mais dans la majorité des cas, la L-dopa est co-prescrite. La différence entre les profils de récepteurs stimulés par la L-dopa et les agonistes dopaminergiques pourrait influencer le développement des TCI.

Les mécanismes physiopathologiques responsables du jeu pathologique semblent impliquer l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens, ainsi que d'autres régions du système limbique. La relative sélectivité des agonistes dopaminergiques pour les récepteurs D3, situés dans l'aire mésolimbique, pourrait expliquer la survenue des troubles compulsifs du comportement.

Selon les auteurs, les agonistes dopaminergiques présentant une affinité supérieure et importante pour les récepteurs D3 plus que pour les récepteurs D2 seraient particulièrement impliqués dans la survenue du jeu pathologique. Alors que pour d'autres, le phénomène est lié aux agonistes dopaminergiques en tant qu'effet de classe sans être relié avec un type d'agoniste particulier ni avec la dose utilisée. Cependant, une certaine tendance est possible pour le pramipexole (agoniste sélectif des récepteurs D3). En effet, un rapport de la Food and Drug Administration (FDA) (31) suggère que le pramipexole, comparé aux autres agonistes dopaminergiques, est associé à un risque plus important de développer un jeu pathologique (données de l'AERS: adverse event reporting system). Il est cependant important de souligner que le pramipexole est l'agoniste dopaminergique le plus prescrit. Il concerne 43,6 à >50% des prescriptions selon les études. Plusieurs études ont montré que le risque de jeu pathologique selon les différents agonistes dopaminergiques n'apparaît pas comme significatif.(29,30,32)

Chez le patient parkinsonien, le jeu pathologique peut apparaître de façon isolée ou survenir dans le cadre du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique. Cependant, contrairement au SDD, l'auto-régulation du traitement antiparkinsonien avec une augmentation des doses de médicaments dopaminergiques n'est pas une attitude fréquente chez le joueur pathologique. De plus, le jeu pathologique est quasi-systématiquement associé aux agonistes dopaminergiques, alors que le SDD relèverait plutôt d'une forte consommation de L-dopa. Cette distinction thérapeutique pourrait contribuer à expliquer les mécanismes de ces deux phénomènes: dans le SDD, le jeu pathologique s'expliquerait par une hyperstimulation des systèmes dopaminergiques par un agent de courte durée d'action : la L-dopa, produisant principalement des effets instantanés mais puissants. Alors que le jeu pathologique isolé pourrait être un effet indésirable relatif à une stimulation continue des récepteurs dopaminergiques par les agonistes dopaminergiques, qui eux présentent une durée d'action plus longue.

Parmi les joueurs pathologiques, ceux présentant un SDD, ont une histoire de la maladie plus ancienne et une dose totale de médicaments dopaminergiques plus élevée.

---

<sup>1</sup> Le Novelty-seeking est un trait de caractère particulier décrivant un comportement tourné vers l'exploration permanente (nouvelles situations, nouvelles expériences), avec une excitation et une impulsivité marquées. Il pourrait expliquer la survenue d'autres troubles du comportement tels que l'alcoolisme, les troubles du contrôle de l'impulsivité et l'hypomania. Ce comportement s'exprimerait variablement selon l'âge du patient, l'exposition aux médicaments anti-parkinsoniens et l'environnement.

La prise en charge thérapeutique du jeu pathologique chez le patient parkinsonien sous traitement dopaminergique est possible. Ce trouble du comportement est réversible. Une discontinuation, voire un arrêt de l'agoniste dopaminergique impliqué permet de faire disparaître, ou en tout cas, atténuer le jeu pathologique. (32,33)

#### II.2.1.2 Problèmes d'hypersexualité

Les modifications du comportement sexuel chez le patient parkinsonien sous traitement dopaminergique sont bien connues et constituent une cause de dysharmonie et de conflit dans le couple. Ce phénomène s'exprime sous forme d'une exacerbation de la libido, de propositions sexuelles faciles, d'un discours à connotation suggestives ou encore d'un intérêt marqué pour tous les domaines touchant au sexe (achats compulsifs de produits pornographiques). Parfois, il peut s'agir de troubles psychiatriques plus sérieux, tels que la paraphilie et autres troubles sexuels aberrants pouvant conduire à des actions criminelles (violences sexuelles), antisociales ou immorales (inceste, pédophilie, exhibitionnisme, ...)(34)

Leur prévalence est estimée entre 2.4 et 8.4% mais le phénomène est probablement sous-estimé. Aucun outil diagnostique n'a encore été validé pour l'évaluation des troubles sexuels addictifs chez le patient parkinsonien. (35)

Ces troubles sont plus particulièrement observés chez des hommes jeunes, ayant développé une maladie jeune. Ils peuvent se voir chez des patients parkinsoniens rapidement en début de maladie, comme chez des patients où la maladie est évoluée. Les patients ne présentent pas d'antécédent de troubles psychiatriques, ni d'hypersexualité. Néanmoins, une tendance à l'addiction au tabac ou à l'alcool est à noter. Ce trouble du contrôle des impulsions ne survient généralement pas seul; d'autres TCI sont fréquemment associés (jeu pathologique, désordre alimentaire compulsif, ...)

Ces conduites sexuelles ont été décrites très tôt dès l'utilisation de la L-dopa puis avec les agonistes dopaminergiques. Mais également avec l'apomorphine et la sélégiline.

La survenue des comportements sexuels aberrants semble relative à l'introduction ou à l'augmentation d'un agoniste dopaminergique.(36) Dans la majorité des cas, l'agoniste dopaminergique est co-prescrit à la L-dopa. Quelques cas d'hypersexualité ont été rapportés sous L-dopa seule. On ne peut donc pas exclure la possibilité que des doses plus importantes de L-dopa puissent induire les mêmes troubles du comportement que les agonistes dopaminergiques.

Peu d'études se sont intéressées aux troubles d'hypersexualité. Ces rares études permettent cependant de suggérer un substrat au phénomène pathologique d'hypersexualité. Les profils de stimulation des récepteurs dopaminergiques des différents agonistes dopaminergiques employés semblent indiquer qu'une stimulation excessive des récepteurs de la classe D2, et peut-être spécifiquement les récepteurs D3, pourraient induire les troubles d'hypersexualité.

La diminution ou l'arrêt de l'agoniste permet une résolution ou en tout cas une amélioration du trouble dans la majorité des cas, sans pour autant modifier les doses de L-dopa associées.

### II.2.1.3 Troubles du comportement alimentaire

La maladie de Parkinson est souvent caractérisée par une perte de poids, particulièrement chez la femme. Plusieurs explications sont proposées : augmentation des dépenses énergétiques, satiété précoce (due à une diminution de la motilité gastrointestinale), affaiblissement olfactif, dysfonction bulbaire ou diminution du taux basal de la stimulation dopaminergique des systèmes centraux de la récompense.(37)

Malgré cette tendance générale à la perte de poids, un ensemble de patients sous agoniste dopaminergique semble développer un comportement alimentaire excessif et compulsif, s'accompagnant d'une prise de poids non désirée et involontaire. Cet effet est indépendant de la dose d'agoniste administrée. De même, un traitement par palidotomie, par stimulation intracérébrale profonde ou encore par apomorphine sous-cutanée continue, s'accompagne souvent d'une prise de poids rapide et ce, pour des raisons inconnues.

Deux types de trouble alimentaire sont évoqués :

-le « compulsive eating » : consommation excessive et incontrôlable d'une très grande quantité de nourriture afin de soulager la sensation de faim.

-le « binge eating » : ingestion compulsive d'une quantité de nourriture sur un court laps de temps.

La plus part des patient décrivent également une tendance compulsive à s'alimenter au milieu de la nuit, en dehors de toute sensation de faim. Tous les patients rapportent une large augmentation de leur consommation alimentaire. Cette prise alimentaire concernerait plus particulièrement les hydrates de carbone et autres sucreries, et/ou les aliments salés. La prise de poids observée chez ces patients est en moyenne de 13 Kg +/- 7 Kg, soit 15% de leur poids initial.

Ce trouble s'accompagne fréquemment d'autres troubles compulsifs du comportement (hypersexualité, punding, gambling et auto-augmentation du traitement dopaminergique).

Une interruption ou une diminution du traitement par agoniste dopaminergique permet une atténuation des troubles alimentaires ainsi qu'une perte de poids, ou au moins, une stabilisation du poids.

### II.2.1.4 Achats compulsifs

Ce trouble est défini par des achats répétitifs, compulsifs et excessifs, conduisant souvent à des difficultés financières. Les patients ressentent le besoin de faire des cadeaux pour n'importe quelle raison.(38) Les achats effectués ont généralement généré une fascination avant et pendant l'achat mais l'objet en question perd très vite son intérêt et conduit à la déception et la tristesse.

Ce trouble a été constaté chez 3% des patients parkinsoniens. Ces patients ont souvent des troubles de l'humeur (50-100%), associés à d'autres troubles du contrôle de l'impulsivité ou de la dépendance. Les antidépresseurs aident à résoudre ce problème.

Les principales caractéristiques spécifiques des achats compulsifs sont:

–leur accomplissement solitaire

–les achats sont souvent des cadeaux pour soi-même ou les autres que des achats de première nécessité

–les objets sont souvent choisis en fonction de l'image sociale qui leur est associée (les « indispensables »)

–les acheteurs compulsifs investissent plus que les autres dans les situations d'achat (occasions exceptionnelles à ne pas manquer)

–l'objet acquis est moins chargé d'intérêt que la situation d'achat

## II.2.2 Le Punding

Le terme "punding" a été proposé par *Rylander* en 1972 afin de décrire une forme distinctive de stéréotypie motrice rencontrée chez des toxicomanes suédois, addicts aux amphétamines intraveineuses. Il s'agit d'un comportement moteur stéréotypé complexe, peu productif et sans but précis. Il se caractérise par une intense fascination et le besoin d'examiner, de manipuler, de démontrer, de collectionner un type d'appareil ou d'objet, dans un monologue sans fin, au contenu imprécis et sans réel enthousiasme ni état d'excitation.

Il peut apparaître de façon mineure et bénigne. Une hyperactivité de « bricolage » en tout genre et des petites addictions comportementales variées (ordinateur, rangement, musique, peinture, . . .) sont fréquentes. Ces modifications comportementales sont généralement appréciées des patients mais méritent cependant d'être identifiées car elles impliquent une surveillance et une prudence dans la gestion des traitements.(1) En effet, ces activités peuvent véritablement envahir la vie des patients, de jour comme de nuit, et conduire à de lourdes complications au niveau familial et personnel (insomnie, patient irascible).

Ce comportement particulier a été retrouvé chez des patients parkinsoniens prenant de fortes doses de traitement dopaminergique, souvent de manière excessive et inappropriée. Le punding est probablement un phénomène sous-estimé et fréquemment associé au Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique. Le punding peut également être associé à d'autres effets indésirables du traitement substitutif, incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité.

Une étude sur le punding, réalisée dans une large population non-sélective de patients parkinsoniens, estime sa prévalence à 1.4% (39). Ce chiffre de prévalence est plus faible que celui de 14% énoncé par *Evans et al* (38). Cette dernière étude n'est cependant pas très représentative puisqu'elle s'intéressait seulement à des patients parkinsoniens prenant de fortes doses de L-dopa. Les patients de cette étude pourraient avoir une stimulation dopaminergique plus importante, ce qui pourrait conduire à un taux d'incidence de punding plus important, si l'on évoque le fait que le punding pourrait représenter un phénomène de "sensibilisation".

Le punding est conçu comme une intrusion motrice ou comme le traitement aberrant des stratégies procédurales automatisées précédemment apprises faisant partie des expériences du passé, vraisemblablement traitées au travers du striatum. Tout comme le punding observé sous psychostimulant, le phénomène de punding du parkinsonien sous traitement dopaminergique est également influencé par de précédentes habitudes de vie ou loisir : une couturière développant une fascination pour les boutons, un charpentier passant son temps à effectuer des réparations dans sa maison ou encore un musicien chantant sans cesse.

Certains facteurs prédictifs de punding chez les patients parkinsoniens ont été identifiés. Les patients jeunes, déclarant une maladie de Parkinson précocement, semblent être plus vulnérables aux complications comportementales induites par les traitements dopaminergiques substitutifs (59,4 ans chez les punders vs 63,4 ans pour les non-punders). Une maladie plus sévère et un handicap plus important affectent la qualité de vie des patients et favorisent les problèmes de punding. Un tempérament impulsif et la prise de fortes doses d'agonistes dopaminergiques contribuent également au développement de ces troubles du comportement.(40)

En effet, on constate une aggravation de la sévérité du punding pour des doses journalières de LEU (*L-dopa Equivalent Unit*) plus importantes : 1,707 mg en moyenne chez les punders (doses allant de 800 à 3,600mg) vs 1,130 mg en moyenne chez les non-punders (doses allant de 800 à 1,533mg).

Avec des patients réclamant un nombre plus important de doses de secours<sup>2</sup> par jour : 58% des punders, avec en moyenne 3 doses de secours (0-20) vs 6% des non-punders, avec en moyenne vs 0,2 (0-2). La sévérité du punding est également plus marquée chez les patients insomniaques (3,6 heures de sommeil par nuit dans le groupe punders vs 5,7h pour le groupe non-punders). La plupart des patients n'ont pas d'antécédent de psychose.

Dans 59% des cas, le punding est associé à une tendance compulsive à la sur-médication.(41) Le punding peut exister indépendamment du SDD, à l'état isolé et en dehors d'autres troubles du comportement et de troubles cognitifs. Il semble être un phénomène distinct des troubles obsessionnels compulsifs et de l'hypomania, bien qu'il partage certains critères diagnostics propres à ces différentes affections. Les études actuelles montrent qu'il y a des similarités mais également de nombreuses différences entre le TOC et le punding. Le punding, comme certains TOC, n'a pas de but précis et représente une dissociation entre connaissance et performance. Tout comme le punding, les TOC sont influencés par notre genre de vie et notre histoire personnelle. Mais contrairement aux TOC, le punding n'a pas de caractère obsessionnel.

La fréquente coïncidence entre le punding et l'utilisation compulsive de médicaments dopaminergiques laisse penser que le punding est une progression vers une forme de comportement automatique dans laquelle le contrôle volontaire des actes serait perdu. Les individus deviennent incapables de contrôler les mécanismes de sélection des réponses automatiques. Cette inaptitude à moduler ces comportements automatiques est probablement due à un affaiblissement du contrôle cognitif, résultant d'une diminution des fonctions du lobe frontal.

Le punding est fréquemment observé chez des patients parkinsoniens présentant des dyskinésies (42). La sévérité du punding est corrélée à la sévérité de ces dyskinésies (selon l'échelle UPDRS), et donc à l'administration plus fréquente et plus importante de médicaments dopaminergiques. Ceci suggère que les systèmes neuraux impliqués dans l'expression des dyskinésies et du punding se recouvrent. Les dyskinésies du parkinsonien et les symptômes de punding pourraient tous deux relever d'une sensibilisation du système neuronal responsable des fonctions motrices et comportementales. Cette sensibilisation serait induite par les médicaments dopaminergiques, et favorisée par une auto-administration pulsatile de L-dopa chez le patient parkinsonien. En effet, le punding a été décrit principalement chez des patients parkinsoniens sous L-dopa. La L-dopa agit sur les sous-types de récepteurs D1 et D2, qui sont tous deux impliqués dans la genèse des comportements stéréotypés. Aucune différence de profil particulier de stimulation des récepteurs dopaminergiques par les agonistes dopaminergiques n'a pu être mise en évidence entre les patients punders et les patients non punders, bien qu'une intervention des récepteurs D3 semble privilégiée. Le punding peut survenir aussi bien sous agoniste dopaminergique que sous L-dopa(40,41).

Bien que la physiopathologie du punding dans la maladie de Parkinson reste à clarifier, ces similarités avec d'autres stéréotypies drogue-induites suggèrent que ce phénomène pourrait être relatif à des changements de plasticité dans les structures ventrales et dorsales du striatum, incluant le noyau accumbens et lié aussi à des stimulations psychomotrices et à des mécanismes du système de la récompense.(42) Le punding devrait systématiquement être recherché chez les patients parkinsoniens présentant des dyskinésies sévères.

---

<sup>2</sup> Les *doses de secours* sont des doses supplémentaires de médicaments dopaminergiques permettant de diminuer les symptômes des dyskinésies (apomorphine, ...).

La prise en charge thérapeutique consiste à diminuer la dose de LEU et à limiter le nombre de doses de secours. Le patient doit également apprendre à se rationner (surtout la nuit). Les troubles du sommeil éventuels doivent être surveillés. Parfois, un recours aux antipsychotiques est possible (quiétapine, clomipramine), notamment afin de diminuer le punding nocturne. Ils sont à utiliser avec prudence car dans certains cas, ils peuvent causer ou aggraver le punding.

### II.2.3 Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique

Le traitement dopaminergique substitutif (TDS) – avec la Levodopa et les agonistes dopaminergiques – constitue le traitement le plus efficace de la maladie de Parkinson. Il améliore considérablement la qualité de vie des patients, avec une réduction importante des troubles moteurs et une plus grande indépendance dans leurs activités quotidiennes.

L'utilisation à long terme du TDS conduit souvent à des complications motrices, incluant des hyperkinésies et des fluctuations motrices diurnes (le phénomène ON-OFF). Le TDS induit également une activation psychomotrice (nervosité et insomnie), de l'agressivité, de l'hypomanie ou encore des troubles de l'impulsivité (jeu pathologique, hypersexualité, etc). Ces complications sont similaires à celles rencontrées lors de l'utilisation de stimulants psychomoteurs, tels que la cocaïne et les amphétamines, et se rencontrent le plus souvent chez des patients parkinsoniens consommant des quantités excessives de TDS. Ce comportement compulsif de consommation des médicaments dopaminergiques a permis d'identifier le potentiel addictif du TDS et de définir le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique du patient parkinsonien. Ce syndrome partage plusieurs caractéristiques des théories concernant la consommation compulsive de substances stupéfiantes.

#### II.2.3.1 Définition

Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergiques (SDD), tout d'abord appelé « Dysrégulation de l'Homéostasie Hédonique chez le patient parkinsonien » va être décrit pour la première fois par *Giovannoni et al* (2000) (43). Il toucherait environ 4% des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ce trouble particulier du comportement est reconnu comme secondaire à l'administration du traitement dopaminergique substitutif antiparkinsonien. Il est caractérisé par un attrait et une addiction vis-à-vis du traitement antiparkinsonien. Les patients vont prendre des doses croissantes de médicaments dopaminergiques, malgré les dyskinésies sévères induites par ces médicaments, et développer des troubles du comportement (troubles du contrôle des impulsions, punding) et de l'humeur (hypomanie, psychose), aux conséquences souvent lourdes pour le patient et l'entourage. Les doses journalières de traitement dopaminergique substitutif administrées sont souvent bien supérieures à celles nécessaires à la prise en charge des troubles moteurs. Les doses totales de lévodopa peuvent atteindre 1 à 4 grammes par jour. Une tendance à la consommation compulsive et à la recherche permanente en TDS se développe rapidement. Des doses de secours additionnelles sont régulièrement demandées. Les propositions de réduction des doses rencontrent souvent une forte résistance de la part du patient et se soldent le plus souvent par un échec des médecins. Les patients ignorent les plans de prises conseillés et s'automédiquent. L'utilisation compulsive du TDS nécessite parfois une hospitalisation afin de rationner et rééquilibrer le traitement du patient.

Le syndrome concerne plutôt des hommes (80%), assez jeunes (57,3 ans), avec un diagnostic précoce de maladie de Parkinson (âge moyen au début de la maladie de 43 ans) et présentant un tempérament impulsif dominé par la recherche de la nouveauté (44). Il semble exister fréquemment une tendance dépressive antérieure à l'installation des troubles. Un passé

d'addiction (personnel ou familial) à des substances légales ou non est également évoqué. La plupart des patients concernés par le SDD remplissent les critères diagnostique du DSM IV pour la dépendance à des substances du fait des effets secondaires négatifs qu'entraîne l'utilisation compulsive des produits dopaminergiques sur le fonctionnement social, psychologique et physique.(45) Les critères de ressemblance avec l'addiction aux drogues sont nombreux: prise compulsive de médicaments antiparkinsoniens au-delà du besoin clinique, intoxication similaire à celle rencontrée avec les drogues telle que la cocaïne et caractérisée par de l'impulsivité et de l'hypomanie, persistance de l'utilisation malgré les difficultés sociales et personnelles engendrées, symptômes de sevrage tels que dysphorie et anxiété lors d'une réduction des doses, obtention d'ordonnance supplémentaire par différents médecins et réserve de médicaments.(46)

Cependant, bien que fortement apparenté aux troubles de l'addiction, le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique rencontré chez le patient parkinsonien ne se définit pas si facilement en tant que tel. En effet, il est difficile de définir la notion d'usage pathologique en traitement antiparkinsonien, dans le sens où ce traitement est indispensable à améliorer les symptômes engendrés par la maladie de Parkinson. Un usage excessif peut être responsable d'effets secondaires psychiatriques et /ou de phénomènes dyskinétiques sans que cela représente un phénomène d'addiction. Fixer une dose arbitraire en médicaments dopaminergiques par jour n'est pas possible en raison de la grande variation des besoins d'un patient à l'autre. L'intoxication peut cependant être caractérisée par les modalités de consommation du médicament: des administrations compulsives, excessives et rapprochées sont assez caractéristique de ce trouble.

---

**Tableau 2 : Critères diagnostiques du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique proposés par Giovannoni et al. (43):**

---

1. Maladie de Parkinson dopa-sensible
  2. Besoin d'augmenter le traitement anti-parkinsonien plus que nécessaire pour corriger les symptômes
  3. Usage pathologique du traitement avec une demande de produits à un moment où le patient est en « on », parfois avec des dyskinésies et en dehors d'une dystonie douloureuse en « off », s'accompagnant de stratagèmes pour négocier des augmentations de dose, faire des réserves, s'opposer à une baisse de traitement
  4. Perturbations sociales avec comportements violents
  5. Etat de bien être, hypomaniaque ou cyclothymique en fonction de la prise des médicaments
  6. Etat de manque avec dysphorie, irritabilité et anxiété lors des périodes de baisse de son traitement
  7. Troubles datant d'au moins six mois
- 

La notion de « tolérance » au traitement est également difficile à définir quand il s'agit de la maladie de Parkinson. La dose requise augmente avec le temps au fur et à mesure que la maladie progresse. Les modifications secondaires à la progression de la dénervation dopaminergiques et à la perte des mécanismes présynaptiques de stockage aboutissent à la réduction de l'effet de longue durée de la dopamine et à la survenue d'effets de courte durée imprévisibles. Dans le SDD il existe un besoin erroné d'augmenter la dose de traitement antiparkinsonien au-delà de ce qui serait nécessaire pour corriger les signes de la maladie.

Ainsi les patients se retrouvent avec des dyskinésies et se perçoivent bien, alors que lorsque les dyskinésies tendent à disparaître pour laisser place à une situation motrice correcte, les patients se perçoivent comme en « off ».

Seul peut être retenu le nom de SDD pour les patients remplissant les critères d'addiction (Tableau2) au traitement dopaminergique.

### II.2.3.2 Les troubles cliniques du SDD

Plusieurs troubles du comportement sont fréquemment associés au SDD. Il s'agit pour la plupart de troubles de l'humeur, de troubles du contrôle des pulsions, d'actes répétitifs et compulsifs. Ces comportements sont probablement reliés à une stimulation dopaminergique déviante. Le patient ne peut résister à une tension interne et à une pulsion guidée par le besoin d'accéder à une gratification ou à un plaisir. Ces troubles se combinent différemment d'un patient à l'autre, et peuvent survenir en dehors du SDD.

- Les troubles de l'humeur et les manifestations psychotiques
- Les troubles d'hypersexualité
- Le jeu pathologique
- Le *punding*
- Les troubles des conduites alimentaires
- Les achats compulsifs

### II.2.3.3 Les principaux acteurs du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique

Le SDD peut survenir avec tous les types de médicaments dopaminergiques (L-dopa, agonistes dopaminergiques ergotés et non-ergotés).

- La Levodopa

Le fait que le traitement antiparkinsonien puisse être source de problèmes de dépendance n'est pas un problème véritablement nouveau. L'utilisation abusive des produits antiparkinsoniens a été relatée assez tôt de façon anecdotique chez le patient parkinsonien, surtout avec la levodopa, au point de se poser la question d'une véritable dépendance à la levodopa. *Nausieda* décrivait en 1985, le cas de cinq patients parkinsoniens sous Levodopa/Carbidopa ayant développé un comportement de type addictif pour leur traitement avec une augmentation spontanée et importante des doses et une difficulté psychologique au sevrage(47). L'abus de levodopa entraîne des dyskinésies dopa-induites avec le besoin de fortes doses pour obtenir un état de bien-être, alors que la réduction du traitement s'accompagne d'un comportement de manque. Les patients parkinsoniens augmentent constamment leur dosage afin d'atteindre et de maintenir un état d'euphorie malgré les effets secondaires délétères sur leur qualité de vie (hyperkinésie, anorexie et hallucinations)(48,49). L'ensemble de ces patients remplissent les critères diagnostic de dépendance aux substances.

Il faut cependant noter que l'abus de levodopa avec addiction chez des patients non parkinsoniens a aussi été constatée, notamment chez des patients atteints du syndrome des jambes sans



repos(50). Ainsi le traitement antiparkinsonien, principalement la levodopa, peut-être responsable à lui seul de phénomène d'addiction, en dehors du processus dégénératif et en dehors de sa capacité à améliorer les symptômes moteurs.

- Les agonistes dopaminergiques

L'utilisation compulsive du traitement dopaminergique substitutif ne se limite pas à la levodopa. Il peut également survenir lors de la prise d'agoniste dopaminergique.

➤ Le cas particulier de l'apomorphine

L'abus en apomorphine a été souvent décrit chez le patient parkinsonien(30). Il est responsable de la survenue de troubles psychiatriques et compulsifs nécessitant parfois une hospitalisation (jeu pathologique, problèmes d'hypersexualité).(51) Dans chaque cas, l'apparition des troubles a été précédée d'une auto-administration croissante de dose journalière d'apomorphine. Une réévaluation du traitement, avec diminution des doses d'apomorphine, conduit généralement à une amélioration des troubles du comportement, sans aggravation de l'état moteur du patient.

➤ Les autres agonistes dopaminergiques

La possibilité d'une addiction aux agonistes dopaminergiques est souvent évoquée face à des patients parkinsoniens prenant de fortes doses de médicaments dopaminergiques et développant des troubles du contrôle des impulsions. Cependant, les TCI peuvent survenir sous agonistes dopaminergiques, en dehors du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique. L'abus en agonistes dopaminergiques dans le SDD est souvent associé, mais pas exclusivement, à une utilisation compulsive de levodopa.(26).

*Gallagher et al* (30) ont montré que la survenue du jeu pathologique était fortement corrélée à un traitement dopaminergique substitutif associant agoniste dopaminergique et Levodopa (84,6%), parfois sous agoniste dopaminergique en monothérapie (13,1%) mais jamais sous Levodopa seule (29). Le jeu pathologique, en général, diffère du jeu pathologique rencontré dans le SDD par son invariabilité de survenue sous agonistes dopaminergiques (98,3%), alors que le jeu pathologique au sein du SDD est également associé à de fortes doses de L-dopa.

Un profil particulier de patient souffrant de SDD se dégage de cette étude. Dans le groupe SDD comme dans le groupe contrôle, le jeu pathologique touche des patients parkinsoniens de sexe masculin (75.6%), ayant développé une maladie précocement et prenant de fortes doses d'agoniste dopaminergique. Néanmoins, le groupe de patients SDD présente une maladie plus ancienne (8,5 vs 6,3 années), avec un traitement dopaminergique total plus important (Total LEDD = 1581.7 mg vs 710.4 mg;  $P < 0.001$ ). Les doses d'agonistes employées sont généralement importantes et supérieures aux doses maximales recommandées (361.2 mg vs 307mg dans le groupe contrôle). La Levodopa est le médicament co-prescrit majoritairement. Elle pourrait jouer un rôle de « priming » dans l'initialisation neurobiologique des ces troubles du comportement (30). Sa durée d'action plus courte, produit un effet « instantané » sur les récepteurs dopaminergiques; alors que les agonistes dopaminergiques exercent, eux, une stimulation continue sur les récepteurs.

Une administration pulsatile du traitement dopaminergique est un élément supplémentaire à la base des perturbations du circuit mésocorticolimbique et des récepteurs dopaminergiques, responsables d'un état d'hypersensibilisation de ces systèmes. Le phénomène est d'autant plus probable que la substance a une action rapide et intense, telle que la levodopa ou

l'apomorphine(46). Les prises accrues de doses de secours, telles que les formes dispersibles orales de levodopa et les formes sous-cutanées d'apomorphine sont les plus employées dans le SDD.

Dans cette spirale de l'addiction, le patient va chercher une médication dopaminergique à effet rapide et intense, à la fois source de « satisfaction », et surtout pour éviter la sensation dysphorique due au manque et à son tour inducteur du dysfonctionnement des récepteurs de ce système. Le tableau clinique qui en découle est assez semblable à celui observé dans la dépendance aux substances. L'abaissement de l'activité dopaminergique est alors associé à un comportement négatif (dysphorie, irritabilité, anxiété), source de besoin impérieux (craving) et de conduite de recherche (seeking) en la substance dopaminergique.

Les patients souffrant du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique identifient fréquemment les troubles moteurs perçus en période « OFF » et l'humeur dysphorique aversive de cet état « OFF » comme la motivation primaire à l'utilisation compulsive du traitement dopaminergique substitutif. Cette observation est en cohérence avec la notion de renforcement négatif décrite dans le modèle de l'addiction: l'émergence d'un état émotionnel négatif au cours du sevrage conduit à la compulsivité, la prise de drogue soulagera cet état émotionnel. Néanmoins, l'invalidité motrice de la période « OFF » ou l'état émotionnel négatif seul n'apparaissent pas comme les seuls facteurs conduisant à l'utilisation compulsive du traitement dopaminergique. Des perturbations affectives et motivationnelles concourent fortement à la transition vers le SDD.

Les traitements dopaminergiques semblent avoir un large rôle dans les processus motivationnels; ce qui paraît tout à fait cohérent avec les observations cliniques liant le SDD et l'utilisation des médicaments dopaminergiques à une variété de troubles du contrôle de impulsions (jeu pathologique, punding, hypersexualité).

#### II.2.3.4 La prise en charge thérapeutique du SDD

Afin de prévenir la survenue d'un SDD, il est préférable d'éviter la prescription d'un traitement par de fortes doses de levodopa chez un patient jeune, d'autant plus qu'il s'agit d'un homme et qu'il existe d'emblée des tendances impulsives, certaines tendances addictives et des traits dépressifs. Il convient de prévenir le patient et sa famille du risque de troubles comportementaux liés à la prise d'agonistes dopaminergiques, afin de repérer au plus tôt le syndrome (modification du comportement, auto-ajustement du traitement). Les médicaments dopaminergiques à longue durée d'action, qui permettent une stimulation plus continue des récepteurs dopaminergiques, impliquent moins de risque que lors de stimulations rapides ou intermittentes. Les plus faibles doses de TDS contrôlant les troubles moteurs devront être utilisées.

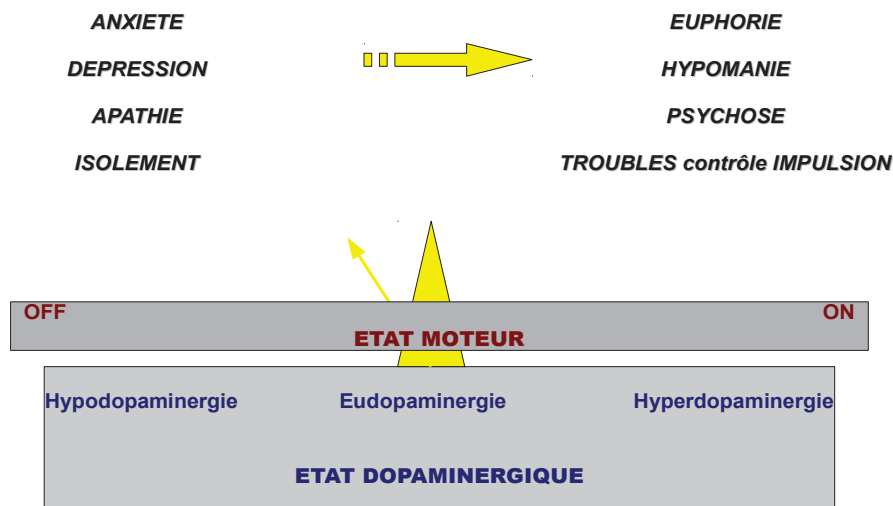
En cas d'apparition d'un SDD, il est recommandé d'essayer de diminuer les doses en médicaments dopaminergiques (32,44), en particulier les doses de levodopa à action rapide ou les injections d'apomorphine, afin d'atténuer la stimulation dopaminergique pulsatile. Néanmoins, cette diminution a parfois des conséquences sur l'état moteur ou est sans effets significatifs sur les troubles du comportement. Les agonistes dopaminergiques possèdent un effet agoniste sur les récepteurs D3, et leur utilisation est parfois difficile dans cette situation, d'autant plus qu'il existe une sensibilisation du système dopaminergique mésocorticolimbique et que dans ce contexte ils peuvent entretenir certains aspects des troubles du comportement. Parfois, il est aussi nécessaire de diminuer les agonistes dopaminergiques, voire de changer pour un autre agoniste mieux toléré par le patient sur le plan comportemental(52).

### II.3 Les fluctuations hyper- ou hypodopaminergiques : l'effet on/ off non moteur

Dans la maladie de parkinson, les fluctuations motrices sont ainsi assez fréquemment accompagnées par des fluctuations neuropsychiatriques, parfois précoces et souvent invalidantes. On peut en effet observer des patients avec des fluctuations sévères de l'humeur et du comportement qui oscillent entre des états d'euphorie et d'hyperactivité en phase « on », et des états de sevrage avec une humeur dépressive, une apathie et une anxiété pouvant aller jusqu'à des crises de panique en phase « off ». (8)

Les troubles de l'humeur et les troubles moteurs semblent fonctionner en parallèle : une hyper/hypoactivité motrice s'accompagnerait d'une hyper/hypoactivité psychique, et ce sous la direction de l'état hyper/hypodopaminergique du patient (Figure 7).

**Figure :** *L'équilibre dopaminergique (2011)*



Les fluctuations motrices du patient parkinsonien dépendent de son « état dopaminergique », c'est à dire du niveau de stimulation des récepteurs dopaminergiques de la voie nigro-striée. Ce niveau de stimulation dépend, d'une part de la réserve neuronale endogène de dopamine et du degré de dénervation lié à l'évolution de la maladie, et d'autre part, de l'apport dopaminergique exogène, qualitatif et quantitatif, de la dopathérapie.

Sous dopathérapie, ce sont les neurones dopaminergiques survivants qui assurent l'amortissement de la cinétique de la L-dopa au niveau plasmatique, grâce à leur capacité de stockage et de sécrétion endogène de dopamine. Lorsque la perte neuronale devient critique, la dopathérapie ne permet plus d'assurer une stimulation dopaminergique stable. L'état moteur et psychique du patient tend alors à suivre précisément l'évolution de la concentration plasmatique en L-DOPA. Celle-ci est de plus en plus fluctuante (Figure 5). Les troubles moteurs et comportementaux apparaissent.

Au niveau moteur, les dyskinésies induites par la dopathérapie semblent résulter de la stimulation intermittente des récepteurs dopaminergiques, à l'origine d'une modification de leur sensibilité. La durée d'action plus courte de la L-dopa produit un effet « instantané » sur les récepteurs dopaminergiques. Les agonistes dopaminergiques exercent, eux, une stimulation continue (et non pulsatile) sur les récepteurs. Ils retardent les fluctuations motrices et divisent par 2 à 4 le risque de survenue des dyskinésies.

Au niveau comportemental, la situation est plus complexe. La maladie de Parkinson fournit un paradigme clinique particulièrement intéressant d'étude des troubles du comportement.

On peut en effet constater qu'au delà de la dégénérescence de la voie dopaminergique nigrostriée responsable des troubles moteurs, le patient parkinsonien développe une dénervation dopaminergique de la voie mésocorticolimbique, impliquée dans la survenue des troubles du comportement. Cette voie dopaminergique mésocorticolimbique constitue le circuit de la « récompense ». Il s'agit du système de gestion du plaisir et des émotions de l'homme. Il permet d'initier et de réguler les comportements à l'origine de la satisfaction de nos « besoins ». La déficience de cette voie mésocorticolimbique est responsable d'une multitude de troubles neuropsychiatriques.

Une étude en tomographie par émission de positons (53) a montré que les patients parkinsoniens avec une dénervation mésolimbique plus sévère ont des fluctuations non motrices plus sévères. Cette dénervation mésolimbique à l'état non traité explique le syndrome hypodopaminergique et semble être également le principal facteur de risque pour développer un syndrome hyperdopaminergique. La dénervation dopaminergique est responsable d'une baisse du taux de dopamine endogène et/ou d'une augmentation de la densité des récepteurs dopaminergique D2/D3, ainsi que d'une plus faible réactivité des terminaisons dopaminergiques.

Il apparaît ainsi qu'un défaut de stimulation des récepteurs dopaminergiques mésocorticolimbiques induit des comportements « déficitaires » tels que la dépression ou l'apathie. Ce défaut de stimulation chez le patient parkinsonien apparaît lors des phases « off » ou chez les patients sous-dosés. L'adaptation du traitement dopaminergique substitutif permet généralement d'améliorer ces troubles du comportement d'origine hypodopaminergique.

A l'inverse, un excès de stimulation des récepteurs dopaminergiques mésocorticolimbiques induit des comportements « productifs », pouvant aller du trouble du contrôle des impulsions isolé à un véritable syndrome de dysrégulation dopaminergiques. Ces troubles du comportement d'origine hyperdopaminergique appartiennent au domaine des « addictions » comportementales. Ils empruntent la même physiopathologie que les addictions aux substances psychoactives. Les désordres neurobiologiques qui s'installent touchent le même circuit : le système hédonique mésocorticolimbique.

Ces addictions comportementales représentent un effet indésirable du traitement dopaminergique substitutif. L'administration chronique de médicaments dopaminergiques induit une hypersensibilité des récepteurs mésocorticolimbiques et une « sensibilisation comportementale ».

Les différents profils d'action de la Levodopa et des agonistes dopaminergiques sur les récepteurs dopaminergiques pourraient influencer le type de trouble neuropsychiatrique qui se manifeste. Les agonistes dopaminergiques actuellement utilisés ont une affinité plus particulière pour la famille du récepteur dopaminergique D2 qui inclut le récepteur D3 spécifique du système mésolimbique. Le pramipexole est l'agoniste dopaminergique le plus sélectif des récepteurs D3. Il est souvent cité comme principal responsable dans la survenue des TCI. Cependant, aucune étude pour l'instant n'a pu mettre en évidence de différence significative entre le pramipexole et d'autres agonistes dopaminergiques, ergotés ou non-ergotés(30).

Ces agonistes sont plus efficaces que la L-dopa sur le syndrome hypodopaminergique mais ils induisent plus de troubles comportementaux hyperdopaminergiques (jeu pathologique, hypersexualité). Ces troubles surviennent rarement sous monothérapie de L-dopa mais le plus souvent celle-ci est co-prescrite aux agonistes dopaminergiques, suggérant une sensibilisation croisée des systèmes cérébraux de la « récompense ». La L-dopa est, quant à elle, souvent mise en cause dans la survenue du Punding et du SDD.

L'étude du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique dans la maladie de Parkinson apporte des éléments de compréhension novateurs, non seulement pour l'ensemble des troubles du contrôle des impulsions mais également dans le domaine de l'addiction.

Le rôle central des médicaments dopaminergiques dans le SDD et les TCI suggère qu'ils partagent une même neurobiologie et que ceux-ci pourraient être différentes manifestations d'une vulnérabilité sous-jacente au développement de TCI.(52)

Cependant, de nombreux patients parkinsoniens sont exposés à différents médicaments dopaminergiques et seule une minorité développe ces troubles du comportement hyperdopaminergiques. Des facteurs individuels semblent largement impliqués. En effet, les patients atteints de SDD, ainsi que les patients présentant des TCI isolés, partagent un même phénotype. Il s'agit souvent d'hommes jeunes, ayant déclarés une maladie précocement. Ils présentent souvent une co-morbidité psychiatrique, avec des antécédents ou une histoire familiale de TCI et/ou d'addiction (tabac, alcool, ...). Il n'est pas exclu qu'une pré-exposition des voies mésocorticolimbiques à d'autres drogues ou une prédisposition génétique à l'abus de drogue puisse en faciliter l'expression. Ces malades sont souvent attirés par la recherche de nouveauté et présentent un caractère impulsif.

Parmi les patient parkinsoniens présentant des TCI, seuls 4% développeraient une addiction à leur traitement dopaminergique substitutif. D'autres facteurs individuel et environnementaux semblent impliqués. Les patient souffrant du SDD se distinguent généralement par une maladie plus ancienne, traitée depuis plus longtemps avec une dose totale d'équivalent dopaminergique plus importante (surtout en L-dopa) comparée aux patients souffrant de TCI. L'intensification de la sensibilité aux récompenses chez le patient SDD pourrait s'apparenter à l'effet global des médicaments dopaminergiques sur la sensibilisation des systèmes motivationnels.

D'autre part, les patients parkinsoniens présentant des fluctuations motrices sembleraient plus à risque de développer un comportement d'addiction à leur traitement, en partie alimenté par la crainte des périodes « off ». Chez ces malades, les fluctuations comportementales qui accompagnent les prises de médicaments dopaminergiques évoquent fortement le « high » et les signes de sevrage ressentis par les toxicomanes sous drogues psychostimulantes, avec des comportements typiques de « craving »<sup>3</sup>. Le patient adopte des stratagèmes pour forcer des prises supplémentaires de produits antiparkinsoniens, parfois au prix de mensonges. Il peut dans certains cas simuler son état akinétique, un tremblement ou ses dystonies en « off », pour solliciter un traitement. L'automédication est également observée dans ce contexte, avec un attrait vers la L-dopa à action rapide ou vers les injections d'apomorphine. Dans les deux cas, la rapidité d'action permet d'obtenir immédiatement un effet de bien-être. Le patient développe un désir intense pour un supplément de traitement juste après la prise actuelle, d'autant plus que la précédente est perçue comme insuffisante dans son effet. Le patient devient phobique de la période « off » et dépendant de la L-dopa, à tel point qu'il existe un état dyskinétique quasi-permanent dont le patient n'a pas conscience et auquel il est indifférent.

---

<sup>3</sup> Le **craving** se caractérise par un besoin insatiable en médicaments antiparkinsoniens, et ce indépendamment de l'état de santé du patient.

Le retentissement des modifications comportementales sur la vie sociale, professionnelle et familiale des patients parkinsoniens peut être bénéfique ou dramatique, parfois largement plus néfaste que les symptômes moteurs eux-mêmes. Ignorer cet aspect de la maladie peut avoir des conséquences très lourdes pour le patient. Leur reconnaissance est relativement récente ; ils étaient peu ou pas évalués, par méconnaissance mais aussi par manque d'instrument d'évaluation. L'objectif aujourd'hui est, d'une part, d'évaluer ces symptômes non moteurs de façon plus systématique et plus exhaustive. Et d'autre part, d'obtenir des informations sur un plan qualitatif et quantitatif pour faciliter la prise en charge plus globale des patients.

La Movement disorder Society (MDS) a revu récemment l'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) en mettant un accent plus important sur les signes non moteurs de la MP en publiant l'échelle MDS-UPDRS. (54)

Il est important de détecter précocement des changements anodins du comportement, de classer ces comportements en hypo- ou hyperdopaminergiques et d'éviter par une adaptation du traitement l'apparition de troubles importants. L'objectif principal est de stabiliser le système dopaminergique cérébral des patients, en limitant les fluctuations d'activité.

Selon les recommandations actuelles, le choix entre agonistes dopaminergiques et L-dopa est très fortement orienté par l'âge du patient.(7) Ainsi, le patient jeune est traité par agonistes dopaminergiques en première intention dans le but de différer les complications motrices, puis par L-dopa. Chez le patient âgé, on privilégie la L-dopa à cause de la « réserve cognitive » moindre favorisant une vulnérabilité à certains effets secondaires des agonistes notamment les hallucinations et la psychose. On pourrait à l'avenir pondérer ces recommandations par la prescription des agonistes en première intention si les signes psychiques hypodopaminergiques sont au premier plan et la L-dopa si les signes moteurs sont au premier plan. Ainsi, chaque classe de médicaments a sa place spécifique. Le traitement sera adapté au phénotype du patient qui varie en fonction de l'étendue des dénervations nigrostriatales et mésolimbiques sous-jacentes.

Néanmoins, bien que l'on parle de plus en plus des troubles psychiatriques hyperdopaminergiques aux conséquences psychosociales désastreuses, il ne faut pas oublier l'effet psychotrope bénéfique des traitements quasi systématique durant les premières années de traitement.

### **III. LE SYSTEME DOPAMINERGIQUE DANS L'ADDICTION**

La maladie de Parkinson est maintenant considérée comme une maladie neuropsychiatrique. Au-delà de la dégénérescence des neurones de la voie dopaminergique nigro-striée responsable des troubles moteurs caractéristiques de la maladie (akinésie, tremblement, hypertonie), l'atteinte de la transmission dopaminergique de la voie mésocorticolimbique peut induire un large éventail de troubles comportementaux. Un lien très spécifique existe entre le traitement dopaminergique anti-parkinsonien et les modifications psychiques et comportementales observées chez les malades. L'état moteur et psychocomportemental des patients parkinsoniens oscillent en fonction du degré de stimulation des systèmes dopaminergiques cérébraux par les médicaments anti-parkinsoniens. La définition des états d'hyper- et d'hypodopaminergie du patient parkinsonien ainsi que la reconnaissance de leur impact neuropsychiatrique chez ces malades apportent un éclairage nouveau sur la compréhension des troubles de l'addiction.

La dopamine cérébrale constitue l'élément central de la physiopathologie de l'addiction.(55) Toutes les drogues augmentent le niveau de dopamine.

Les troubles de l'addiction sont asservis aux fluctuations dopaminergiques du système mésocorticolimbique.(45) Comme les patients parkinsoniens, les patients souffrant d'addiction passent par des états d'hypo- et d'hyperdopaminergie, en fonction de la stimulation des systèmes dopaminergiques cérébraux par les drogues d'abus. La « labilité » des systèmes dopaminergiques cérébraux (propre à chaque patient), sous l'influence d'une substance psychoactive, conditionne les troubles du comportement rencontrés chez les patients toxicomanes (impulsivité, dépression, anhédonie, ...) et précipite les sujets dans la spirale de l'addiction.(56)

A la lumière des récentes découvertes concernant la gestion des troubles du comportement et de l'humeur chez les patients parkinsoniens, nous verrons que les traitements (médicaments, stimulation cérébrale) agissant sur le système dopaminergique mésocorticolimbique sont autant de pistes thérapeutiques sérieusement envisagées pour la stabilisation de l'équilibre dopaminergique des patients souffrant d'addiction et la résolution de leurs troubles neuropsychiatriques.

### **III.1 Généralités autour des addictions**

L'addiction est une conduite humaine complexe, dont les approches sont au carrefour de nombreuses disciplines (sciences humaines, biologie, clinique médicale et psychiatrie notamment) (48). Le développement des conduites addictives constitue un grave problème de santé publique, dans nos sociétés marquées par la généralisation du recours à ces médiateurs du plaisir que sont l'alcool, les drogues, mais aussi le jeu d'argent, la nourriture ou la sexualité. (56)

#### **III.1.1 Epidémiologie des addictions en France**

En France, les addictions aux substances psycho-actives sont responsables chaque année d'environ 100 000 morts par accidents et maladies, dont près de 40 000 cancers. On estime que les conduites addictives interviendraient dans 30 % de la mortalité précoce (avant 65 ans) et évitable. Sur l'ensemble de la population française, environ 5 millions de personnes sont en difficulté avec l'alcool. Il existe environ 150 000 héroïnomanes actifs ou substitués, plus de 200 000 consommateurs de cannabis à problème et un nombre croissant de cocaïnomanes (Tableau 3). Les conséquences sanitaires et sociales du mésusage de substances psychoactives sont importantes. Dans notre pays, le coût social du tabac est d'environ 3% du PIB, de 2,4% pour l'alcool et de 0,18% pour les stupéfiants. (57)

Le tabac entraîne pour sa part environ 66 000 décès par an par cancers, maladies respiratoires et pathologies cardio-vasculaires (soit près de 15% de la mortalité globale). On considère que 22 200 décès seraient directement imputables à l'alcool (cirrhose, cancers, psychose alcoolique) et qu'il interviendrait comme « cause associée » dans 45 000 décès. Il s'agit de la première cause de décès chez les jeunes et la cause de plus de 30% des décès par accidents de la route. L'usage de drogues illicites présentent des risques sanitaires immédiats graves tant en termes infectieux (prévalence de 59,8% pour les hépatites et de 10,8% pour le HIV, d'après l'InVS), psychiatriques, neurologiques, de surdosage (une centaine de décès par overdoses chaque année...) que sociaux (marginalisation, délinquance, problèmes judiciaires, ...).

Aujourd'hui émergent également de nouvelles conduites addictives. On constate une augmentation de l'alcoolisme chez les jeunes, notamment avec le « binge drinking » (la « défonce »), mais aussi la banalisation inquiétante de la cocaïne, ou encore l'augmentation de comportements addictifs sans substance comme l'addiction sexuelle, le jeu pathologique ou les conduites poly-addictives.

**Tableau 3 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans**

	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	13.4M	1.5M	1.1M	500000	44.4M	35.5M
dont usagers dans l'année	3.8M	400000	150000	//	41.3M	15.8M
dont usagers réguliers	1.2M	//	//	//	8.8M	13.4M
dont usagers quotidiens	550000	//	//	//	5.0M	13.4M

Sources : Baromètre santé 2010 (INPES), ESCAPAD 2008 (OFDT). (// : non disponible)

### III.1.2 Définition des « pratiques addictives »

Le terme d'addiction est un ancien terme juridique du droit romain, employé jusqu'au Moyen Age en Europe. Il correspondait à un arrêt du juge, donnant au plaignant « le droit de disposer à son profit de la personne même d'un débiteur défaillant ». L'addiction exprimait une absence d'indépendance et de liberté, un esclavage. Ce terme sera de nouveau employé dans les pays anglo-saxons à partir des années 1980. Le terme d'addiction, initialement utilisé en psychiatrie, désignait alors les toxicomanes.

La définition la plus rigoureuse de l'addiction est apportée par un psychiatre nord américain, *Aviel Goodman*.<sup>(58)</sup> Il décrit l'addiction comme un « processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives sur la santé physique, psychique ou sur l'adaptation sociale ». L'addiction constitue un trouble caractérisé par un processus récurrent, comprenant l'intoxication répétée puis l'installation progressive d'une dépendance s'accompagnant de signes de sevrage et d'un besoin compulsif de consommer, ou *craving*.

*Aviel Goodman* (58) définira en 1990 des critères pour le diagnostic de ces troubles addictifs (cf Annexe 3). En effet, les troubles addictifs correspondent à un « syndrome de dépendance », dont les critères cliniques sont communs à l'ensemble des dépendances aux substances psychoactives et aux troubles comportementaux. Le concept global d'addiction, noyau commun des assuétudes à l'alcool, au tabac, aux drogues et aux comportements, trouve ses justifications dans la clinique descriptive et psychocomportementale du syndrome lui-même, mais aussi dans certaines caractéristiques communes aux soubassements neurochimiques, psychobiologiques et génétiques des comportements addictifs. Cette conception de l'addiction a cependant ses limites. Rencontre, certes, entre un sujet et un produit, chaque addiction se distingue par la spécificité biologique du produit, son inscription socioculturelle, les facteurs de vulnérabilité psychologiques ou psychopathologiques qui favorisent sa consommation. Les points communs, indiscutables, entre les addictions, ne doivent donc pas occulter les spécificités de chacune d'elles.

L'utilisation d'un concept fédérateur autour de l'addiction est néanmoins indispensable pour dépasser la fragmentation actuelle des troubles addictifs stigmatisant « alcoolisme-tabagisme-toxicomanie ». On parle désormais de « pratiques addictives ». Ce concept se dégage du point de vue essentiellement médical et désigne les pratiques de consommation susceptible d'induire une addiction. Il inclue la totalité des conduites addictives et la totalité des comportements de

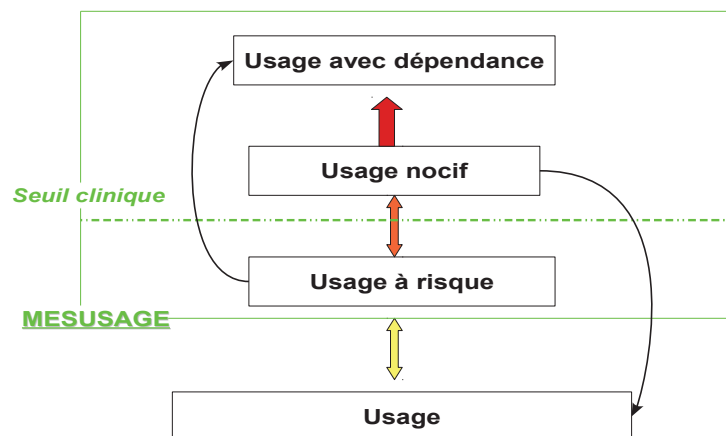


consommation, intégrant ainsi une notion d'usage à la définition de l'addiction. Tout utilisateur d'alcool ou de stupéfiant, même chronique, ne présente pas un comportement addictif si l'on ne retrouve pas cette avidité, cette répétition et cette impossibilité à lutter contre la dépendance. Ce qui signe l'addiction, ce n'est pas le produit en lui-même mais l'utilisation qu'en fait le sujet. Le rassemblement sous le terme de « pratiques addictives » permet un abord commun, plus objectif et comparatif, des troubles liés à l'abus et à la dépendance. Il permet également de sortir du carcan rigide qui globalise les différents produits illicites et assimile les différents types de consommateurs à des délinquants.

### III.1.3 Les modalités de consommation des substances addictives

La communauté scientifique internationale individualise trois grands types de comportement dans la consommation de substances psychoactives – quelle que soit la substance concernée: l'usage, l'abus (ou usage nocif) et la dépendance (Figure 8).

**Figure 8: Les mésusages de substances psychoactives (Reynaud M, Collectif;2006)**



#### ➤ **L'USAGE**

L'usage est caractérisé par la consommation, régulière ou non, de substances psychoactives n'entraînant ni complications somatiques ni dommages. Les seules complications de l'usage simple de substances illicites sont d'ordre pénal ou social. L'usage ne saurait être considéré comme pathologique (Cf Annexe 4).

#### ➤ **L' ABUS (ou USAGE NOCIF)**

L'abus ou l'usage nocif est caractérisé par une consommation répétée induisant des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux, soit pour le sujet lui-même, soit pour son environnement proche. L'intérêt majeur de cette définition a été de faire reconnaître que cette modalité de consommation devait être considérée et traitée comme une entité pathologique. Tous les patients ayant un usage nocif n'évolueront pas vers la dépendance.

#### ➤ **LA DEPENDANCE**

Les définitions les plus communément acceptées sont celle du « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) » et celle de l'OMS reprise dans la « Classification

internationale des maladies (CIM-10) ». Le comportement de dépendance se caractérise comme une entité psychopathologique et comportementale en rupture avec le fonctionnement banal et habituel du sujet. Une image représente très clairement la dépendance: « l'impossibilité de s'abstenir de consommer ». On distingue :

- la dépendance psychique définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit . Cette dépendance psychique a pour traduction principale le «craving» : la recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable.

- la dépendance physique définie par un besoin irrésistible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et par l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée). Cette dépendance physique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic.

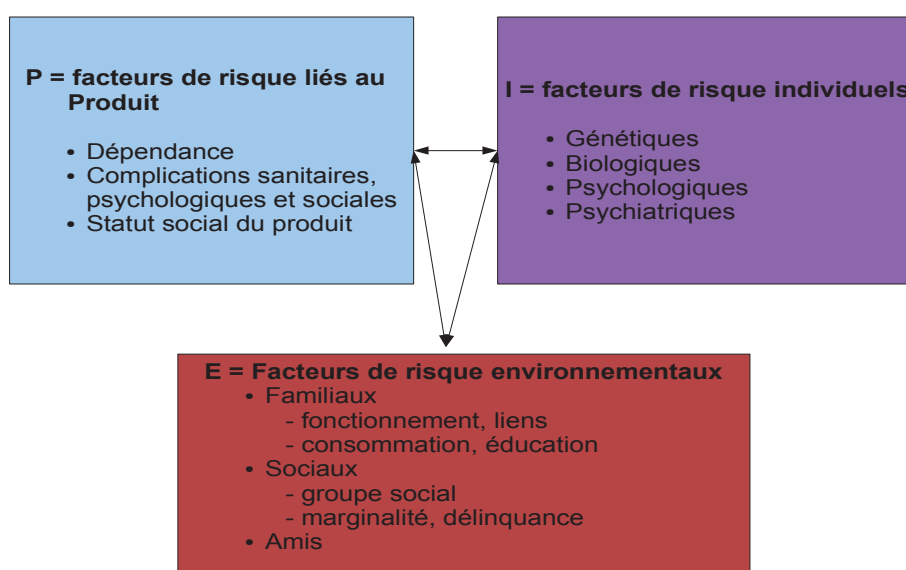
### III.1.4 Les facteurs de risque, de vulnérabilité et de gravité dans les addictions

Les addictions sont la résultante de l'interaction de facteurs individuels et sociaux de vulnérabilité, de gravité et de protection. L'installation d'un usage nocif puis, le cas échéant, d'une dépendance dépend, outre des facteurs propres liés au produit, des facteurs de risques individuels et environnementaux. Le repérage de ces éléments individuels ou environnementaux constitue un élément diagnostique et pronostique de toute première importance.

L'addiction peut donc se résumer par l'équation suivante dont les termes sont détaillés ci-après (cf figure 9) :

$$\text{ADDICTION} = \text{P} \times \text{I} \times \text{E}$$

**Figure 9: Facteurs de risque dans l'addiction (Reynaud M, Collectif ; 2006)**



→ « P » représente les facteurs de risque liés aux produits

- Le risque toxicomagène ou potentiel addictif propre à un produit: il désigne le risque d'installation d'une dépendance et peut être évalué sur la rapidité d'installation de la dépendance.
- Le risque de complications sanitaires, psychologiques ou sociales: ce risque est lié au potentiel d'intoxication du produit et à son potentiel dysléptique. Certains produits peuvent avoir des complications essentiellement somatiques. Dans d'autres cas, ce sont les troubles du comportement qui peuvent apparaître bien avant les complications sanitaires.
- Le statut social du produit: il dépend du caractère licite ou illicite et du type de produit. Certains entraînent une marginalisation, une désocialisation et une délinquance liées aux difficultés à se procurer le produit (héroïne, crack); d'autres sont acceptés socialement (alcool, tabac) ou seulement dans certains milieux (cocaïne).

→ « I » représente les facteurs individuels de vulnérabilité et de résistance

- Des facteurs neurobiologiques entrent en jeu dans la vulnérabilité aux addictions: perturbations des systèmes dopaminergique, glutamatergique, opioïde, noradrénergique et sérotoninergique. Le rôle du stress et l'activation de l'axe corticotrope chez l'animal sont des facteurs augmentant la vulnérabilité à la prise de drogues. D'autres facteurs de vulnérabilité comme les facteurs génétiques auraient une influence sur le métabolisme et les effets des drogues. Les interactions gènes/environnement participent de manière indissociable à l'expression de la vulnérabilité aux drogues.
- Les différents traits de personnalité, en relation avec certains types de tempérament, peuvent être des facteurs de risque d'installation d'une conduite addictive. Il semble intervenir comme un ensemble d'attitudes et de comportements, dont certains se sont révélés particulièrement prédictifs de la survenue d'un trouble lié à l'utilisation d'alcool et de drogues à l'adolescence. On peut retrouver:
  - un niveau élevé de recherche de sensations, de nouveautés
  - un faible évitement du danger
  - un niveau élevé de réactivité émotionnelle
  - une faible estime de soi, l'auto dépréciation et la timidité
  - la difficulté à faire face aux événements et à établir des relations stables et satisfaisantes
  - les difficultés à résoudre les problèmes interpersonnels
- L'association de troubles psychopathologiques aux conduites addictives, notamment chez les enfants et les adolescents qui présentent un abus à l'alcool et aux drogues, est un phénomène connu. L'apparition de ces troubles est d'autant plus importante qu'elle peut renforcer le passage d'une consommation festive à un mode de consommation auto-thérapeutique ou toxicomaniaque. De même, des troubles de l'humeur peuvent précéder ou survenir lors de l'utilisation de substances psychoactives. Les dysthymies précèdent le plus souvent les conduites de consommation et les usages nocifs. Des dépressions majeures et des troubles bipolaires peuvent quant à eux survenir avant, en même temps ou postérieurement. Les événements de vie jouent également un rôle important dans la vulnérabilité individuelle à consommer des produits de manière addictive (deuil, rupture, maltraitance, etc)

## → « E » représente les facteurs liés à l'environnement

Les facteurs socioculturels interviennent dans les régulations des consommations et dans l'exposition au produit (facteurs de risque et de protection). Ces facteurs influent sur les attentes des individus envers les produits, les modes de consommation, l'expression des conduites addictives, leur pérennisation et les réactions sociales vis-à-vis de ces conduites. On sait que plus les facteurs d'expositions sont élevés (ex de l'alcool en France), moins il est nécessaire d'avoir une forte vulnérabilité. A l'inverse, lorsque l'exposition est faible (exemple de l'héroïne), on retrouvera d'importants facteurs de vulnérabilité.

Il existe plusieurs types de facteurs environnementaux:

### •Facteurs culturels et sociaux

L'exposition à un produit dans une société ou une micro-société est largement corrélée au développement de pratiques addictives. Le milieu socioculturel d'origine ne se révèle pas comme un facteur de risque ayant une relation directe avec l'apparition d'un abus ou d'une dépendance; néanmoins, des facteurs favorisent une perte des repères sociaux: chômage, criminalité des quartiers défavorisés, affaiblissement de la cellule familiale, perte des valeurs. Ces facteurs ont indéniablement un effet initiateur sur la consommation d'alcool et de drogue chez l'enfant et l'adolescent.

### •Facteurs familiaux

Le fonctionnement intra-familial, les liens familiaux et le style d'éducation parentale de type négligeant, rejetant, permissif, jouent un rôle important dans l'installation d'une conduite addictive. De plus, il existe des liens étroits entre une histoire familiale de dépendance à l'alcool ou à d'autres produits psychoactifs et un âge de début précoce des consommations nocives. La tolérance familiale pour l'usage de produits et la transgression des règles familiales sont également un facteur de risque de début des consommations de substances chez l'enfant et l'adolescent. On note également une influence importante de la fratrie dans le giron familial.

### •Rôle des pairs

Le groupe des pairs, soit par l'usage au sein du groupe, soit par la grande tolérance du groupe aux substances, joue un rôle majeur dans l'initiation à la consommation d'alcool et de drogue à l'adolescence, complétée, par la suite, par un rôle renforçateur dans le choix du groupe de pairs dans lequel circulent les substances. L'influence du groupe s'exercerait selon un double processus, d'une part, de modelage, et d'autre part, de coercition, où le refus de consommer provoque la désapprobation du groupe. Cependant, si la pression des pairs est un facteur d'abus de substances, il est aussi un possible facteur d'abstinence: plus l'acceptation de drogue est basse dans le groupe, moins fréquent serait son usage; plus le risque perçu est important, plus l'usage de drogue est bas. Cette réflexion permet d'éviter de faire du concept de « pression du groupe de pairs » le seul responsable dans l'usage nocif de substances psychoactives à l'adolescence.

## **III.2 La physiopathologie des addictions**

La survie de l'individu est tributaire de la satisfaction de ses besoins primordiaux (boire, manger, etc). L'organisme encourage les comportements qui viennent favorablement combler ses besoins essentiels par l'intermédiaire d'un « système de récompense ». Celui-ci répond à la satisfaction d'un besoin en produisant une sensation agréable de « plaisir ». Ce faisant, l'individu est porté à reproduire cette sensation, garantissant ainsi sa survie. En effet, chaque comportement qui favorise le maintien des fonctions vitales se trouve récompensé.

Cependant, l'existence d'un tel système a également mené l'individu à rechercher des sources de plaisirs artificiels via des substances exogènes: les psychotropes. Ces substances détournent artificiellement le circuit de la récompense de sa fonction première en stimulant son fonctionnement lors de leur administration.

### III.2.1 Le système de la récompense

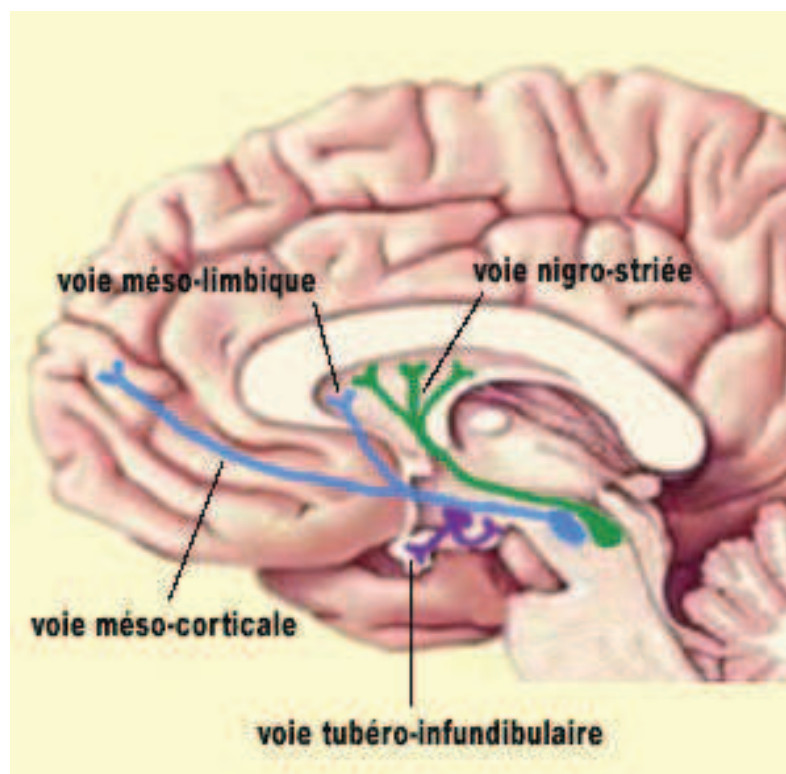
#### III.2.1.1 Description neuroanatomique du système mésocorticolimbique

Les structures appartenant au circuit de la récompense sont spécifiquement impliquées dans le renforcement des comportements indispensables à la survie de l'individu et de l'espèce (manger, boire, se reproduire). Ces régions cérébrales, interconnectées entre elles, sont chargées de récompenser l'exécution de ces fonctions vitales ou d'empêcher la reproduction d'un comportement néfaste en produisant une réaction aversive. Le système de la récompense est un circuit correspondant au système mésocorticolimbique. Ce système mésocorticolimbique est le système qui gère les désirs, les plaisirs et les émotions.(1,4,55) Il est également appelé « système hédonique ».

Ce système est programmé et formaté dès l'enfance en fonction des expériences précoces de plaisir et de déplaisir corporels puis émotionnels. Il permet d'analyser et de répondre aux différentes émotions positives ou négatives ressenties. Les événements, émotions et stress précoces préparent ainsi la sensibilité et la réactivité de ce système.

Ce système comprend un ensemble de neurones (selon la nomenclature, appelés neurones A10) situé dans le mésencéphale, au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV) (Figure 10). Ces neurones sont des neurones dopaminergiques. L'ATV est le point de départ de deux circuits de transmission dopaminergique différents.

**Figure 10:** *La voie mésocorticolimbique (Marieb, 2005)*



Les neurones dopaminergiques du circuit mésolimbique projettent de l'ATV, via le faisceau médian, vers des structures du système limbique telles que le noyau accumbens (NAc), l'amygdale et l'hippocampe. Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin, d'affection et de relation mais aussi de drogues. Le circuit mésocortical inclut des projections de l'ATV vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Il serait impliqué dans les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle et, en ce qui concerne la prise de drogues, dans la recherche compulsive de ces drogues au détriment des autres intérêts et désirs. Les circuits dopaminergiques mésolimbique et mésocortical fonctionnent en parallèle et interagissent à la fois entre eux et également avec d'autres aires cérébrales.

### III.2.1.2 Principales fonctions du système de la récompense

Le circuit de la récompense définit à chaque instant l'état de satisfaction physique et psychique dans lequel se trouve le sujet. Il évalue dans un premier temps la valeur hédonique des stimuli rencontrés dans l'environnement. Il permet de prédire la récompense qui devrait suivre un certain stimulus. Le système de la récompense modulerait de façon automatique la « *saillance* » des stimuli rencontrés. Cette variation de « *l'importance de la valeur donnée aux stimuli* » entraînerait un phénomène d'attention sélective. Le traitement des stimuli met en jeu une prise de décision. L'arrivée d'un signal annonçant une récompense modifie l'activité de certains neurones de l'aire tegmentale ventrale. Ceux-ci libèrent de la dopamine dans leurs structures cibles corticales et limbiques: le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal.

La réalisation cognitive de l'aversion a également pour siège les structures limbiques (hippocampe, amygdale) et le cortex préfrontal. Ces structures assurent le contrôle des comportements aversifs, évitant ainsi les conduites abusives et les déviations. Pour ce qui est des manifestations somatiques de l'aversion et de la punition, ce sont les voies du stress et l'hypothalamus qui les déclenchent en stimulant le système nerveux autonome et le système endocrinien. Un équilibre existe en permanence entre le système de récompense-plaisir et le système aversion-punition.

### III.2.2 La neurobiologie des addictions

#### III.2.2.1 La dopamine, neurotransmetteur clef du système de la récompense

Les récompenses naturelles et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique (1). Toutes les substances psychoactives susceptibles d'entraîner une dépendance augmentent la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens. Le rôle général de la dopamine est d'organiser les comportements susceptibles de nous apporter des satisfactions.

#### ◆ Les différentes fonctions de la dopamine

La dopamine signale la « *saliency* » des événements : elle code la valeur du plaisir et attribue une valeur aux choses, aux situations et aux personnes. La libération de dopamine signale au circuit mésolimbique d'initier les réponses comportementales adaptées aux stimuli perçus. Ce sont les signaux dopaminergiques venant de l'aire tegmentale ventrale qui permettent le couplage entre les états internes, notamment les besoins, et le flux des informations venant de l'environnement. La dopamine conduit la motivation et organise l'action (prédiction de la récompense ou de l'incapacité de l'obtenir). Elle facilite la mise en mémoire de l'expérience de plaisir ou de déplaisir.

De ce fait, la dopamine s'est vue attribuer, à tort, le titre de neurotransmetteur du plaisir. On sait maintenant que la dopamine n'est qu'une composante, certes principale, de la médiation de l'affect positif. En effet, sa libération survient suite à des stimuli aussi bien positifs que négatifs. Ainsi, elle ne peut expliquer à elle seule la sensation de plaisir puisqu'elle véhicule également les signaux liés à des événements aversifs. Les neurones de l'ATV représenteraient plutôt une interface entre le système limbique et les systèmes moteurs. Ils opèrent dans les phénomènes de motivation et leur bon fonctionnement contribue à la flexibilité des réponses comportementales.

Actuellement, on prête à la dopamine mésolimbique un rôle majeur dans l'apprentissage, plus précisément dans l'acquisition par le stimulus de propriétés renforçantes. La dopamine module l'activité de l'hippocampe, de l'amygdale et du striatum dorsal, qui sont impliquées dans la mémoire, le conditionnement et la formation des habitudes. Il y a une reconnaissance croissante de l'implication de la mémoire et de l'apprentissage dans l'addiction aux drogues.(59) L'effet des drogues d'abus sur les systèmes de mémoire suggère que des stimuli neutres peuvent acquérir des propriétés renforçantes et une « salience », à travers un apprentissage motivationnel conditionné. Des études pré-cliniques supportent cette hypothèse : quand des stimuli neutres sont associés à une drogue, les souris vont – à la suite d'une association répétée – acquérir la capacité d'augmenter la libération de dopamine dans le NAc et le striatum dorsal quand il y aura l'exposition au nouveau signal. Dans cette perspective, la dopamine n'est pas la récompense mais plutôt un signal indiquant qu'un apprentissage est nécessaire en rapport avec la valeur du stimulus.

En somme, deux autres fonctions peuvent être assignées à la dopamine dans le circuit de la récompense : elle alerte l'organisme de l'apparition de nouveaux stimuli appétitifs et ainsi favorise l'apprentissage ; elle prévient l'organisme de l'arrivée imminente d'un événement motivationnel significatif sur la base des associations apprises et faites à partir des indices prédisant l'événement récompensant.

#### ◆ Les récepteurs dopaminergiques

La synthèse de la dopamine s'effectue au niveau des terminaisons neuronales. Elle est ensuite stockée dans des vésicules au niveau des terminaisons présynaptiques. La libération de la dopamine dans le milieu extracellulaire se fera par exocytose en réponse à l'arrivée d'un potentiel d'action. Au niveau de la fente synaptique, la dopamine interagit avec ses récepteurs situés sur les membranes post- et présynaptiques.

La dopamine agit sur deux types de récepteurs "D1-like" et "D2-like". Ils sont tous deux métabotropiques mais provoquent des effets parfois opposés : les récepteurs de la famille D1 (D1 et D5) sont couplés via la protéine Gs à l'adénylate cyclase et permettent la production d'AMPC, dont résulte une excitation neuronale. Les récepteurs de la famille D2 (D2, D3, D4) sont couplés à la protéine Gi/o . Ils diminuent la synthèse d'AMPC via l'inhibition de l'adénylate cyclase et inhibent les neurones. Ainsi, selon la nature de son récepteur, la dopamine stimule ou inhibe les neurones. On ne peut donc pas lui attribuer un rôle global de neurotransmetteur inhibiteur ou excitateur.

Les récepteurs de type D1 et D5 agissent au niveau post-synaptique. Ils ne sont jamais des autorécepteurs et ne peuvent donc pas réguler la libération de la dopamine, contrairement à certains récepteurs D2.

Au niveau post-synaptique, les D2-like sont surtout exprimés dans le striatum, les tubercules olfactifs et le noyau accumbens sur les neurones GABAergiques co-exprimant l'enképhaline.

Les récepteurs D1 et D2 sont ubiquitaires dans toutes les aires de projection du système

dopaminergique alors que les D3 sont surtout présents dans le système limbique notamment au niveau du noyau accumbens. Quant aux récepteurs D4 et D5, ils sont retrouvés en faible quantité.

L'activation des récepteurs dopaminergiques D1, D2 et D3 intervient dans la motivation et la récompense. Les récepteurs D4 et D5 sont quant à eux impliqués dans l'inhibition des comportements.

•Le récepteur D1:

Les récepteurs D1 sont retrouvés dans le striatum, le noyau accumbens et les tubercules olfactifs. Ils se trouvent en particulier sur les neurones GABAergiques co-exprimant la substance P et la dynorphine.

L'activation de ces récepteurs est impliquée dans la survenue de changements à la surface des cellules et au niveau intracellulaire. Ils ont une part de responsabilité dans le phénomène de potentialisation à long terme et facilitent l'apprentissage de la récompense: externalisation des récepteurs glutamatergiques AMPA, remodelage dendritique et induction des facteurs de transcription c-Fos et FosB. Un manque d'activation des récepteurs D1 conduit à une augmentation de la densité des récepteurs D1 et à une augmentation de leur sensibilisation dans le NAc. Cette hypersensibilisation a pour effet d'augmenter les renforcements et les effets négatifs de la drogue. L'action des récepteurs D1 sur les effets récompensants est probablement dirigée par une augmentation de dopamine intrasynaptique.

•Le récepteur D2:

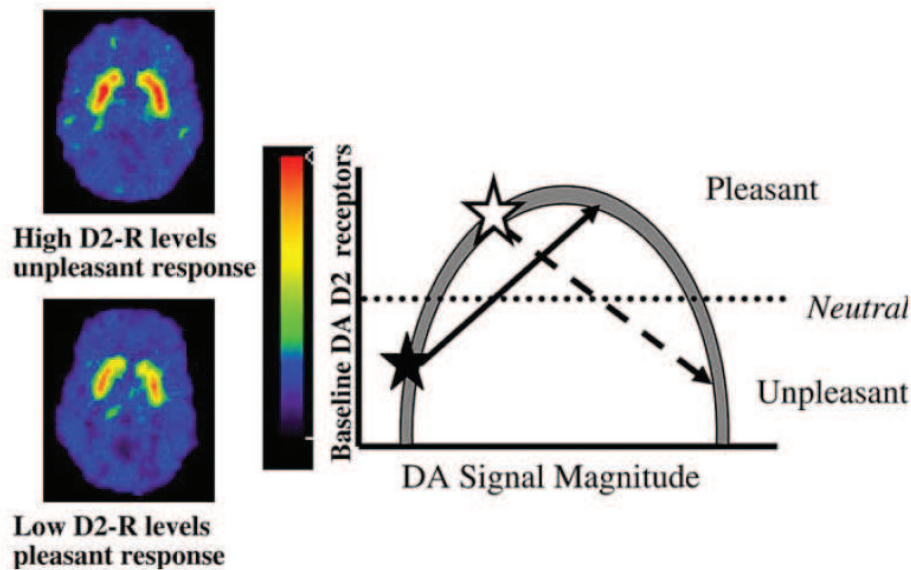
Les récepteurs D2 sont essentiellement présents dans le striatum et le noyau accumbens (presque inexistant au niveau préfrontal). Il existe deux isoformes, long et court, du récepteur D2 dont la localisation intracérébrale est différente. Les récepteurs D2 existent notamment au niveau des corps cellulaires dopaminergiques (autorécepteurs somatodendritiques), au niveau présynaptique (autorécepteurs présynaptiques) et au niveau postsynaptique. La stimulation des autorécepteurs diminue l'activité des neurones dopaminergiques, ainsi que la synthèse et la libération de dopamine. Ces autorécepteurs ont une meilleure affinité pour les agonistes dopaminergiques que les récepteurs postsynaptiques. Les autorécepteurs de type D2 seraient présents dans les systèmes mésolimbique et nigrostrié. Parmi les neurones dopaminergiques, ceux qui projettent vers le cortex préfrontal et cingulaire ont peu ou pas d'autorécepteurs : ils sont donc peu sensibles à l'action de ligands D2.

Les études d'imagerie cérébrale se sont beaucoup intéressées aux récepteurs dopaminergiques D2, du fait de leur présence dans toutes les aires de projection du système dopaminergique et de leur implication probable dans la vulnérabilité et l'appétence aux drogues. L'utilisation du PET scan et de radioligands spécifiques des récepteurs dopaminergiques D2 (exemple du raclopride) s'est révélée inestimable pour l'étude de la relation existant entre la capacité d'une drogue à moduler l'activité de la dopamine et ses effets renforçants (euphorie, high, etc) dans le cerveau humain. (60,61)

Il a ainsi été démontré par imagerie médicale (PET scan) que, chez les individus qui ne sont pas dépendants aux drogues d'abus, les effets subjectifs des psychostimulants (méthylphénidate) sont reliés à la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum (62). En effet, les individus présentant des niveaux faibles de mesure des récepteurs D2 ont évoqué les effets de la drogue comme étant plaisants tandis que les individus ayant des niveaux élevés de mesure des récepteurs D2 ont trouvé la drogue comme étant aversive (Figure 11).



**Figure 11 :** Description de la relation entre l'intensité du signal dopaminergique induit par l'administration IV de méthylphénidate et les effets renforçants du produit.(63)



Il y a un niveau optimal de stimulation par le signal dopaminergique pour qu'il soit perçu comme plaisant. Une stimulation trop faible ou au contraire excessive résulterait en des réponses déplaisantes. Pour les sujets présentant un faible taux de RD2 (étoile noire), l'augmentation de dopamine induite par le méthylphénidate conduit à une stimulation optimale et une perception des effets de la drogue comme plaisante. Les sujets avec un taux élevé de RD2 (étoile blanche) ont une augmentation de dopamine par le méthylphénidate qui les déplace vers la droite de la courbe, résultant à une sur-stimulation et à une perception des effets de la drogue comme déplaisante.

La disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum module les réponses subjectives aux drogues stimulantes. Ceci suggère la relation entre les niveaux de dopamine et les réponses renforçantes : trop peu de dopamine est suboptimal pour le renforcement, alors que trop peut devenir aversif. Ainsi, la corrélation du taux de récepteurs D2 à l'appétence aux drogues a des implications en termes de différences individuelles concernant la vulnérabilité aux drogues : les individus ayant des niveaux plus élevés de récepteurs D2 présentent moins de risques de développer une addiction.

Ceci est soutenu par des études en PET scan chez des primates non-humains, qui ont montré un rôle des récepteurs D2 dans la détermination des différences individuelles à l'auto-administration intraveineuse de cocaïne : la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum est inversement corrélée avec la fréquence d'auto-administration de la cocaïne(64). D'autres études ont montré que des sujets, qui ne souffraient pas d'alcoolisme malgré une histoire familiale dense d'alcoolisme, ont un nombre significativement élevé de récepteurs D2 dans le striatum comparé aux individus contrôles sans histoire familiale d'addiction.

Cette prédisposition pourrait notamment s'exprimer au niveau génétique. Il a été montré que les sujets présentant l'allèle A1 du gène Taq1A codant pour le récepteur D2 ont une densité en D2 largement diminuée. Un taux bas de D2 semble prédisposer les sujets à rechercher des drogues afin de compenser la diminution conséquente d'activation touchant le circuit de la récompense. Moins il y a de D2, plus la quantité de drogue à administrer sera importante pour obtenir du plaisir. Le niveau de plaisir sera élevé.

D'une manière intéressante, la disponibilité des récepteurs D2 ne semble cependant pas exclusivement reflétée par le bagage génétique et peut être modulée par les expériences de vie. En effet, dans un modèle animal de hiérarchie sociale, *Morgan et al* (2002) ont trouvé par PET une augmentation de la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum des singes dominants ; tandis que chez les singes dominés, l'élevage social n'a produit aucun changement(65).

Les études ont également montré que l'exposition chronique aux drogues (cocaïne, héroïne, alcool, amphétamines) induisait une réduction significative de la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum. Cette diminution reflèterait un affaiblissement de l'activité des cellules dopaminergiques chez les sujets dépendants. Les études ne font cependant pas la distinction entre un affaiblissement qui précéderait l'addiction et un affaiblissement qui serait une conséquence de l'addiction. Néanmoins, il semble évident que la diminution de disponibilité des RD2 rapportée dans le striatum de sujets dépendants puisse être un trait de personnalité plutôt qu'un état. Cette disponibilité des RD2 ne revient pas toujours à la normale après une abstinence prolongée suggérant un nombre bas de RD2 « constitutionnel ». Il s'agirait d'une prédisposition. Cependant, ces observations ne veulent pas nécessairement dire que la densité réduite en D2 existait avant le début de la consommation. Il est possible que cette réduction du nombre de récepteurs D2 soit secondaire à des mécanismes adaptatifs persistants.

#### •Le récepteur D3:

Le récepteur D3 de la dopamine semble particulièrement impliqué dans la dépendance aux drogues et notamment dans le développement de la sensibilisation comportementale. Contrairement aux récepteurs D1 et D2, il est faiblement exprimé dans le système nerveux central et localisé surtout dans l'écorce du noyau accumbens, où il est co-exprimé avec les récepteurs D1. L'action du RD3 dépend fortement de l'activation des RD1. L'administration simultanée d'un agoniste D1 et d'un agoniste D3 produit une élévation forte de l'expression du gène de la substance P. Celle-ci constitue un marqueur de l'activité des neurones co-exprimant les deux types de récepteurs. Les interactions contrastées de RD1 et RD3, c'est-à-dire leurs actions tantôt synergiques, tantôt opposées, pourraient contribuer à augmenter le seuil de la réponse dopaminergique dans les cellules cibles des aires limbiques et à maintenir une activité tonique forte des neurones du noyau accumbens (66).

Les neurones dopaminergiques mésolimbiques sont essentiels dans les effets renforçants et hédoniques des drogues. L'écorce du noyau accumbens est une composante de « l'amygdale élargie ». Cette structure est impliquée dans le contrôle de la motivation et des stimuli conditionnés. La protéine et l'ARNm des récepteurs D3 sont très fortement exprimés dans l'amygdale élargie. *Le Foll et al.* (2002) ont montré une augmentation de l'expression du RD3 dans le noyau accumbens d'animaux sensibilisés à la cocaïne (67). Des taux élevés de protéines et d'ARNm du RD3 ont également été mesurés dans le noyau accumbens de cocaïnomanes décédés d'overdose. Ces résultats amènent à penser qu'une altération de la réponse à la stimulation de ces RD3 pourrait être impliquée dans les comportements de recherche de drogue et la dépendance.

Le développement d'agents sélectifs du RD3 dans le traitement de la dépendance aux drogues semble présenter un grand intérêt thérapeutique. Les agonistes et antagonistes D3 pourraient être utilisés respectivement comme substituts ou comme agents bloquants des effets des drogues. Toutefois, les stratégies thérapeutiques tentant uniquement de bloquer ou de remplacer les effets aigus des drogues semblent inefficaces sur le processus même de dépendance qui amène à la prise non contrôlée et aux rechutes.

En outre, le risque d'induire une pharmacodépendance aux agonistes du RD3 n'est pas à négliger. Des agonistes partiels pourraient avoir un effet significatif sur les circuits de récompense régulés par la dopamine, en normalisant la transmission synaptique dopaminergique, mais sans posséder les effets renforçants des agonistes pleins.

### III.2.2.2 Le dérèglement du système dopaminergique par les produits addictifs

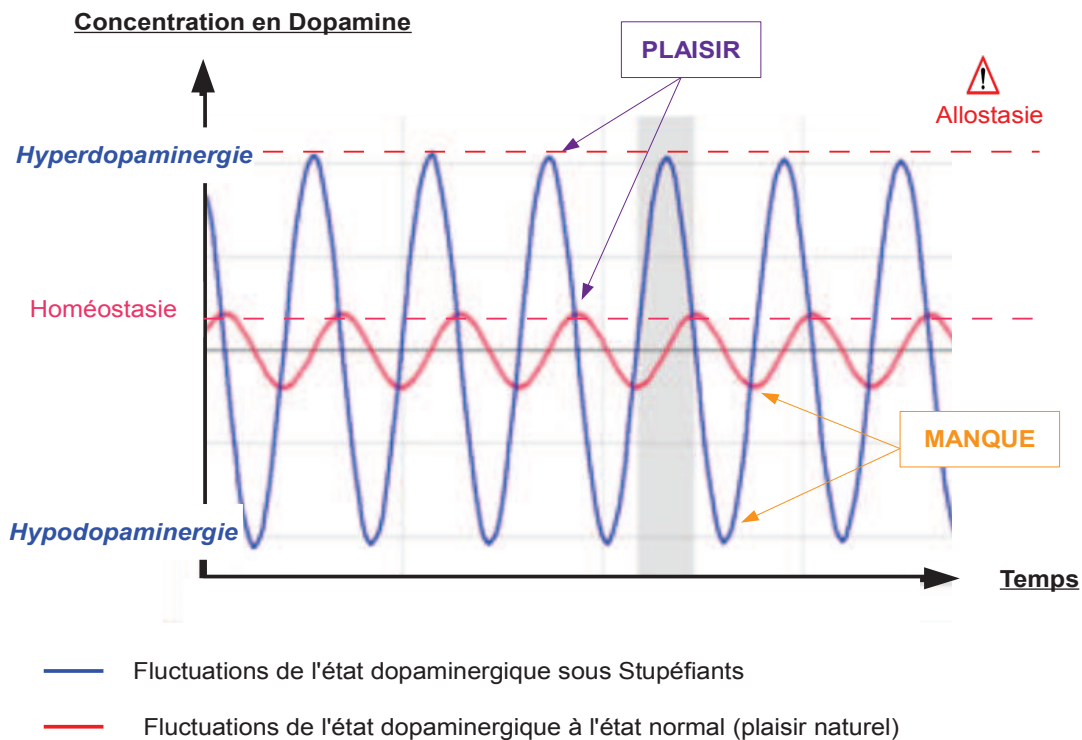
L'intensité du plaisir d'un objet, d'une substance ou d'une situation dépend de l'intensité du désir, de « l'appétit ». Cet appétit décroît après la satisfaction de la consommation, avec une période réfractaire d'une certaine durée pendant laquelle le désir est apaisé et où l'objet de plaisir peut même induire de l'aversion ou du dégoût. Avec les stimulants naturels du plaisir (nourriture, activité sportive, sexualité), il existe une véritable autorégulation de cette sinusoïde « désir-plaisir-manque » : trop de plaisir sature le plaisir et trop d'absence finit par éteindre le désir. Avec les drogues, la période réfractaire n'apparaît pas. Les drogues peuvent répéter le plaisir à chaque prise et maintenir indéfiniment la tension du désir. L'apaisement et la satiété n'apparaissent pas.

Tous les plaisirs sont basés sur le même principe, à savoir la hausse du débit d'une substance « stupéfiante » qui inonde le cerveau : *la dopamine*. En 1988, *Di Chiara et Imperato* ont montré que tous les produits qui déclenchent de la dépendance chez l'homme, comme les amphétamines et la cocaïne, mais aussi comme l'héroïne, la morphine, le cannabis, la nicotine et l'alcool, augmentent la libération de dopamine dans une structure sous-corticale, le noyau accumbens (68). L'étude des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent dans le noyau accumbens a révélé que ces neurones ont deux formes d'activité, tonique et phasique, c'est-à-dire que la dopamine a deux formes de libération. Les récepteurs dopaminergiques D1 assurent la régulation du taux de base de la dopamine (le niveau tonique) reflétant ainsi l'activité basale des neurones dopaminergiques. Quant aux récepteurs de type D2, ils seraient plutôt impliqués dans la médiation de la libération phasique de dopamine. Cette libération phasique dépend de la fluctuation de l'activité des neurones dopaminergiques en réponse à une stimulation particulière. Les neurones dopaminergiques fonctionnent comme un baromètre du plaisir et de la souffrance. Ils permettent de mesurer à chaque niveau fonctionnel la valeur d'un objet ou d'une récompense et adaptent ainsi leur degré de stimulation. Plus que le taux absolu de dopamine, c'est l'équilibre entre ces deux niveaux tonique et phasique qui assure le bon fonctionnement du système. Les variations de la sécrétion dopaminergique expliquent la sinusoïde désir-plaisir-manque. Un dysfonctionnement de cette balance serait la cause des phénomènes de dépendance (69)

Dans l'organisation du plaisir, le circuit de la récompense n'agit pas seul. Il est interconnecté au circuit de la punition. Ces deux systèmes fonctionnent de façon complémentaire. Ils interagissent comme les deux plateaux d'une balance programmée pour organiser sans dommage ni souffrance un retour à un état normal de stimulation dopaminergique : c'est le cycle « manque-désir-plaisir-apaisement ». On parle d'« homéostasie ».

Lors d'une utilisation répétée de substances stupéfiantes, le niveau de stimulation dopaminergique va changer. Les seuils de perception du plaisir et de la souffrance changent pour le patient (Figure 12). L'état normal lui paraît alors être celui où il se trouve sous l'effet du produit. On appelle « allostasie » l'apparition de cette nouvelle norme qui se manifeste physiologiquement par la tolérance, l'adaptation à des doses importantes et des signes de sevrage quand le produit manque. C'est ce qui définit la dépendance. L'état de dépendance s'installera plus ou moins rapidement, selon le degré addictif de la drogue.

**Figure 12 :** *Fluctuation de l'état dopaminergique (2011)*



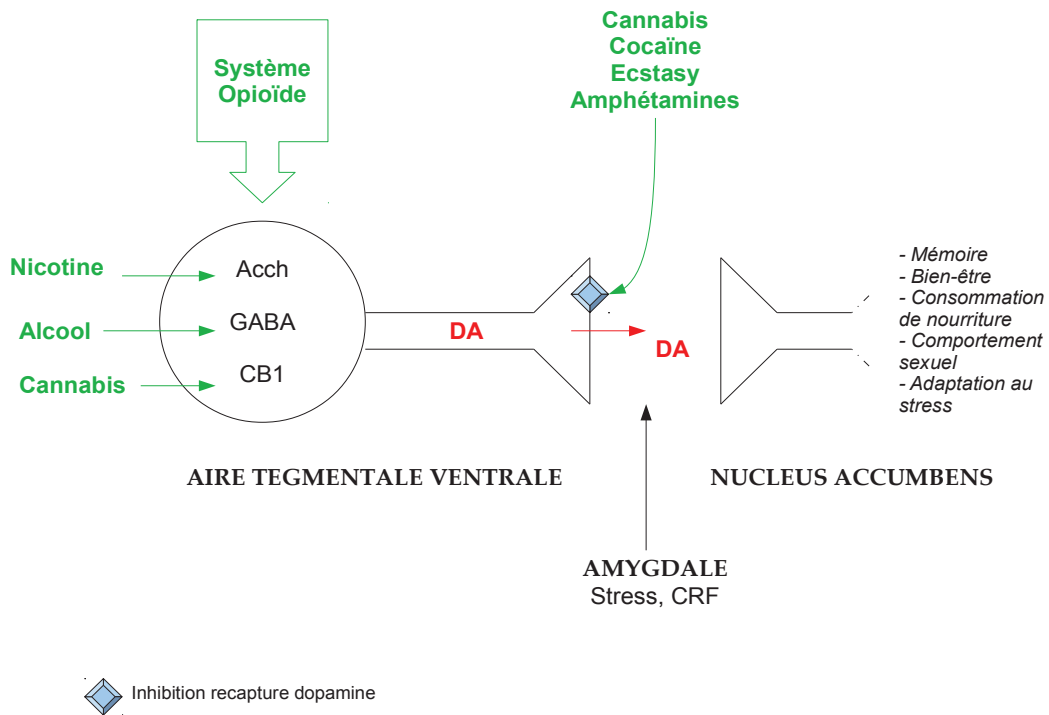
De façon physiologique, la sécrétion de dopamine au niveau du système mésocorticolimbique est modulée en permanence par des neuromédiateurs endogènes agissant sur des récepteurs spécifiques. Les systèmes de neurotransmission concernés sont le système opioïde, les interneurons GABAergiques, les récepteurs à l'acétylcholine, les neurones glutamatergiques et les récepteurs endocannabinoïdes. Cette neuromodulation permet d'adapter finement la sécrétion dopaminergique aux différentes situations susceptibles de stimuler le circuit de la récompense.

Les plaisirs naturels viennent stimuler des récepteurs différents selon leur nature. Les drogues agissent, elles, comme des leurres pharmacologiques venant prendre la place de nos modulateurs naturels et endogènes, car elles ont une plus grande affinité pour les récepteurs que nos modulateurs naturels.

Les produits psychoactifs peuvent affecter la transmission synaptique de l'ensemble du système mésocorticolimbique (Figure 13). Chaque prise de produit entraîne une libération de dopamine dans le noyau accumbens. Celle-ci se fera soit directement, dans le cas de la cocaïne, de l'ecstasy ou des amphétamines par inhibition de la recapture de la dopamine, soit également de façon plus indirecte par une action sur les interneurons et sur les récepteurs spécifiques (GABA, glutamate, opioïdes, etc) pour la nicotine, l'alcool, le cannabis et les opiacés.

Lorsque l'addiction n'implique pas l'utilisation d'une substance, le manque peut se traduire par des symptômes anxieux ou dépressifs. Les effets neurochimiques centraux pourraient être identiques, qu'il y ait ou non consommation de produit. Même d'un point de vue comportemental seul, le faisceau neuronal dopaminergique peut être activé à chaque fois que la personne est en attente d'une récompense.

**Figure 13: Mécanismes d'action des différentes drogues sur le circuit dopaminergique de la récompense (Reynaud M, Collectif 2006)**



Les drogues artificielles agissent directement sur l'aire tegmentale ventrale, sur le noyau accumbens et sur l'ensemble des voies dopaminergiques. Ces substances hautement récompensantes entraînent de très hautes concentrations de dopamine. Le patient atteint un niveau d'*hyperdopaminergie*. Nous sommes loin des expériences de plaisir modéré qui ne permettent en rien d'atteindre de telles concentrations de dopamine dans le noyau accumbens. L'élévation du débit de dopamine est brutale, soudaine et envahissante. La pharmacocinétique des drogues, et surtout la vitesse à laquelle chaque drogue d'abus pénètre le cerveau, a été reconnue comme un paramètre clef affectant les effets renforçants. Ce lien entre la capture cérébrale rapide (conduisant à des changements dopaminergiques rapides) et les propriétés renforçantes d'une drogue donnée suggère l'implication d'un firing dopaminergique phasique. Les explosions rapides (>30Hz) générées par une libération phasique résultent en des fluctuations abruptes des niveaux de DA qui contribuent à souligner la salience d'un stimulus. Un tel mécanisme contraste avec un firing cellulaire dopaminergique tonique (= 5Hz) qui définit le seuil de sensibilité du système dopaminergique.

La prise de substance psychoactive peut complètement surpasser la physiologie normale. La prise répétée de drogue induit une sur-stimulation du système dopaminergique. Les drogues addictives construisent immédiatement un haut niveau d'appétence, jamais totalement satisfait. Cette situation de frustration induit un cercle vicieux qui amène progressivement le consommateur à n'avoir plus qu'un seul et unique but motivationnel et une unique façon d'éviter la souffrance : la consommation. La prise de substance psychoactive, en activant les systèmes dopaminergiques de façon intense, conduit l'individu à mémoriser des événements qui n'ont pas de réalité physiologique mais qui, parce qu'ils sont associés à la prise de produit, l'en rendent dépendant.

Au cours de ces dernières années, plusieurs théories ont cherché à expliquer le rôle qu'entretenaient les décharges dopaminergiques induites par la prise d'une drogue dans l'utilisation compulsive de cette drogue. La dopamine ne semble pas directement liée au « plaisir ». Une tout autre réalité physiologique semble expliquer le développement d'une addiction (Cf Annexe 5).

Chaque théorie proposée dans le domaine de l'addictologie contribue à expliquer certains phénomènes de l'addiction. Cependant, aucune théorie ne parvient à expliquer l'ensemble des caractéristiques de ce syndrome. Toutes évoquent des modifications de la fonctionnalité du système hédonique dopaminergique : la sensibilisation comportementale du système mésocorticolimbique (Cf Annexe 6), la variation du seuil hédonique avec un nouvel équilibre de stimulation dopaminergique ou encore les neuroadaptations dans le système dopaminergique de l'apprentissage et de la mémorisation.

Les modifications du fonctionnement du système mésocorticolimbique sont la traduction des modifications synaptiques, cellulaires et intracellulaires des neurones composant ce système. Mais il apparaît que le système dopaminergique ne peut agir seul dans le développement de la dépendance. Les hypothèses physiopathologiques de l'addiction, fondées sur les neurones à dopamine au premier plan durant de nombreuses années, sont à juste titre discréditées en raison de leur simplisme et du fait que ces transmissions n'interviennent que dans les premiers stades de l'intoxication et très peu dans la dépendance proprement dite. Les systèmes dopaminergiques interviendraient essentiellement dans les processus de facilitation des réponses à des stimuli signifiants et saillants plus que dans les mécanismes de récompenses. L'addiction se révèle être une pathologie neurologique complexe. Les dysfonctionnements neurobiologiques sont nombreux (Cf Annexe 7). Ils concernent plusieurs aires cérébrales, en permanence interconnectées et sollicitées de façon pathologique par les substances psychoactives. Ils impliquent d'autres voies de projections neuronales et d'autres systèmes de neurotransmetteurs. Le système cortex frontal-striatum-amygdale est au centre de la plupart des théories récentes. Les dysfonctionnements de ces différentes structures sont orchestrés par de nombreux systèmes de neurotransmetteurs. Le GABA, le glutamate et le système opioïde ont un rôle primordial sur la réactivité et le fonctionnement des systèmes dopaminergiques cérébraux (Cf Annexe 8).

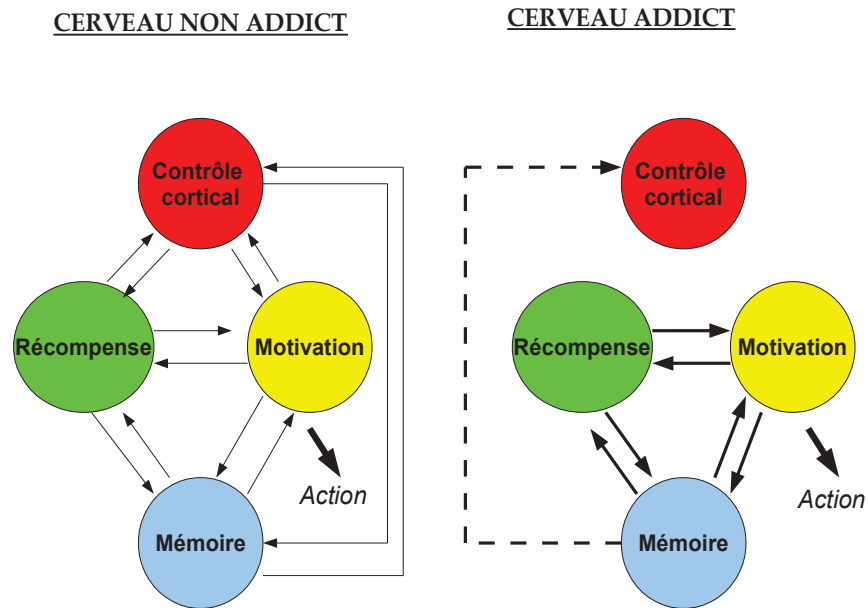
### III.2.2.3 Le cycle des addictions

« Addiction is brain disease » : lorsque l'on est addict, le cerveau ne fonctionne pas selon la norme. Il ne s'agit pas là simplement d'une question de volonté mais bien d'une altération des mécanismes cérébraux qui explique le comportement des patients et la difficulté qu'ils ont à contrôler leurs comportements de consommation.

En situation normale, quatre circuits interagissent ensemble : circuit de la récompense, circuit de la motivation et du sens, les voies de la mémoire, le contrôle cortical et intellectuel (Figure 14).

Durant l'addiction, on assiste à un renforcement de la valeur du produit, aussi bien dans la survalorisation du besoin (la saillance), la motivation à s'en procurer et l'envahissement des circuits de mémoire, et à une déconnexion, au moins partielle, du circuit de contrôle inhibiteur exercé au niveau du cortex préfrontal par les associations corticales. Ceci permet de mieux comprendre les attitudes psychocomportementales des sujets dépendants : le cerveau devient hypersensibilisé à la drogue et aux stimuli environnementaux qui lui sont associés, accorde beaucoup moins d'importance aux autres intérêts, objectifs et motivations devenus secondaires par rapport au besoin obsédant du produit.

**Figure 14:** *Fonctionnement du cerveau « addict »* (Reynaud M, Collectif ; 2006)



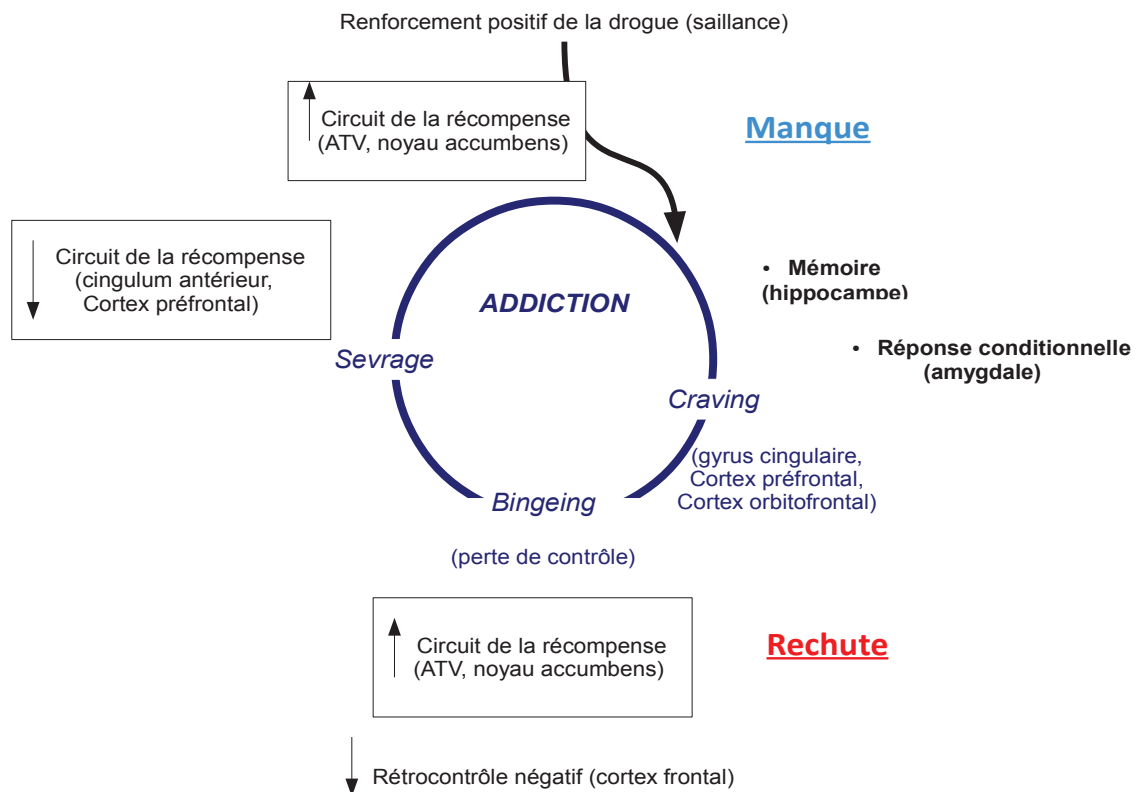
L'addiction peut être perçue comme un « cycle » de dysrégulations progressives du système cérébral de la récompense qui conduirait à la perte de contrôle du sujet dépendant, à l'initiation de comportements associés à la recherche de drogue (craving) et à l'utilisation compulsive de la substance d'abus. L'imagerie cérébrale a permis de mettre en lumière l'articulation des différents processus de ce cycle. En 2002, *Goldstein et Volkow* ont ainsi proposé la théorie du « syndrome d'altération d'inhibition de la réponse et d'attribution de la saillance » dans l'addiction aux drogues, d'après leurs travaux de neuro-imagerie fonctionnelle (62).

Ce syndrome est défini par quatre phases comportementales distinctes. Elles constituent la spirale de l'addiction (Figure 15). Chaque phase met en action des zones particulières du cerveau.

1. *le renforcement positif*, lié à l'intoxication aiguë
2. *le craving*, expérience subjective ayant pour but un désir intense pour une substance
3. *le bingeing*, administration compulsive de drogue caractérisant la rechute
4. *le sevrage*

Les drogues produisent leurs effets appétitifs par augmentation de la transmission dopaminergique des neurones mésocorticolimbiques. L'état de manque est caractérisé par la dépression de l'activité des neurones dopaminergiques. Après un épisode de sevrage, dans 80% des cas, il y a une rechute. La rechute chez le toxicomane sevré peut s'expliquer entre autres par l'activation du système dopaminergique (état de manque conditionné). Cette activation peut être déclenchée par la drogue elle-même, par des situations de stress, ou par des événements environnementaux associés par le passé aux effets agréables de la drogue, ou désagréables du sevrage (Cf Annexe 9).

**Figure 15: Syndrome I-RISA dans l'addiction aux drogues (Goldstein, Volkow ; 2002)**



### III.2.3 Le rôle du stress dans le processus addictif

Les voies du stress impliquent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système d'évitement. Elles jouent un rôle important notamment dans l'installation de l'état motivationnel négatif retrouvé dans l'addiction. Le stress peut augmenter la motivation et la vulnérabilité à différentes substances psychoactives lors des différents stades du cycle de l'addiction. Durant la phase d'acquisition, le stress augmente la sensibilité aux différentes drogues. Il rend l'individu plus sensible à son effet récompensant. Durant la phase d'abstinence, un événement stressant peut entraîner un craving et provoquer une rechute.

Les drogues d'abus activent la réponse de l'axe du stress aux stressseurs variés et, alors que la dépendance progresse, elles activent de plus en plus le système endocrinien. Une sensibilisation de l'axe et des sécrétions élevées ou répétées de glucocorticoïdes sont des facteurs de vulnérabilité. Cette vulnérabilité est liée à l'activation accrue des neurones dopaminergiques mésolimbiques par les hormones du stress. Les glucocorticoïdes facilitent les conduites dépendantes en modulant la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens. Les récepteurs aux glucocorticoïdes sont abondants dans le cerveau et en particulier dans les transmissions dopaminergiques. Par ailleurs, l'augmentation régulière de la consommation et l'induction de la dépendance produisent une activation des systèmes centraux du stress (extrahypothalamiques) et des systèmes noradrénergiques, en particulier au sein de l'amygdale élargie. L'amygdale élargie reçoit des informations corticales et régule l'axe du stress. Le sevrage aigu, et ce pour toutes les drogues d'abus, accroît la libération du facteur de libération de la corticolibérine (CRH) dans cette région.



Or, les neurones sécrétant le CRH sont principalement impliqués dans les phénomènes de peur ou les situations aversives. Ils seraient ainsi responsables de la production des symptômes aversifs somatiques liés au manque et ce faisant pourraient contribuer à la reprise de la consommation. Il apparaît donc que les systèmes CRH et noradrénergiques soient impliqués dans le développement de la dépendance.

A cette activation des systèmes de stress (CRH, noradrénaline, dynorphine, orexine) est combinée l'inactivation des systèmes anti-stress (NPY, nociceptine, endocannabinoïdes). Ceci produit une puissante dérégulation émotionnelle avec une motivation majorée pour l'addiction.

Globalement, les systèmes du stress contribuent aussi au développement de la dépendance et à la vulnérabilité à la rechute. Le système hypothalamique serait plutôt impliqué dans l'initiation de l'abus et son maintien. Le système extrahypothalamique aurait surtout un rôle dans les effets motivationnels déclenchés par un sevrage aigu ou une abstinence prolongée et dans la rechute provoquée par un état de stress.

#### III.2.4 La vulnérabilité génétique aux addictions (71)

On évoque souvent l'existence de prédispositions génétiques dans l'addiction. Le problème est d'établir quels sont les gènes spécifiquement impliqués dans la consommation des substances d'abus. Plusieurs travaux ont montré des corrélations entre certains polymorphismes et l'usage de substances. Pour l'instant, la recherche des gènes de prédisposition aux addictions est largement infructueuse. Il faut attendre le résultat des études à large échelle exploitant pleinement les ressources de la technique de l'analyse génomique globale. Il n'est cependant pas tout à fait exclu que les résultats soient décevants du fait de la complexité des interactions entre gènes et environnement dans l'émergence d'une addiction.

L'approche génétique des addictions permet de vérifier la pertinence du « concept de dépendance » élargi aux substances, en général, et aux comportements. Elle facilite l'identification de ce qui est sous-tendu par des déterminants communs (72). L'approche génétique nécessite de définir l'héritabilité génétique et le phénotype de vulnérabilité aux addictions impliquées.

L'*héritabilité génétique* correspond au pourcentage d'explication de la maladie par les différences interindividuelles du génome. Cette héritabilité est en partie liée à des facteurs génétiques partagés conférant une vulnérabilité aux addictions « en général » mais également à des facteurs spécifiques d'un produit. Ainsi, la dépendance à la cocaïne ou aux stimulants a une héritabilité estimée à 70 %, les dépendances à l'alcool ou au tabac ont une héritabilité estimée à 60 % et l'héritabilité des hallucinogènes est estimée à 40 %. Malgré une héritabilité aussi élevée, il est important de préciser que les facteurs génétiques en cause n'influencent vraisemblablement la vulnérabilité aux addictions que de manière très indirecte. Ainsi, de nombreux travaux montrent que l'héritabilité est surtout forte dans certains sous-groupes, marqués par exemple par un âge de début précoce, une sévérité plus marquée, une tolérance initiale à l'alcool ou encore des traits psychopathologiques associés.

L'identification du *phénotype de vulnérabilité* aux addictions implique de rechercher un facteur tiers commun et antérieur à l'apparition de toute dépendance. Les traits de tempérament impulsif et l'environnement (cellule familiale, règles morales ou religieuses, éducation) permettent de définir un profil particulier de consommateur à risque d'abus. Les prédispositions génétiques familiales constituent également un facteur de risque et contribuent à la grande hétérogénéité phénotypique. Cette notion de « terrain génétique » a amené certains auteurs à proposer des

formes d'alcoolisme de type « génétique ». *Cloninger* oppose ainsi l'abus de type I, sans antécédent psychiatrique personnel ni antécédent d'alcoolisme familial, à l'abus de type II, marqué par une forte concentration familiale et lié à des troubles neuropsychologiques précoces. L'abus de type II serait sous-tendu par une vulnérabilité biologique et génétique dont l'héritabilité est estimée à 88%, tandis que l'abus de type I serait plus « environnemental » (héritabilité de 20%).

Ainsi, on constate une vulnérabilité génétique partagée sans que l'on puisse aujourd'hui attester de l'existence d'un gène spécifique. Le processus de l'addiction relèverait d'une étiologie commune mais d'expressions phénotypiques multiples. Les facteurs génétiques hérités interviendraient aux côtés de l'environnement précoce dans un terrain de vulnérabilité aux addictions en général. Les facteurs génétiques impliqués dans la dépendance ne sont pas de type « déterminant » mais opèrent en abaissant le « seuil de vulnérabilité et de protection » dans le cadre d'un spectre phénotypique large. Les facteurs environnementaux sont largement prévalents dans l'initiation à une substance psychoactive, les gènes ayant au contraire un rôle prioritaire dans l'installation d'une dépendance. Il s'agit d'une véritable interaction « Gène/Environnement ». Ce concept d'interaction « Gène/Environnement » stipule qu'un environnement peut favoriser ou réprimer une vulnérabilité génétique sous-jacente.

Au-delà de la simple addition des facteurs de risque, l'environnement, en interagissant avec les tendances héritées de l'individu, pourrait modifier l'activité transcriptionnelle de certains gènes tout au long des processus de neurodéveloppement, conférant ensuite de manière stable, une vulnérabilité à certaines pathologies. Le fait d'ajouter le nouveau paramètre « environnement » peut permettre de mieux rendre compte du rôle propre de chaque facteur, certains polymorphismes génétiques ne semblant pouvoir s'exprimer que dans certaines conditions environnementales.

L'essentiel de la recherche génétique appliquée aux addictions repose sur les études de liaison d'une part, et sur les études d'association d'autre part. Les études génétiques de liaison servent à cartographier les différents gènes ou régions du génome prédisposant à un trouble. On recherche une co-transmission du gène des parents (atteints) aux enfants (atteints). Les études d'association, quant à elles, ont pour but de détecter l'association entre un trait et un polymorphisme d'un gène. L'approche liaison se base donc sur des familles, l'approche association sur des cas et des témoins. Plus la pathologie est connue et plus les facteurs génétiques sont clairement expliqués, plus on s'oriente vers les études de liaison. Dans le cas de l'addiction, l'essentiel des études est de type cas-témoins.

La connaissance de la neurobiologie des addictions et des comportements associés permet d'identifier certains marqueurs génétiques pouvant sous-tendre cette susceptibilité aspécifique. Les voies neurobiologiques sérotoninergique, glutamatergique, GABAergique, opioïde ou cannabinoïde sont toutes candidates à la recherche de gènes de vulnérabilité. Pour autant, la voie neurobiologique la plus probablement en cause dans cette vulnérabilité globale est la voie dopaminergique. Le gène candidat le plus étudié dans cette optique code pour le récepteur dopaminergique D2. Il s'agit du gène pour lequel l'association de polymorphismes à un comportement humain a été la mieux décrite.

Le polymorphisme de restriction Taq1A (allèle A1 du gène DRD2) a été associé à l'usage d'héroïne, à la dépendance à la cocaïne, à la polyconsommation, ainsi qu'à un âge de début précoce d'abus multiples (73). Le polymorphisme Taq1A du gène DRD2 a un rôle direct sur la concentration des récepteurs D2. Il s'agirait d'un polymorphisme fonctionnel. En effet, les sujets présentant l'allèle A1 du gène Taq1A codant pour le récepteur D2 ont une densité en D2 largement diminuée pour plusieurs types d'addiction: cocaïne, alcool, psychostimulant. La corrélation du taux de récepteurs

D2 à l'appétence aux drogues a des implications en termes de différences individuelles concernant la vulnérabilité aux drogues. Certains patients ayant l'allèle A1 présenteraient ainsi une hyposensibilité des récepteurs à la dopamine. Les méta-analyses réalisées montrent une grande hétérogénéité entre les différentes études que l'on peut attribuer soit à une hétérogénéité génétique (gènes en cause différents selon la population étudiée), soit à une hétérogénéité phénotypique (phénotypes mesurés différents entre les études), soit encore à des biais de stratification (répartition allélique différente en fonction de l'ethnie). Le gène DRD2 est probablement impliqué dans un phénotype partiellement lié à la dépendance. L'allèle A1 constituerait un facteur de risque de recherche d'expérience avec des toxiques, ainsi que de comportements impulsifs ou compulsifs. Parmi ces derniers, on compte les comportements associés aux toxiques eux-mêmes mais également le trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention ou le trouble du jeu pathologique. Ce polymorphisme ne serait pas seulement impliqué dans le développement et/ou le maintien de telle ou telle addiction mais réaliserait une susceptibilité génétique par un « déficit des systèmes de récompenses ».

Un autre gène candidat classique est le gène DAT codant pour le transporteur de la dopamine (DAT).(74) Ce transporteur joue un rôle très direct de régulation de la concentration de la dopamine dans la fente synaptique. Le gène DAT (SLC6A3) présente un polymorphisme de répétition (VNTR) situé dans une partie non transcrite. Ce polymorphisme est associé à une diminution de 22 % de la disponibilité du transporteur de la dopamine dans le putamen des sujets porteurs de l'allèle à 9 répétitions. Cet allèle est plus fréquent chez les patients alcoolodépendants ayant des antécédents de complications sévères de sevrage telles que les épilepsies de sevrage.

En raison de son rôle central dans l'analgésie ainsi que dans les effets renforçateurs des opiacés, le gène codant pour le récepteur mu (OPRM1) a bénéficié de nombreuses études dans le domaine de l'addiction, notamment dans l'alcoolodépendance.(75) En effet, chez le rat, l'injection de naltrexone, antagoniste des récepteurs aux opiacés, bloque la sécrétion dopaminergique induite par l'alcool au sein du noyau accumbens, ce qui suggère l'implication du système opioïde endogène dans les effets renforçateurs de l'alcool. À ce jour, près de 14 polymorphismes ont été décrits. Le plus étudié est le polymorphisme fonctionnel substituant une adénine à une guanine en position 118 (A118G), générant un récepteur mu trois fois plus actif, ce qui en fait un polymorphisme intéressant dans l'étude des susceptibilités à l'alcoolodépendance. Néanmoins, les études d'association du polymorphisme A118G réalisées à ce jour sont pour l'essentiel négatives.

L'importance du système sérotoninergique a été évoquée à plusieurs niveaux dans la consommation, l'abus et la dépendance à l'alcool. Le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT/SLC6A4) présente un polymorphisme fonctionnel pour lequel l'allèle court a une capacité de transcription réduite. L'association entre l'allèle court et les traits de personnalité liés à l'anxiété et à la compulsion a permis d'évoquer le rôle des polymorphismes du 5-HTT dans l'alcoolisme comme « automédication »(76). Néanmoins, plus de dix études d'association portant sur des phénotypes d'alcoolodépendance différents (âge de début précoce, désinhibition, sevrage, tolérance initiale, alcoolisme de type II) restent contradictoires et rapportent des associations significatives entre l'alcoolodépendance et chacun des deux allèles court et long du gène codant pour le transporteur de la sérotonine.

On sait par ailleurs que le taux du principal métabolite de la sérotonine, le 5-HIAA, est significativement plus bas dans le liquide céphalo-rachidien de macaques Rhésus présentant des traits de comportements agressifs/impulsifs, et que ces traits restent présents au cours de la vie de l'individu et sont héréditaires. Un modèle de séparation maternelle a été utilisé pour tester des interactions Gène/Environnement entre le métabolisme de la sérotonine (mesurée par le taux de

5-HIAA), un des polymorphismes du *5-HTT* (le 5-HTTLPR) et un potentiel événement de vie stressant (ici, la séparation d'avec la mère et l'élevage par les pairs).(77) Les résultats montrent que le taux cérébro-spinal de 5-HIAA n'est influencé par le génotype que chez les jeunes macaques qui avaient été élevés par leurs pairs. Dans ce groupe, les macaques présentant l'allèle court avaient ainsi une concentration de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien moins élevée que les homozygotes pour l'allèle long. Par contre, le génotype n'avait aucune influence sur le taux de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien pour les jeunes macaques élevés par leur mère. Ces données suggèrent ainsi que le polymorphisme du *5-HTT* est bien prédictif du taux de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien, et donc, probablement, du trait de caractère agressivité/impulsivité. Néanmoins, les expériences précoces (ici, la séparation d'avec la mère) modèrent le lien entre gène et phénotype. Une récente étude de la même équipe a montré que dans ces deux groupes de macaques, les animaux élevés par leurs pairs consommaient spontanément plus d'alcool que les animaux élevés par leur mère, mais que ce résultat n'était significatif que pour les animaux à la fois élevés par leurs pairs (stress environnemental d'une séparation maternelle précoce) et présentant le polymorphisme court du *5-HTT* (porteur de l'allèle de vulnérabilité). Cette donnée semble confirmer l'importance des interactions entre génotype, système sérotoninergique et expériences précoces dans la vulnérabilité à l'alcoolisme.

La vulnérabilité génétique ne se limite pas à l'étude des polymorphismes génétiques. La perturbation répétée des voies de transduction intracellulaire entraîne aussi des changements des fonctions nucléaires et altère la transcription correspondant à des gènes cibles particuliers (78). L'expression altérée de ces gènes induirait une altération du fonctionnement des neurones en cause et en conséquence une altération des circuits neuronaux.

Un facteur de transcription particulièrement impliqué serait l'activateur transcriptionnel CREB: « Cyclic AMP Response Element Binding ». C'est un facteur de transcription qui module les effets de la voie du second messager AMPc sur l'expression des gènes. Il est phosphorylé par les systèmes des kinases. L'augmentation de la protéine CREB va influencer la transcription d'un ensemble de gènes suspectés d'avoir un rôle important dans la toxicomanie.(79)

L'administration de psychostimulants et d'opiacés induit la phosphorylation et l'activation de CREB dans différentes régions relatives à la récompense. Cette induction est de plus en plus performante avec la répétition des administrations. L'augmentation de l'activité de CREB dans le NAc diminue la sensibilisation des animaux aux effets récompensants de la cocaïne. Une administration chronique de psychostimulants induira l'expression de la dynorphine dans le NAc. Cette induction dépend de CREB. La dynorphine active les récepteurs opioïdes kappa présents sur les neurones dopaminergiques de l'ATV afin de diminuer l'augmentation de dopamine dans le NAc et ainsi étouffer le processus de renforcement.

L'augmentation des fonctions CREB dans le NAc diminue la réponse à une variété d'effets émotionnels négatifs dont le stress et l'anxiété. Il a été proposé que la sous-expression de CREB dans le noyau central de l'amygdale sous-tendrait les états de type anxiété, probablement par l'intermédiaire d'une réduction de libération du peptide NPY. La baisse de la fonction CREB dans le noyau accumbens serait à l'origine d'une augmentation de la consommation de drogue dans le but d'accroître une augmentation de la récompense.

D'autre part, certains facteurs de transcription semblent s'accumuler lors de l'administration répétée de drogue : les isoformes Delta-FosB.(79) Ces facteurs de transcription présentent les effets inverses de la voie de signalisation CREB. Leur activation semble liée à une sensibilité exagérée aux effets récompensants des drogues d'abus. Ces facteurs de transcription ont probablement un rôle important dans l'initiation et le maintien de l'addiction. Leur concentration

augmente dans le temps et persiste plusieurs mois. Ce qui induit et maintient un état de haute motivation. La forte expression de Delta-FosB est corrélée à un risque d'addiction. Ce facteur de transcription est un candidat de choix pour expliquer le développement de la prise compulsive de drogues, d'autant plus que la neuroplasticité causée par d'autres gènes dont il module l'expression persisterait au-delà de sa propre dysrégulation. Pour l'instant, il n'y a pas d'inhibiteur de Delta-FosB pouvant être administré chez l'homme mais le développement d'une telle molécule apparaît comme particulièrement prometteur.

La perturbation prolongée des facteurs de transcription vient souligner toute l'importance des mécanismes épigénétiques. Lesquels réfèrent à des processus qui provoquent des modifications de la fonction des gènes sans en modifier la séquence.

Par ailleurs, des facteurs qui influencent la croissance cellulaire, notamment le BDNF, sont impliqués dans plusieurs changements neurobiologiques et comportementaux associés à l'exposition aux drogues. Le phénomène de sensibilisation comportementale est en partie expliqué par la modulation du BDNF par les drogues. Les facteurs de croissance neuronale pourraient donc aussi être ciblés afin de traiter cette problématique.

L'identification de gènes prédisposant est une tâche complexe, dépendante de l'identification d'endogénotypes. A ce jour, quelques polymorphismes ont été identifiés comme prédictifs de la réponse d'un individu à un médicament pour le traitement des addictions. On parle de « pharmacogénétique ».(80) Certains polymorphismes ont été identifiés pour l'alcool, les opiacés, le tabac, la cocaïne et le cannabis. Alors que l'approche d'un traitement individualisé basé sur la génétique est encore loin de devenir l'approche dominante, elle a un fort potentiel à améliorer les traitements de la dépendance aux drogues.

Dans le rappel de ce que peut être le concept même d'addiction au regard de la recherche en génétique, plusieurs axes peuvent être développés. Tout d'abord, au-delà de l'idée que les facteurs génétiques sont réellement impliqués, il est surtout intéressant de repérer à quel niveau les gènes supposés impliqués pourraient exprimer leur effet (c'est-à-dire rendre le sujet plus vulnérable). Ensuite, deux concepts un peu plus récents ont été développés, avec l'introduction du « vécu », c'est-à-dire la restitution du rôle de l'environnement, non pas à côté des facteurs génétiques mais en interaction directe (interaction Gène/Environnement), voire même en modifiant l'accès au matériel génétique (épigénétique). C'est à la lumière de ces trois types de recherche que la génétique contribue à conceptualiser l'addiction.

Les concepts clés :

- l'hétérogénéité phénotypique : on ne peut considérer que l'addiction représente un concept unique et monofactoriel
- l'hétérogénéité génétique : il n'existe pas de gènes déterminants mais des gènes de vulnérabilité, probablement assez nombreux, et qui agissent entre eux
- la pénétrance variable : tous les sujets vulnérables ne développent pas le trouble

### **III.3 Les troubles comportementaux et affectifs dans les addictions**

L'addiction est un désordre neurobiologique complexe qui s'accompagne d'un certain nombre de perturbations neuropsychologiques, cognitives et émotionnelles. L'usage compulsif de la substance d'abus, la perte de contrôle et l'état affectif négatif sont au cœur du syndrome de l'addiction.

Certains de ces troubles du comportement et de ces déficits affectifs apparaissent associés aux dysfonctionnements des systèmes de neurotransmission, notamment dopaminergiques, rencontrés dans l'addiction. Les patients dépendant ont montré un niveau plus bas d'activité tonique dans le système dopaminergique. La recherche de stimulation apportée par les substances psychoactives vise à équilibrer des tendances dépressives, et plus particulièrement des déficits émotionnels. A l'inverse, un excès de stimulation entraîne les patients dans un état hypomaniaque. La stimulation dopaminergique déclenchée par la prise d'une drogue conduit dans un premier temps à un état de bien-être. Cependant, une consommation répétée de drogue va rapidement être responsable de nombreux troubles psychiques : nervosité, insomnie, agressivité, hypomanie et troubles de l'impulsivité. L'effet de la drogue va progressivement s'estomper. La diminution de l'activité dopaminergique jusqu'à l'hypodopaminergie s'associe à une humeur dysphorique aversive (irritabilité, anxiété, apathie, dépression), caractéristique de l'état de sevrage. La prise de drogue et le retour à l'état dopaminergique allostatique soulagera cet état émotionnel.

Cette progression des troubles de l'humeur fait écho aux troubles psychocomportementaux décrits dans le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique du parkinsonien. En effet, les drogues peuvent être assimilées à des agonistes dopaminergiques. Le patient dépendant, comme le patient parkinsonien, fluctue entre des états d'hypo- et d'hyperdopaminergie. La sinusoïde « désir-plaisir-manque » qui caractérise l'addiction s'accompagne d'une sinusoïde comportementale de type « anxiété-hypomanie-apathe », couplée à un état furtif de bien-être.

Les troubles de l'addiction présentent une importante comorbidité avec les troubles de l'humeur, de l'anxiété et de la personnalité. On parle de troubles « co-occurents ». (81) Cette comorbidité a de nombreuses conséquences nuisibles, notamment sur l'issue des traitements de ces addictions, suggérant qu'une comorbidité psychiatrique pourrait prédire la persistance des troubles de l'addiction dans cette population de patients.

Les troubles co-occurents définissent « la co-existence d'un ou plusieurs troubles psychiatriques et d'un ou plusieurs troubles liés à la substance ». Le diagnostic de chaque trouble doit pouvoir être porté indépendamment selon le DSM-IV et ne pas résulter simplement d'un cluster de symptômes de l'autre trouble. Les critères du DSM-IV permettent d'établir la distinction entre trouble co-occurents et troubles psychiatriques aigus induits par la prise de toxique. Les troubles co-occurents sont un problème de santé publique important, encore peu évalué en dépit de leur prévalence élevée et d'un pronostic plus sombre que les troubles impliqués pris séparément. On retrouve notamment des formes plus chroniques, davantage de rechutes pour les deux troubles et une plus grande sévérité clinique. Les traitements seraient également d'une moindre efficacité, en partie en raison d'une moins bonne observance et d'une alliance thérapeutique plus difficile à construire. Le trouble psychiatrique aggraverait le pronostic de l'addiction, et réciproquement.

En population générale, les chiffres de prévalence des troubles co-occurents sont importants. Les célèbres études américaines Epidemiologic Catchment Area et National Comorbidity Survey retrouvent respectivement une prévalence sur la vie des troubles mentaux de 38 et 51% chez les patients ayant un trouble addictif sur la vie (82,83)

L'éclairage neurobiologique apporté par la co-occurrence est perçu comme un élément possible d'une meilleure compréhension pour chacun de ces troubles. Trois grandes hypothèses étiologiques ont été proposées pour expliquer les fortes prévalences des troubles co-occurents.

- La première hypothèse postule que les troubles mentaux induisent ou perpétuent une addiction sous-jacente par « l'automédication » du trouble psychiatrique sous-jacent, par des comportements à risque liés au trouble mental amenant à une exposition accrue aux drogues (troubles des conduites) ou par une désinhibition/impulsivité (état limite, psychopathie, manie).
- La deuxième hypothèse suggère à l'inverse que les troubles addictifs induisent ou prolongent des troubles psychiatriques. De nombreux arguments existent pour des mécanismes neurobiologiques communs aux deux troubles, avec le rôle central de la dopamine et d'autres systèmes de neurotransmetteurs dans ces affections (système opioïde endogène, notamment).
- La troisième hypothèse souligne l'existence de mécanismes environnementaux communs qui favoriseraient la coexistence des deux troubles : les dysfonctionnements familiaux, niveau socioéconomique bas, etc.

Les troubles psychiatriques pour lesquels un trouble addictif est le plus fréquemment retrouvé sont : la personnalité antisociale (84% présentent un trouble addictif associé), les troubles bipolaires de type I (61%) et la schizophrénie (46%). Environ ¼ des patients ayant un épisode dépressif majeur ont un trouble addictif associé (81)

Il existe une relation entre la sévérité du trouble psychiatrique et le risque de développer un trouble addictif : par exemple pour les troubles de l'humeur, on retrouve des odds ratio (OR) croissants de 1,9 pour un épisode dépressif majeur, de 4,7 pour un trouble bipolaire de type II et de 7,9 pour un trouble bipolaire de type I. Inversement, la force de l'association à un trouble psychiatrique croît parallèlement à la sévérité de l'addiction, avec, par exemple un OR à 1,8 pour l'usage de drogue illégale, à 5,1 pour l'abus et à 6,3 pour la dépendance.

Certaines études ont évalué le risque de développer un trouble psychiatrique au décours d'une addiction ou, au contraire, un trouble addictif au décours d'un trouble psychiatrique. Les études divergent en fonctions des toxiques et des pathologies. Cependant, les troubles addictifs prédisent le plus souvent, mais modérément, l'apparition d'un trouble psychiatrique. Il faut cependant noter que l'âge de début des troubles psychiatriques est retrouvé généralement plus précoce que celui des troubles addictifs (avec un décalage de 5 à 10 ans par rapport aux addictions). (84)

L'étude International Consortium in Psychiatric Epidemiology (ICPE) de l'OMS a procédé à une analyse des courbes de survie des deux types de troubles.(85) Dans cette étude, presque tous les troubles psychiatriques primaires étaient significativement liés au premier épisode d'usage de toxique. La pathologie mentale semblant favoriser essentiellement l'usage plus que la transition vers l'abus/dépendance. Les troubles psychiatriques semblent avoir une valeur prédictive élevée de troubles addictifs, en particulier le trouble bipolaire, la personnalité antisociale, les troubles des conduites et l'hyperactivité avec déficit de l'attention.

Un lien entre certains troubles psychiatriques et un produit spécifique semble exister. L'hypothèse de l'automédication suggère que certains produits pourraient être associés à certaines pathologies psychiatriques en raison de leurs effets anxiolytiques, antidépresseurs, voire hallucinogènes.

Les études disponibles sont cependant limitées. Il n'existe pas d'étude fiable permettant la comparaison des patterns d'utilisation de certaines drogues en fonction de différentes pathologies psychiatriques, et réciproquement.

La majorité des prises en charge thérapeutiques actuelles des troubles co-occurents sont victimes du clivage entre services de psychiatrie et d'addictologie. Le développement de programmes intégrés, prenant en compte la notion même de co-occurrence, doit être une priorité. Le premier obstacle à la prise en charge de ces patients est l'absence de détection systématique d'un abus de substance devant un trouble psychiatrique, et réciproquement. Des adaptations d'outils de dépistage classiques de l'addictologie (comme l'ASI ou AUDIT) ont récemment été validées pour ces populations (86).

Face aux similitudes entre les modèles de traitement des troubles mentaux (schizophrénie) et des addictions, notamment dans les concepts de rémission et d'étapes progressives dans la conception du traitement, la notion de « traitement intégré » est née. Le traitement intégré considère que les deux troubles doivent être traités simultanément, avec la même importance, classiquement au sein du même service et avec un médecin unique formé aux caractéristiques des troubles co-occurents après une évaluation spécifique. Un traitement intégré cible l'interaction entre les deux types de trouble pour une prise en charge globale de l'individu. Ce traitement prône l'usage de stratégies spécifiques des stades du changement dans lesquels se trouve le patient pour chacun des troubles et l'usage de techniques issues du traitement des deux troubles. (87)

### III.3.1 La dépression

Les statistiques l'attestent, il existe une co-morbidité fréquente de la dépression et de l'addiction : dans les troubles du comportement alimentaire, l'alcoolisme et la toxicomanie chez les jeunes, on trouve 30 à 50 % de dépressifs. Chez les adultes, la dépression sous-jacente est souvent en cause (80 %) (84)

De nombreuses incertitudes existent en ce qui concerne l'épidémiologie des troubles dépressifs. Une enquête conduite de février 2001 à décembre 2002, la National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), a cherché à évaluer la prévalence des troubles dépressifs majeurs (TDM) dans la population américaine et à identifier les éléments pouvant être corrélés à la persistance de ces troubles (88). Cette étude concernait 9090 patient âgés de 18 ans ou plus. La prévalence des TDM sur une vie a été estimée à 16,2% (IC 95% = 15.1-17.3). La prévalence sur 12 mois à 6,6% (IC 95% = 5.9-7.3), selon la CIDI (Composite International Diagnostic Interview) de l'OMS.

L'analyse des comorbidités a révélé que 72.1% des sujets interrogés présentant un TDM vie entière présentaient également des critères pour au moins un autre trouble du CIDI/ DSM-IV, incluant 24,0% de troubles de la consommation de substances psychoactives.(Tableau 4) L'évaluation des TDM à 12 mois montre que 64% des patients concernés présentaient un trouble co-occurent dont 8.5% d'abus de substance.

Dans ce rapport, la comparaison de l'âge de début des différents troubles révèle que les TDM apparaissent comme primaires et donc antérieurs aux troubles co-occurents de consommation de produits stupéfiants (41.3% vie entière et 49.2% sur 12 mois). Les troubles de l'addiction seraient donc prédictifs de l'apparition d'une dépression. Ils apparaissent avant les troubles dépressifs pour 58,7% des patients (donnée vie entière).



**Tableau 4 :** Les Troubles Dépressifs Majeurs et leurs co-comorbidités psychiatriques

	<u>Anxiété</u> (%)	<u>Consommation</u> <u>d'une substance</u> (%)	<u>Troubles de</u> <u>l'impulsion</u> (%)	<u>Total</u> (%)
<b>Co-mobilité Vie entière</b> (n= 1530)	<b>59.2</b>	<b>24.0</b>	<b>30.0</b>	<b>72.1</b>
<b>Co-morbidité à 12 mois</b> (n= 622)	<b>57.5</b>	<b>8,5</b>	<b>16,6</b>	<b>64.0</b>
<i>Antériorité du TDM :</i>				
- Vie entière (n= 1103)	13,7	41,3	16,9	12,3
- A 12 mois (n= 488)	14,6	49,2	20,8	12,6

Légendes : Anxiété (trouble panique, anxiété généralisée, phobies, stress post-traumatique) ; Troubles de l'impulsion (trouble explosif intermittent, jeu pathologique et autres troubles de la conduite, troubles de la personnalité antisociale) ; Consommation d'une substance (alcool ou drogues psychoactives ou dépendance)  
Source : Kessler et al ; 2003

Cet intérêt pour l'analyse de la co-occurrence des troubles dépression/addiction n'est pas nouveau : Sandor Rato, dès 1933, décrit des personnes souffrant d'une « dépression anxieuse » et qui ont un besoin d'euphorisants pour maintenir de manière artificielle une auto-estime et un narcissisme. Chez la personne dépressive et/ou addictive, on retrouve souvent les mêmes images et croyances très négatives et pessimistes de soi et du monde.

Néanmoins, si l'addiction peut être une manière de lutter contre la dépression, la dépression est un des risques majeurs de décompensation dans le sevrage brutal et rapide de certaines addictions comme l'alcool, la drogue ou la boulimie. Après avoir connu la plénitude, la confrontation au manque et à la frustration devient quasi insupportable et conduit à combler autrement par l'agitation, la violence, la tentative de suicide, la recherche éperdue du produit manquant ou l'utilisation des produits de substitution. Ayant enfin pu réaliser le deuil de sa relation au produit, le client se retrouve dans un état dépressif avec la sensation de vide existentiel et identitaire.

Le concept de régression pourrait constituer l'étiologie commune à la dépression et à l'addiction. Dans la dépression, il y a un retour à un mode de pensée ralentie, une difficulté à se souvenir, à rêver et à créer, une parole difficile, la confrontation au vide, l'envahissement ou la coupure des affects, des somatisations importantes souvent douloureuses ou l'anesthésie des sensations physiques. Le corps parle quand la pensée ne peut plus s'exprimer. Dans l'addiction, c'est le passage à l'acte impulsif qui signe la régression à un mode d'expression archaïque. C'est l'image même de la régression par la fuite de la réalité, l'abandon à des rêveries hallucinatoires et la recherche d'un paradis perdu et dépassé.

Dépression et addiction semblent émerger sur un même fond de personnalité. Les manuels de psychopathologie et de psychiatrie décrivent une vulnérabilité dépressive chez la personnalité évitante, obsessionnelle, dépendante, narcissique ou limite (56).

- La personnalité évitante a tendance à fuir le contact et la réalité difficile; la fuite dans les addictions est une réponse possible dans un ailleurs différent quand la réalité devient trop insupportable.
- La personnalité obsessionnelle compulsive est envahie d'idées obsédantes et lutte contre des actes compulsifs envahissants.
- La personnalité dépendante est sensible aux situations de solitude et d'abandon et, à défaut d'une dépendance à une personne, il peut devenir dépendant à un produit.
- La personnalité narcissique est décrite avec une idéalité d'elle-même ou d'un objet externe; si cette idéalité s'effondre sous forme de chute dépressive et de désillusion, le sujet peut alors rechercher un rêve, un ailleurs dans l'addiction, qui, cette fois ci, ne le décevra pas.
- La personnalité limite est sans doute celle qui est le plus sujet à l'instabilité de l'humeur et à des addictions multiples. Ce qui est à l'avant plan, c'est un sentiment d'isolement, des angoisses d'abandon, accompagnés de symptômes physiques, d'hypochondrie et d'idées suicidaires.

La dépression est le trouble de l'humeur le plus reconnu et identifier chez les patients souffrant d'addiction. Elle fait généralement partie de la prise en charge thérapeutique globale du patient. D'autres troubles de l'humeur à tendance dépressive peuvent également apparaître chez ces patients, tels que l'anhédonie ou l'alexithymie. Ces troubles touchent plus exactement le domaine de l'affectif. Ils reflètent une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir.

### III.3.2 L'alexithymie

Dès les prémices de la médecine psychosomatique, plusieurs auteurs notaient chez leurs patients une perturbation dans le traitement cognitif des émotions. Il faudra attendre les années 1970 pour assister à des investigations systématiques du style affectif et cognitif de patients qui souffrent de maladies dites psychosomatiques. *Sifneos* propose en 1973 le terme d'alexithymie, dérivé du grec, désignant une « absence de mots pour exprimer les émotions » : a = absence, lexis = mot, thymos = humeur, affectivité, sentiment, émotion.(89) *Sifneos* présente ainsi son concept : « une vie fantasmagorique pauvre avec comme résultat une forme de pensée utilitaire, une tendance à utiliser l'action pour éviter les conflits et les situations stressantes, une restriction marquée dans l'expression des émotions et particulièrement une difficulté à trouver les mots pour décrire ses sentiments ». Il le définit comme un déficit de l'affect.

L'alexithymie se situe au centre des perturbations émotionnelles. Ce concept correspond à la difficulté pour un individu de mettre en rapport l'expérience physiologique de l'émotion (tachycardie, bouffées de chaleur, tremblements, ...) et le niveau subjectif qui permettrait au sujet de décrire ce qu'il ressent (peur, joie, tristesse). *Sifneos* parle d'«aphasie émotionnelle ». Le recours à l'action pour éviter les conflits ou exprimer les affects ne constitue pas un critère typique. Il n'est pas spécifique. On le retrouve fréquemment dans les pathologies caractérisées par le passage à l'acte : psychopathie, boulimie, toxicomanie. Les patients alexithymiques réalisent des actes sans que n'apparaissent de manifestations émotionnelles alors que la situation semblerait le justifier. Ils minimisent leurs affects et engagements émotionnels dans les conflits décrits.(90)

Le statut de l'alexithymie est l'objet de controverses et ce concept n'a pas reçu la reconnaissance des classifications nosographiques internationales (CIM 10, DSM IV). Cependant, pour certains, l'alexithymie pourrait être une forme de personnalité pathologique.

La richesse du concept d'alexithymie conduit à faire de l'alexithymie une interface entre biologie et psychogenèse. Certains voient dans l'alexithymie une forme défensive de l'organisation du psychisme liée aux particularités des relations affectives précoces qui ont marqué le développement de l'individu, tandis que d'autres confèrent à l'alexithymie le statut de conséquence d'une atteinte cérébrale. *Sifneos* a évoqué la possibilité d'une étiologie organique de l'alexithymie : possibilité d'une connexion inadéquate entre le système limbique et le néocortex (substratum du langage) par perturbation du rôle de régulateur habituellement assumé par le striatum. Cette première hypothèse ne repose sur aucune observation expérimentale et est aujourd'hui délaissée.

Des observations cliniques de malades présentant des lésions neurologiques focalisées ont orienté les hypothèses en faveur d'un modèle faisant intervenir l'asymétrie entre les hémisphères cérébraux et l'équilibre fonctionnel entre ces deux instances.(91) Selon *Hoppe* (1977), l'émotion perçue au niveau de l'hémisphère droit ne pourrait pas être transcrite au niveau de l'hémisphère gauche responsable du langage, et la surcharge d'affects « bloqués » au niveau de l'hémisphère droit conduirait à leur somatisation.

*Sifneos* a envisagé progressivement l'alexithymie comme un « style cognitif » particulier qui se manifeste par d'autres pathologies que les maladies psychosomatiques. Cette entité est décrite dans des pathologies supposées sans composantes somatiques telles que les toxicomanies et les perversions. L'alexithymie présente un caractère transnosographique.

La prévalence de la dimension alexithymique est relativement élevée chez les sujets présentant des conduites d'addiction. Les patients alcooliques ont les taux les plus élevés, entre 50 et 80 %. Ceux consommant des substances (cocaïne, héroïne, cannabis) ont un taux de 40-50 %. (Tableau 5)

**Tableau 5 : Études de prévalence de l'alexithymie dans les troubles de l'addiction (92)**

<u>Auteurs-années</u>	<u>Produit</u>	<u>Echantillon</u>	<u>Instrument</u>	<u>Prévalence (%)</u>
Haviland, 1988	Alcool	125	TAS	50.4
Haviland, 1994	Substances multiples	204	TAS-20	41.7
Rybakowski, 1988	Alcool	100	SSPS	78
Ziolkowski, 1995	Alcool	60	TAS	48
Taylor, 1990	Substances multiples	44	TAS	50
Troisi, 1998	Cannabis	88	TAS-20	30
Keller, 1995	Cocaïne	93	TAS	39
Loas, 1996	Alcool	47	BIQ	66
Landron, 1999	Alcool	43	TAS-20	56
Farges, 2000	Substances psychoactives (alcool exclu)	137	TAS-20	40.8

Légendes : TAS / TAS-20 = Toronto Alexithymia Scale ; SSPS = Schalling Sifneos personality Scale ; BIQ = Beth Israël Questionnaire

Les études menées sur l'alexithymie n'affichent pas d'éléments discriminants pour dire si l'alexithymie est sous-jacente et préexistante sous forme de dimension psychopathologique au comportement addictif et/ou si l'alexithymie est une voie évolutive de la dépendance installée. Ces études confirment les impressions cliniques de l'association d'un fonctionnement alexithymique aux toxicomanies et la nécessité que ce résultat soit indexé à la dimension dépressive. La distinction entre concept d'alexithymie et la dépression au sens classique du terme n'est pas nette. Si les auteurs, dans leur description princeps, ne mentionnent pas une telle relation, les études épidémiologiques relèvent fréquemment une intrication entre l'alexithymie et la survenue d'une dépression, notamment dans le contexte d'une addiction.

L'étude des rapports entre alexithymie et dépression se heurte à des problèmes conceptuels et méthodologiques. En effet, il paraît difficile d'évaluer les traits alexithymiques chez des patients cliniquement dépressifs, présentant notamment un ralentissement idéoverbal. Inversement, l'alexithymie permet difficilement au sujet de repérer ses mouvements affectifs. Il existe un chevauchement conceptuel entre alexithymie et dépression. Des doutes sur le concept même d'alexithymie ont été émis. L'alexithymie ne serait finalement qu'un autre moyen de mesure de la dépression.

La question de savoir si elle est un trait ou un état chez les toxicomanes doit faire l'objet de travaux ultérieurs. Les auteurs restent très partagés sur ce débat. Pour certains, elle pourrait prédisposer à la prise de drogue (*Sifneos, Taylor, Loas*) (93), pour d'autres (*Haviland*) (94), elle est une réponse à un état de détresse émotionnelle. *Sifneos* explique la dépendance aux substances psychoactives par le fait que, vivant dans une société où tout le monde parle d'amour, de tristesse, de tendresse, les alexithymiques auraient recours aux drogues ou à l'alcool afin d'apaiser l'anxiété générée par la conscience de leur déficit affectif. Le recours à l'action expliquerait la fréquence des conduites addictives chez les sujets alexithymiques qui seraient le seul moyen de décharger cette angoisse de ne pouvoir exprimer ses émotions. Ainsi, la notion d'alexithymie chez les sujets ayant des conduites addictives s'appuie, pour *Sifneos*, sur l'hypothèse d'une tentative d'automédication d'un déficit affectif par le recours aux substances psychoactives.

Bien que la majorité des auteurs estime que l'alexithymie pourrait être une condition prédisposante aux addictions et expliquerait la genèse du passage à l'acte, la question n'est pas pour autant résolue. Plusieurs arguments plaident en faveur d'une alexithymie trait : l'absence de corrélation entre l'alexithymie et les différents facteurs de gravité de l'addiction, la persistance du phénomène en dépit de l'amélioration symptomatique du sujet et le caractère familial de l'alexithymie chez les sujets addictifs. Un nombre croissant de chercheurs privilégie cette hypothèse .

### III.3.3 L'anhédonie

Le terme « anhédonie » apparaît en 1896, dans un ouvrage écrit par le philosophe *Théodule Ribot*. L'auteur propose le terme d'anhédonie pour qualifier la « *perte de la sensibilité au plaisir* », en opposition à l'analgésie.(95) Cette définition fait référence à la perte de la composante subjective du plaisir. Elle caractérise l'incapacité d'un sujet à ressentir des émotions positives lors de situations de vie pourtant considérées antérieurement comme plaisantes.

L'anhédonie pourrait être liée à l'atteinte de certains niveaux de conscience émotionnelle. Ainsi, elle pourrait s'expliquer par une incapacité à acquérir une conscience d'un vécu global hédonique lié à la satisfaction des besoins; elle pourrait également être en rapport avec l'absence d'acquisition de valeur positive aux émotions ou encore avec la non prise en compte par la conscience de la valeur hédonique des stimuli.

L'anhédonie est fréquemment observée au cours de certaines pathologies psychiatriques et parfois chez le sujet exempt de trouble. On la rencontre dans les troubles schizophréniques, dépressifs et dans certaines autres pathologies comme les asthénies morbides et les addictions.(96)

L'anhédonie « trait » correspond à l'anhédonie décrite chez les sujets indemnes de pathologies psychiatriques et son statut relève soit d'un trait de personnalité soit d'un facteur de risque potentialisant la probabilité d'apparition d'un trouble psychiatrique. Cette anhédonie est plutôt stable dans le temps et s'accompagne d'une capacité normale à éprouver des affects négatifs. Elle pourrait constituer un prodrome de la maladie.

Chez le schizophrène, l'anhédonie en tant qu' « état » peut-être considérée soit comme un symptôme plus ou moins constant, soit comme un symptôme principal. Elle s'associe à une capacité augmentée à éprouver des affects négatifs. L'anhédonie n'est pas spécifique de la schizophrénie et tous les schizophrènes ne souffrent pas d'anhédonie.

Elle n'est pas non plus une spécificité de la dépression mais il existe une dissociation des composantes émotionnelles du plaisir chez les déprimés comme chez les schizophrènes par rapport aux sujets normaux. L'anhédonie dépressive s'accompagne d'une augmentation des émotions négatives et constitue un symptôme prodromal de rechute progressive.

La consommation de substances psychostimulantes (amphétamines, cocaïne) est souvent associée au développement de troubles dépressifs: dysphorie, irritabilité, symptômes somatiques et végétatifs. Ces troubles cessent rapidement lors de l'abstinence. D'autres symptômes, tels que l'anhédonie, peuvent survenir et persistent généralement après une longue période d'abstinence (>2 mois). L'anhédonie consécutive à l'utilisation de substances psychoactives associe un déficit des activités avec asthénie, bradypsychie, troubles mnésiques, déficit affectif et émotionnel. On parle de « syndrome déficitaire/ amotivationnel ».

Une étude évaluant la prévalence de l'anhédonie chez des patients sevrés en psychostimulants (>2 mois) montre une proportion significativement plus importante d'anhédonie chez les patients avec un passé de consommation de psychostimulant par rapport aux patients contrôles (56.9% vs 43%). Les patients souffrant d'anhédonie sont majoritairement des hommes jeunes, sujet à des troubles anxiodépressifs et présentant des addictions passées ou présentes à d'autres substances psychoactives. Cependant, bien que l'anhédonie puisse représenter un effet secondaire à long terme d'une utilisation importante de psychostimulant, il est également envisageable que l'anhédonie soit un facteur de risque précédant l'utilisation de substances psychostimulantes.

En terme de neurobiologie, l'anhédonie peut relever d'étiologies variées et certains auteurs ont insisté sur les conséquences neurobiologiques du sevrage, avec un dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques et enképhalinergiques.(97) Chez l'animal, l'arrêt d'un traitement chronique par des drogues psychoactives se caractérise par une baisse de la réponse au comportement de récompense et par une baisse de la libération de dopamine au niveau du nucleus accumbens. Ce déficit dopaminergique est responsable de l'anhédonie. Il s'accompagne d'une hyposensibilité des récepteurs D2 et D3 au niveau du striatum ventral. L'administration d'agoniste dopaminergique chez l'animal a montré un effet anti-anhédonique.

Ainsi, l'anhédonie atteste d'un émoussement affectif rencontré dans certaines dépressions, schizophrénies et dans les troubles de l'humeur du patient souffrant d'addiction mais également des malades parkinsoniens. Ce déficit serait sous-tendu par des mécanismes dopaminergiques.

### III.3.4 Les troubles bipolaires

Parmi les troubles psychiatriques très souvent rencontrés chez les sujets présentant une conduite addictive, les troubles du spectre bipolaire occupent une place centrale. Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente avec une prévalence estimée dans la population générale de 1 %. Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs.

De nombreuses études épidémiologiques font apparaître une comorbidité importante entre les troubles bipolaires et les troubles addictifs (abus et dépendance). Certaines études ont tenté d'expliquer la nature de cette comorbidité et l'influence réciproque de ces pathologies sur leur déclenchement, leur évolution, leur traitement et leur pronostic.

Les données issues de l'enquête NCS (National Comorbidity Study)(82) en 1994 indiquent que 41 à 65% des individus présentant un trouble addictif ont eu un trouble anxio-affectif à un moment donné de leur vie. Les troubles bipolaires sont de tous les troubles répertoriés dans le DSM-IV, les plus fréquemment associés à un trouble addictif.

D'après l'étude ECA (Epidemiological Catchment Area Study)(83), 60% des bipolaires de type I ont eu à un moment donné de leur vie un trouble addictif (46% alcool et 40% substances illicites) et 48% des bipolaires de type II (39% alcool et 21% substances illicites). Cette co-morbidité addictive chez les bipolaires est beaucoup plus fréquente que la prévalence des troubles addictifs en population générale.

Les études prenant pour cible les bipolaires montrent toutes une comorbidité avec les troubles addictifs très fréquente, variant de 20 à 40% environ. *El Gueballi et al.* (98) ont rapporté une prévalence de 21% de sujets abusant d'alcool ou de drogues illicites parmi 110 patients bipolaires. *Mc Elroy et al.* (99) font apparaître dans une cohorte de 288 patients bipolaires I et II une prévalence de 42% de troubles addictifs, et ce sans différences entre les bipolaires I et II.

Les variations de prévalence d'une étude à l'autre peuvent s'expliquer par des différences méthodologiques (période d'étude des troubles, type d'addictions évaluées, échelles diagnostics employées). Néanmoins, le niveau de prévalence de la co-occurrence de ces troubles est élevée.

D'autres études ont recherché la prévalence des troubles bipolaires dans des populations de sujets souffrant d'addiction. *Mirin et al* (100) ont recueilli les données sur une période de 10 ans de 350 sujets dépendants de drogues. La co-occurrence des troubles addictifs et thymiques était significativement plus fréquente chez les sujets consommateurs de stimulants (17,5%) que chez les consommateurs d'hypnotiques (6,8%) ou d'opiacés (5,4%). Dans une étude concernant 149 patients, *Weiss et al* (101) ont constaté une plus grande fréquence de troubles bipolaires chez les cocaïnomanes que chez les sujets consommant d'autres drogues.

L'existence d'un trouble addictif chez un sujet bipolaire a un impact important sur l'évolution du trouble de l'humeur. Les accès maniaques ou dépressifs apparaissent plus précocement et plus souvent chez les bipolaires souffrant d'addiction. Les cycles se font plus rapides. D'une manière générale, les patients bipolaires présentant une conduite de dépendance sont plus difficiles à stabiliser sur le plan thymique et les périodes de rémission totale sont plus courtes.

Certaines études se sont intéressées à la séquence d'apparition des troubles entre la maladie bipolaire et l'addiction. Les sujets dont le trouble bipolaire est primaire semblent présenter une forme plus sévère de maladie bipolaire et la consommation de substances peut-être plus

directement liée aux épisodes thymiques. Pour les sujets dont la consommation abusive de substances a précédé la maladie bipolaire, cette dernière semble moins sévère et semble nécessiter la présence de cette consommation pour être manifeste.

Plusieurs hypothèses ont été avancées afin de tenter d'expliquer l'importante prévalence de cette comorbidité entre addiction et bipolarité. Une des possibilités est la confusion diagnostic, étant donné la grande importance des symptômes communs aux deux troubles (symptômes dépressifs associés au syndrome de manque lors du sevrage ou encore traits hypomanes chez les consommateurs de psychostimulants). La consommation abusive de substances peut être à l'origine de changements de comportement menant à un diagnostic erroné de trouble bipolaire.

Une autre hypothèse suggère que l'existence d'un trouble bipolaire pourrait rendre les individus plus vulnérables à l'émergence d'une conduite addictive. Ainsi des traits propres au trouble bipolaire tels que l'impulsivité et l'altération du jugement favoriseraient le recours à une consommation excessive d'alcool ou de drogue. Les sentiments de grandeur et d'invulnérabilité qui accompagnent souvent les états maniaques pourraient également amener les individus à rechuter. Les troubles bipolaires et les troubles de l'addiction sont probablement sous tendus par des patterns communs : dysfonctionnements neurobiologiques, facteurs génétiques communs, etc.

Une autre hypothèse expliquant cette forte comorbidité entre les deux troubles est la théorie de la sensibilisation neuronale. Il est admis que le trouble bipolaire est en relation avec un phénomène de sensibilisation neuronale du fait de l'évolution cyclique de la maladie (exacerbations symptomatiques entrecoupées de périodes de rémission). Ce phénomène neurophysiologique est également important dans la physiopathologie des troubles de l'addiction. On peut alors supposer de l'efficacité des molécules antiépileptiques (carbamazépine, valproate de sodium) et thymorégulatrices chez les patients souffrant d'addiction (comparativement au lithium); notamment les patients porteurs d'un trouble bipolaire associé à la consommation d'une substance psychoactive. Plusieurs études ont en effet suggéré que la stabilité thymique pouvait améliorer les conduites addictives et que le traitement des conduites addictives améliorerait l'évolution thymique.

Malgré des résultats prometteurs, l'utilisation des anticonvulsivants dans le traitement de l'addiction aux psychostimulants est largement remise en question. Seul le topiramate présente des résultats sur l'abstinence à la cocaïne. Il augmente les niveaux de GABA et inhibe la transmission glutamatergique.

De plus, les médicaments qui sont cliniquement indiqués pour un type donné d'addiction, peuvent ne pas être aussi efficace chez les patients avec cette co-morbidité psychiatrique. Le contraire est également vrai : des patients co-morbides réagissent mieux à certains traitements que les patients dépendants. Par exemple, la carbamazépine dans le traitement de la dépendance à la cocaïne a montré plus d'efficacité chez les patients avec des troubles affectifs (102). C'est un point important à considérer lors de l'évaluation de nouveaux traitements : ceux juger inefficaces chez les patients dépendants pourraient être efficaces chez les patients présentant une co-morbidité, et vice versa.

Ainsi, il semble majeur d'insister sur le repérage et la prise en charge thérapeutique d'un trouble bipolaire ou d'un trouble de l'addiction lorsque l'un ou l'autre des troubles est diagnostiqué.

### III.3.5 Les comportements impulsifs et compulsifs dans les addictions

Dans le cycle de l'addiction, le passage de l'usage occasionnel d'une substance d'abus à l'usage chronique et à la dépendance est cliniquement caractérisé par une perte progressive du contrôle sur la conduite de consommation et par une pratique compulsive de la recherche de la substance et de sa consommation. La recherche de drogue serait due à deux phénomènes reliés. D'une part, à l'« hyper-sensibilisation » du système dopaminergique de la récompense induite par la consommation répétée de drogue. Cette sensibilisation comportementale permet un apprentissage renforcé de l'association drogue/stimuli et renforce la capacité de ces stimuli devenus conditionnels à diriger le comportement, en plus d'augmenter également leur saillance au niveau du NAc. Et d'autre part, aux conduites impulsives liées au dérèglement des contrôles inhibiteurs en raison de dysfonctions corticales frontales. Ces régions du cortex sont déterminantes pour le contrôle de la réponse comportementale de l'individu aux multiples stimuli environnementaux. L'« hypofrontalité » va faciliter les comportements impulsifs dirigés par les stimuli conditionnés en diminuant le contrôle cognitif consistant, entre autres, à les inhiber.

Les troubles de l'impulsion sont largement associés aux mécanismes de renforcement positif des drogues. Ils sont caractérisés par un état de tension et d'excitation croissant avant la réalisation d'un acte puis de plaisir et de gratification suite à cette action. Les troubles compulsifs, quant à eux, sont caractérisés par un état de stress et d'anxiété précédant la réalisation d'un comportement compulsif habituel. L'exécution du comportement permettra le soulagement d'un état émotionnel aversif et déplaisant à la fin de l'exécution de ce comportement. Les troubles compulsifs sont largement associés aux mécanismes de renforcement négatif et à l'automatisme.

Les notions d'impulsivité et de compulsivité sont étroitement liées dans l'addiction. Une action initialement « impulsive » va devenir « compulsive ». L'action risque alors d'évoluer vers la chronicité. C'est le premier pas vers la dépendance. À ce stade ultime du processus, l'individu est en grande souffrance et les changements cérébraux plus difficilement réversibles.

Les systèmes centraux du stress et des émotions participent à un fonctionnement physiopathologique qui va définir un état motivationnel puissant reflété par ce passage des conduites impulsives aux conduites compulsives.

L'impulsivité relèverait également de désordres neurobiologiques. Une activité suboptimale des récepteurs D2-like (D2/D3) semble induire des réponses comportementales de type impulsives. *Lee et al.* (103) ont montré que la disponibilité des récepteurs D2/D3 au niveau striatal (PET scan) était réduite chez les consommateurs d'amphétamines et que ce déficit était négativement corrélé au niveau d'impulsivité (Baratt Impulsive Scale : BIS-11). On sait en effet que l'administration de psychostimulant favorise les comportements impulsifs ; cependant on ne peut pas exclure la possibilité qu'un déficit en D2/D3 puisse prédisposer à l'auto-administration de drogue d'abus. Le mécanisme de ce déficit concernerait des dysfonctions entre le système dopaminergique striatal et des influences corticales relevant d'un défaut du contrôle inhibiteur.

Le déficit en récepteurs D2/D3 semble également survenir au niveau du noyau accumbens. Le nombre des récepteurs D2 dans le noyau accumbens est inversement corrélé à l'impulsivité chez les rats qui n'ont jamais été exposés avant à la cocaïne (104). Les rats ayant un comportement impulsif ont une tendance plus grande à l'escalade dans leur consommation de cocaïne que les rats non impulsifs. En outre, la densité des récepteurs D2 est significativement réduite dans le noyau accumbens des rats high-responders (HR) qui sont plus vulnérables aux effets renforçant des amphétamines, de la cocaïne, de la morphine et de la nicotine.



D'autre part, des études précliniques montrent que les niveaux les plus élevés de récepteurs D2 dans le noyau accumbens réduisent significativement les prises d'alcool chez des animaux préalablement entraînés à s'auto-administrer de l'alcool.

### III.3.6 Les troubles de la personnalité

La relation entre les troubles de l'addiction et les troubles de la personnalité est importante. Les symptômes des troubles de la personnalité augmentent le risque d'apparition de problèmes d'abus de drogue. Néanmoins peu de choses sont connues sur les effets de ces troubles de la personnalité sur la persistance des troubles de l'addiction.

Les troubles de la personnalité peuvent être évalués à partir des questionnaires ADP-IV (Assessment of DSM-IV Personality Disorders) de l'index ASI Européen (European version of the Addiction Severity Index) et du MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). Dans une étude regroupant 274 patients présentant une dépendance à l'alcool et/ou aux drogues, les taux de prévalence de 10 troubles de la personnalité ont été recherchés (Tableau 6) (105). Les objectifs de cette étude étaient également de déterminer si ces patients dépendants présentaient un profil différent de personnalité pathologique et d'évaluer l'impact d'éléments prédictifs liés à l'abus de substance (nature et sévérité) sur les troubles de la personnalité.

**Tableau 6 :** *Substances d'abus et troubles de la personnalité (Colpaert et al ; 2012)*

	<b><u>Groupe Alcool</u></b> <b>(n= 191)</b> <b><i>Patients concernés (%)</i></b>	<b><u>Groupe Drogues</u></b> <b><u>illicites</u></b> <b>(n= 33)</b> <b><i>Patients concernés (%)</i></b>	<b><u>Groupe Alcool +</u></b> <b><u>Drogues</u></b> <b>(n= 34)</b> <b><i>Patients concernés (%)</i></b>
<b>Trouble de la personnalité</b>	<b>34</b>	<b>66,7</b>	<b>67,6</b>
Paranoïaque	7,3	24,2	11,8
Schizotypique	3,7	9,1	2,9
Anti-sociale	3,1	30,3	29,4
Borderline	22	36,4	44,1
Narcissique	2,1	3	2,9
Dépendante	5,2	12,1	8,8
Obsessive-compulsive	11	9,1	5,9
Depressive	7,3	9,1	11,8
Passive-agressive	2,6	12,1	5,9
Fuyante	12,6	18,2	23,5

Dans cet échantillon de patients, 42,6% présentaient au moins 1 trouble de la personnalité selon le ADP-IV. Les troubles les plus fréquemment rencontrés sont la personnalité limite (26,7%), la personnalité fuyante (14,7%), les personnalités antisociales, les conduites obsessionnelles et compulsives (10,1%) ou encore la personnalité paranoïaque (10,1%).

Les analyses montrent également que les patients dépendants aux drogues ainsi que les patients à addictions multiples (drogue + alcool) ont des taux de prévalence des troubles de la personnalité plus importants que les alcooliques seuls. La sévérité de la dépendance mais pas la nature de la dépendance, apparaît comme un facteur prédictif important d'une personnalité pathologique.

Une autre étude a cherché à déterminer sur trois années de suivi l'influence d'une comorbidité psychopathologique et de troubles de la personnalité sur la persistance des troubles de l'addiction. Les troubles de la personnalité étant les plus prédictifs de la persistance de ces troubles.(106)

Dans l'échantillon étudié, les troubles de l'addiction ont persisté chez 30,9% des patients. Pour la majorité des patients (85.7%), l'addiction concernait la même substance sur les trois années. Les personnalités antisociales [odds ratio (OR) = 2.75; 95% confidence interval (CI): 1.27–5.99], limites (OR = 1.91; 95% CI: 1.06–3.45) et schizotypiques (OR = 2.77; 95% CI: 1.42–5.39) sont significativement prédictives de la persistance des troubles de l'addiction, après contrôles des données démographiques, de la comorbidité psychiatrique, de l'histoire familiale, du traitement et du nombre de troubles de l'addiction.

Parmi les critères antisociaux, la malhonnêteté et le manque de remords sont les plus prédictifs de la persistance des troubles d'abus. Les troubles de l'impulsivité étaient les critères de la personnalité limite les plus impliqués dans la persistance de l'addiction, tout comme les troubles de l'anxiété et d'idéation dans la personnalité schizotypique.

L'association entre les troubles de l'addiction et les personnalités limite et antisociale est bien établie. Cette comorbidité est prédictive de la chronicité des addictions. L'impact d'une personnalité schizotypique est moins reconnue, bien que ce trouble puisse induire 5 fois plus de troubles de l'addiction que dans la population générale.

Malheureusement, ces troubles de la personnalité sont difficiles à traiter, probablement car les individus souffrant d'une psychopathologie à caractère antisociale, limite ou schizotypique n'ont pas conscience de leurs troubles. En effet, ces patients viennent moins en consultation pour solliciter un traitement de ces troubles de la personnalité que pour leurs troubles anxieux ou leurs addictions. Néanmoins, un traitement visant à corriger les troubles de la personnalité pourrait être moins efficace sur la réduction de l'abus de substance qu'un traitement identifiant et ciblant les symptômes que le patient perçoit spécifiquement comme problématique.

La survenue de ces troubles du comportement pourrait limiter l'efficacité des traitements avec une capacité moindre de réponse voire une insensibilité des systèmes cérébraux aux traitements. L'impact des troubles du comportement et des émotions sur le traitement pharmacologique est méconnu. Dans la perspective d'un traitement visant à prévenir le risque de rechute, l'évaluation de la tonalité hédonique et des traits de caractères et de tempéraments des patients en phase d'abstinence pourrait être une approche pertinente dans l'ajustement des interventions thérapeutiques.

## **IV. LES TRAITEMENTS DES ADDICTIONS**

La diversité des modes d'action des substances d'abus rend compte de la complexité à trouver les traitements cibles pour les différentes addictions. Le facteur aggravant est le potentiel addictif des substances. Tous les produits ne conduisent pas les patients au même degré, ni au même type de dépendance (Cf Annexe 10). Bien que les troubles de la personnalité apparaissent comme indépendants du produit utilisé, le profil socio-professionnel et les états psychiques et affectifs des patients orientent grandement vers une catégorie de produit.

Les patients dépressifs et/ou apathiques rechercheront peut-être plus la « défonce » aux opiacés pour leurs effets inhibiteurs ; d'autres patients seront entraînés dans la consommation de cocaïne et autres psychostimulants par leur entourage (amis, collègue) pour son usage festif, stimulant et sa « renommée » de reconnaissance professionnelle. La prise en charge thérapeutique doit être adaptée à chaque patient, en fonction de ses caractéristiques personnelles (vulnérabilité, comorbidité psychiatrique) mais également en fonction de la substance d'abus. Tout d'abord, en raison des mécanismes de détérioration neurobiologique liée au mode d'action de la substance (système de neurotransmetteurs impliqués, aires cérébrales affectées), mais également en raison du profil psychologique et des troubles de la personnalité qui peuvent être identifiés en fonction du produit consommé, c'est à dire selon l'effet recherché par le sujet dépendant.

### **IV.1 Les traitements pharmacologiques actuels de la dépendance**

La dépendance aux drogues est désormais plus largement reconnue comme un trouble clinique et l'ampleur du problème plus complètement comprise et évaluée. Cette dépendance aux substances psychoactives est associée aux phénomènes de tolérance et de sevrage, ainsi qu'à l'apparition de comportements nouveaux liés à la prise de drogue. La toxicomanie relève plus que de l'exploitation du système de la récompense par les drogues d'abus ; elle est le résultat d'une interaction complexe qui survient entre des caractéristiques prémorbides et des modifications de la fonction neuronale sur l'ensemble du système mésocorticolimbique.

Au-delà de la prise en charge psychosociale, du traitement de substitution ou des traitements qui atténuent les symptômes physiques du syndrome de sevrage, le véritable enjeu de la prise en charge thérapeutique de l'addiction serait de pouvoir contrôler la dépendance "psychique" et son corollaire, le craving qui conduit à l'usage irrépressible et compulsif, à la perte de contrôle vis-à-vis de la consommation de drogue et donc à la rechute, par échec des tentatives de régulation de la conduite addictive. C'est en diminuant la mémoire des effets renforçants de la drogue ou le craving, par la modulation des voies neurobiologiques qui sous-tendent ces deux phénomènes, qu'un véritable traitement permettrait de prévenir la rechute. Les voies de neurotransmission (dopaminergiques, glutamatergiques, gabaergiques, sérotoninergiques, noradrénergiques, opioïdiques, cannabinoïdiques) qui sont impliquées dans ces dysfonctionnements constituent autant de cibles des traitements physiopathologiques existants ou potentiels de l'addiction à l'alcool, au tabac, aux opiacés ou à la cocaïne et autres psychostimulants

L'utilisation d'agents pharmacologiques est une approche standard dans la prise en charge des addictions, en combinaison avec un traitement psycho-comportemental et une aide sociale. Les options thérapeutiques ont évolué ces dernières années avec la compréhension grandissante des

mécanismes neurobiologiques responsables du développement et de la persistance des addictions. Malgré ces avancées, plusieurs formes d'addiction manquent de traitements pharmacologiques efficaces et le taux de prévalence des addictions dans le monde demeure toujours trop haut.

De nouvelles cibles thérapeutiques ont pu être identifiées, donnant lieu à de nombreux essais cliniques. Au vu des mécanismes neurobiologiques de l'addiction, il y a 3 points dans les circuiteries impliquées dans les addictions sur lesquels les traitements pourraient être efficaces :

- 1) Lors de la période d'utilisation intermittente de drogue, avant la consommation compulsive, afin d'inhiber les effets récompensant et renforçant des drogues et de prévenir l'entrée dans la spirale de l'addiction.
- 2) Au cours du sevrage, pour empêcher voire interrompre l'induction des mécanismes neurobiologiques responsables des affects négatifs et des renforcements associés et aider à l'initiation de l'abstinence.
- 3) Pendant l'abstinence, pour inhiber les mécanismes responsables de la réactivité au stress et aux signaux induisant le craving, ainsi que les autres mécanismes précipitant la rechute.

➤ Les addictions aux substances

Une des stratégies thérapeutiques couramment utilisées dans le traitement de la toxicomanie consiste à stimuler directement les récepteurs ciblés par la substance qui est source de dépendance et d'administrer cette médication de façon plus ou moins prolongée. Il s'agit du « *traitement de substitution* ». Les produits de substitution agissent de la même façon que le produit initial et entretiennent les mêmes mécanismes de dépendance. Cependant les effets comportementaux sont moins importants que ceux du produit initial. Sur le plan théorique, cette stratégie permet de soulager les symptômes de sevrage et de bloquer l'effet pharmacologique des drogues d'abus, tout en contrôlant le mode d'administration et le dosage de la médication utilisée. De plus, ce type de traitement implique pour le patient des contacts réguliers avec les services de santé qui peuvent mettre en œuvre des stratégies thérapeutiques complémentaires, notamment sur le plan psychosocial, ainsi qu'un suivi des comorbidités physiques et psychologiques.

Utilisée depuis plus de 40 ans pour le traitement de la dépendance aux opioïdes (héroïne), la méthadone est un agoniste complet des récepteurs opioïdes de type mu. Son utilisation soulage les symptômes de sevrage. Ce traitement est également associé à une diminution de la consommation et de la mortalité. Malheureusement, le suivi avec les services de santé est souvent conditionnel à la prescription de la méthadone et 40% des patients maintenus sous méthadone abandonnent leur traitement de substitution dans la première année de suivi. Parmi les hypothèses soulevées pour expliquer ces taux de rétention relativement faibles, notons que les individus dépendants à l'héroïne continuent sous méthadone d'éprouver un désir intense de consommer (craving) lorsqu'ils sont exposés à des stimuli liés à la consommation ou au stress. Des interventions qui ciblent ces symptômes résiduels (recherche de drogue, désir de consommer) pourraient permettre d'optimiser l'efficacité des programmes de maintien sous méthadone. Par ailleurs, la méthadone est associée à des effets secondaires parfois intolérables (constipation, dysphorie) et plus rarement létaux (dépression respiratoire, arythmie cardiaque).

Une alternative thérapeutique consiste à administrer une substance antagoniste qui bloque les récepteurs ciblés par la drogue d'abus sans les activer et par conséquent inhibe l'effet euphorisant. La naltrexone est un exemple d'antagoniste non spécifique utilisé dans le traitement de la dépendance à l'héroïne. Bien que la naltrexone puisse dans une certaine mesure diminuer la

consommation d'héroïne, le taux de rechute est significatif. Les individus traités avec la naltrexone demeurent vulnérables au craving engendré par le stress et les stimuli associés à la drogue. D'autres stratégies définies comme « aversives » ont été employées pour décourager l'individu dépendant de consommer. Le médicament le plus connu dans cette catégorie est le disulfiram (inhibiteur irréversible de l'aldéhyde déshydrogénase). Sa consommation concomitante avec de l'alcool entraîne la survenue de symptômes désagréables : flush, tachycardie, céphalée, nausée. Son utilisation seule n'est pas suffisante. Sa combinaison avec d'autres traitements ciblant le craving pourrait permettre de maximiser le potentiel du disulfiram dans le traitement de l'alcoolisme.

#### Les lacunes des traitements pharmacologiques actuels

Pendant longtemps, la toxicomanie a été associée sur le plan neurobiologique à la modulation à court terme de différents systèmes de neurotransmission (Cf Annexe 11). En conséquence, les stratégies de traitement ciblaient les récepteurs auxquels se lie directement la substance étant source d'abus. Ces approches ont contribué à soulager les symptômes d'intoxication et de sevrage. Mais leur utilisation est limitée dans leur capacité à favoriser le contrôle ou l'arrêt de la consommation de façon durable pour une proportion significative de patient. Les avancées récentes en neurosciences ont permis de mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques expliquant la vulnérabilité à la rechute. D'une conception essentiellement dopaminergique et striatale, les théories biologiques de la toxicomanie intègrent maintenant la contribution des systèmes glutamatergique, GABAergique, opioïdérique et endocannabinoïde ..., de même que l'interaction entre ces différentes composantes au sein des structures corticales et sous-corticales. L'intérêt semble avoir migré des phénomènes neurobiologiques à court terme vers la modulation des modifications neurobiologiques à long terme associées à la toxicomanie. Ce changement de paradigme a mené à l'émergence de plusieurs stratégies thérapeutiques visant à diminuer les risques de rechute en modulant de façon plus spécifique les circuits neuronaux dont le fonctionnement est altéré par la prise chronique de substances. Ces nouvelles interventions pourraient potentialiser l'effet thérapeutique des traitements existants ou représenter des alternatives essentielles à ceux-ci.

#### ➤ Les addictions comportementales

Bien qu'il existe au niveau national et international des consensus pour la prise en charge des addictions au tabac, à l'alcool ou à certaines substances psychoactives, les cliniciens sont encore loin de pouvoir établir des recommandations pour la prise en charge des addictions comportementales, sauf peut-être en ce qui concerne le jeu pathologique.

Le traitement des addictions comportementales consiste en une prise en charge essentiellement par psychothérapie de type cognitivo-comportementale. Des médicaments peuvent être prescrits pour le traitement d'éventuelles co-morbidités (anxiété, dépression...). Mais dans ce domaine les études manquent et la psychothérapie est le traitement de référence.

## **IV.2 Les traitements dopaminergiques potentiels des addictions**

L'identification du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique chez les patients parkinsoniens a ouvert plusieurs pistes de recherche pour le développement de nouveaux traitements dans le domaine des addictions. Chez des patients toxicomanes apathiques, dépressifs ou encore alexithymiques, il semble possible de recourir à des agonistes dopaminergiques pour palier le

défaut de stimulation dopaminergique caractéristique des périodes de sevrage ou de l'abstinence. Les plus faibles doses sont préconisées. Les médicaments dopaminergiques à longue durée d'action devront être privilégiés. Ils permettent une stimulation plus continue des récepteurs dopaminergiques et limitent le risque de sensibilisation comportementale du système dopaminergique mésocorticolimbique. Les agonistes dopaminergiques des récepteurs D1 ou D2 semblent plus adaptés dans les troubles des addictions. Une action agoniste D3 est délicate. Les récepteurs dopaminergiques D3 se situent principalement au niveau mésocorticolimbique. Dans ce contexte, les agonistes D3 peuvent entretenir certains aspects des troubles du comportement typique des addictions.

A l'inverse, dans le cas de troubles de type hyperdopaminergiques, il conviendrait d'utiliser des antagonistes ou des agonistes partiels dopaminergiques, cette fois-ci plutôt de type D3 afin de limiter les troubles de l'humeur liés aux excès de stimulation du système dopaminergique mésocorticolimbique.

Alors que les mécanismes physiopathologiques sont habituellement considérés comme communs aux différents types d'addiction, l'analyse de la littérature ou des autorisations de mise sur le marché révèle que le développement d'une classe médicamenteuse ne concerne souvent qu'un ou deux types d'addiction et que, en dépit des nombreuses pistes pharmacologiques évoquées dans la prise en charge thérapeutique des addictions, seules de rares classes médicamenteuses sont sur le marché.

La littérature révèle également le contraste entre, d'une part, la multiplicité des cibles pharmacologiques potentielles explorées expérimentalement et, d'autre part, la relative pauvreté de l'arsenal thérapeutique dans les différentes formes d'addiction. Ce contraste traduit les difficultés du transfert des données expérimentales souvent prometteuses à l'homme. En effet, nombre de pistes pharmacologiques semblant efficaces dans les modèles expérimentaux n'atteignent pas un niveau de preuve suffisant sur le plan de l'évaluation thérapeutique humaine.

La modulation du système dopaminergique par des agents thérapeutiques est assez délicate, en raison des nombreux facteurs interférant sur l'état des cellules dopaminergiques cérébrales :

- substance(s) psychoactive(s) consommée(s)
- stade clinique du patient dans le cycle de l'addiction (consommation compulsive, sevrage, abstinence, rechute).
- comorbidité psychiatrique (dépression, trouble bipolaire, anhédonie, ...)
- caractéristiques pré-morbides (pharmacogénétiques, critères de vulnérabilité)
- modifications de la fonction neuronale du système mésocorticolimbique

Si le pouvoir renforçant de la prise de drogue est lié à une augmentation de la libération de dopamine, la période de sevrage s'accompagne d'une hypoactivité de la transmission dopaminergique. L'approche "dopaminergique" du traitement de l'addiction se heurte à la difficulté de compenser la déplétion en dopamine sans provoquer de sensibilisation au pouvoir renforçant de la libération de dopamine. Deux approches de modulation directe du système dopaminergique existent ou peuvent être envisagées : la modulation du système de recapture de la dopamine et l'utilisation d'agonistes ou d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques.

L'idée de moduler le système de recapture de la dopamine résulte d'études expérimentales réalisées sur des souris dont le gène du transporteur de la dopamine a été invalidé et chez lesquelles le pouvoir renforçant de la cocaïne apparaît diminué. Ces travaux ont conduit à

considérer les inhibiteurs de la recapture de la dopamine comme des agents anti-addictifs potentiels, en particulier dans le traitement de la dépendance à la cocaïne ou aux amphétamines.

L'autre stratégie pour contrôler l'activité de la transmission dopaminergique est de moduler les récepteurs dopaminergiques, même si la situation est complexe en raison de la cinétique biphasique des modifications dopaminergiques (firing dopaminergique phasique/tonique). Cette situation est d'autant plus complexe que si l'altération du fonctionnement de la voie mésolimbique dopaminergique est un trait commun à l'ensemble des formes d'addiction, les mécanismes de cette altération peuvent être différents d'une forme à l'autre.

#### IV.2.1 Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques, s'ils n'induisent pas d'effet addictif par eux-mêmes, pourraient du point de vue théorique, permettre de compenser l'hypoactivité dopaminergique caractéristique du sevrage. Les agonistes testés sont majoritairement des agonistes D2. Les agonistes sélectifs D2, le ropinirole et la cabergoline, ont montrés des résultats positifs sur la dépendance à la cocaïne avec une diminution de la consommation. D'autres études devront confirmer ces résultats.

L'utilisation d'agonistes spécifiques d'autres sous-types, D1 et surtout D3, pourrait être plus pertinente en raison de leur implication plus importante dans la physiopathologie de l'addiction.

Les agonistes D1 sont envisagés dans la dépendance aux opiacés, en tant qu'améliorateur dopaminergique au cours du sevrage. Aucune étude n'a pour l'instant été concluante. Un agoniste mixte D1/D2, le pergolide, a été testé sans succès dans l'addiction aux psychostimulants. Seule l'apomorphine pourrait présenter un intérêt thérapeutique.

L'apomorphine agit au niveau nigrostrié, en stimulant les récepteurs dopaminergiques D1/D2 postsynaptiques. L'apomorphine pourrait intervenir sur la mémoire de re-consolidation et le conditionnement Pavlovien.(107)

Un des points les plus importants du potentiel addictif des drogues psychoactives est la réactivité des toxicomanes à des signaux conditionnés déclenchant le craving. Des interventions thérapeutiques visant à limiter voire à supprimer ou à détourner ce processus d'apprentissage et de mémorisation constitue un objectif majeur du traitement de l'addiction. Une approche comportementale, basée sur les travaux de *Pavlov* (1890), permet de supprimer progressivement la réponse conditionnée à un stimulus d'usage de drogue; il s'agit de l'*extinction*: la réponse conditionnée peut diminuer et disparaître lorsque le stimulus conditionné est présenté trop souvent sans le stimulus inconditionné (la drogue). Ce phénomène semble lié aux modèles de mémoire.

Actuellement, aucun traitement ne peut interférer avec la mémoire de re-consolidation. La dopamine apparaît comme une cible clef de ces processus. Les drogues psychoactives induisent une sensibilisation qui interfère sur le conditionnement des stimuli. L'apomorphine induit une stimulation dopaminergique responsable des phénomènes de sensibilisation et de conditionnement, tels qu'ils sont rencontrés avec l'usage des drogues. L'activation dopaminergique semble également impliquée dans la re-consolidation des comportements conditionnés induits par l'apomorphine.

Une étude sur le conditionnement avait pour objectif d'induire une sensibilisation par l'apomorphine et de conduire ensuite une exposition à des signaux contextuels avec une seconde stimulation dopaminergique afin d'associer la variation d'activité dopaminergique à la re-consolidation éventuelle des signaux contextuels en stimuli conditionnés. (107)

Dans la phase d'induction, l'apomorphine a induit une sensibilisation chez tous les sujets. Dans la phase de conditionnement, les résultats se sont révélés plus inattendus. La forte dose de 2 mg/kg a fortement potentialisé la réponse locomotrice conditionnée. Elle a donc intensifié la stimulation dopaminergique et renforcé la re-consolidation. La faible dose de 0,05 mg/kg n'a pas seulement atténué la réponse locomotrice conditionnée mais l'a supplantée avec une réponse inhibitrice sur la locomotion. A cette dose, l'apomorphine a une action sélective sur les auto-récepteurs dopaminergiques de type D2. Une telle stimulation conduit à une diminution de l'activité dopaminergique spontanée. Ainsi, une faible dose d'apomorphine limite l'action de la dopamine sur la phase de re-consolidation et affaiblit cette re-consolidation.

Cette étude conforte l'idée qu'une activation dopaminergique intense modifie profondément la qualité d'un stimulus. Le stimulus acquiert les propriétés de stimulus conditionné. L'activation dopaminergique suggère que le processus de re-consolidation pourrait créer un état de plasticité permettant la mémorisation de l'association d'un signal à la drogue. Reste à déterminer si ce traitement par l'apomorphine peut exercer des effets similaires sur le conditionnement induit par les drogues psychoactives avec un fort potentiel d'abus et une importante activité dopaminergique. La sensibilisation augmente substantiellement la sensibilité associative de stimuli contextuels et suggère qu'une brève exposition à des signaux liés à la drogue, suivie d'un traitement inhibant les systèmes de neurotransmetteurs pourrait fournir une nouvelle direction dans le traitement des addictions.

Les agonistes sélectifs D3 n'ont pas montré de résultats satisfaisants. Plusieurs études ont insisté sur le rôle du firing dopaminergique de type phasique dans la signalisation de l'apprentissage d'une récompense. Une étude a cherché à évaluer les effets d'une dose unique et faible d'un agoniste dopaminergique D2/D3, le pramipexole, sur le renforcement de l'apprentissage d'un événement chez des adultes sains. (108) De précédentes constatations ont indiqué que des doses faibles d'agoniste dopaminergique diminuaient la libération de type phasique de la dopamine par la stimulation des auto-récepteurs. Ainsi, l'hypothèse serait qu'une dose de 0,5 mg de pramipexole devrait affaiblir le renforcement de l'apprentissage par un mécanisme d'action présynaptique. Les résultats ont en effet montré qu'une simple et faible dose de pramipexole diminue l'acquisition des comportements relatifs à la récompense. Ces constatations confirment que la signalisation dopaminergique de type phasique est requise pour le renforcement des actions récompensantes. Cependant, le pramipexole n'apparaît pas comme un traitement potentiel de l'addiction. Il ne présente pas d'effet satisfaisant sur la consommation de drogue et le craving.

Ainsi, il apparaît que les agonistes dopaminergiques de type D2 pourraient être employés au moment du sevrage pour compenser l'hypoactivité dopaminergique du système mésocorticolimbique, surtout dans l'addiction aux psychostimulants. Les agonistes D3 pourraient agir sur le renforcement, afin de canaliser la consommation des patients. L'emploi de ces agonistes est cependant délicat, en raison de la faible marge de manœuvre sur l'équilibre de stimulation dopaminergique. L'apomorphine constitue une piste thérapeutique intéressante sur le conditionnement lors de la phase d'abstinence



#### IV.2.2 Les antagonistes dopaminergiques et agonistes partiels

L'utilisation d'antagonistes dopaminergiques peut se justifier, sur le plan neurobiologique, par l'inhibition de l'effet renforçant pouvant être induit par une stimulation des récepteurs dopaminergiques suite à une prise de substance addictive. Les recherches se sont principalement intéressées aux effets antagonistes des neuroleptiques sur l'activité des récepteurs dopaminergiques D2 dans l'addiction.

- **Les antagonistes dopaminergiques D2**

Les neuroleptiques semblent s'opposer au fonctionnement excessif de la voie dopaminergique mésolimbique chez les patients souffrant de psychose. Cette hypothèse est étayée par l'observation que les substances qui favorisent la libération de dopamine (psychostimulant) aggravent le délire ou les hallucinations chez les sujets psychotiques ou génèrent de tels symptômes chez les sujets sains. À l'inverse, les substances qui s'opposent à l'action de la dopamine, en particulier celles qui bloquent les récepteurs de type D2, diminuent ces manifestations. L'affinité des neuroleptiques pour les récepteurs D2 post-synaptiques serait directement corrélée à leur activité antipsychotique.(109) L'action des neuroleptiques sur cette voie est donc recherchée car elle sous-tendrait leurs effets thérapeutiques en s'opposant à l'hyperdopaminergie sous-corticale supposée.

D'autre part, les neuroleptiques exercent leur activité sur la voie dopaminergique mésocorticale. Cette voie favorise les performances du lobe préfrontal. L'activité de cette voie serait nécessaire à certaines activités mnésiques, ainsi qu'aux processus attentionnels. Chez les patients schizophrènes, une hypoactivité au niveau frontal pourrait sous-tendre les symptômes négatifs, ainsi que les déficits attentionnels et exécutifs. Les neuroleptiques de première génération pourraient aggraver cet hypofonctionnement, qui serait impliqué dans la genèse de symptômes négatifs et de déficits attentionnels et exécutifs secondaires.

Les effets biochimiques des neuroleptiques sur les récepteurs D2 pourraient s'exercer de façon dose-dépendante. En effet, les neuroleptiques pourraient présenter à faible dose une action préférentielle sur les auto-récepteurs dopaminergiques présynaptiques avec une augmentation de la transmission dopaminergique dans certaines structures cérébrales. Cet effet semble limité dans le temps par l'apparition d'une tolérance. A doses plus élevées, leur effet préférentiel serait l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Cet effet différentiel des neuroleptiques sur l'activité des cellules dopaminergiques rend leur utilisation délicate.

De récentes études ont montré que les antipsychotiques atypiques pouvaient avoir un effet bénéfique dans la prise en charge des addictions et plus particulièrement lors de la période de sevrage. Ces médicaments semblent améliorer les symptômes affectifs négatifs (anhédonie, anxiété, irritabilité) qui prédominent et dirigent le cycle de l'addiction et précipitent la rechute .

Contrairement aux neuroleptiques classiques, dont l'activité pharmacologique est essentiellement dirigée sur les récepteurs dopaminergiques, les neuroleptiques atypiques sont caractérisés par une action sur les récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques supérieure à celle exercée sur les récepteurs dopaminergiques. Ce profil pharmacodynamique est supposé responsable de l'efficacité de ces médicaments sur les symptômes négatifs de la schizophrénie (anhédonie et

autres troubles affectifs). Plusieurs études employant différents modèles d'étude du comportement hédonique chez l'animal attestent de l'habileté des médicaments antipsychotiques atypiques à atténuer les déficits de fonctionnement du système de la récompense.

Le système sérotoninergique est un modulateur important de la transmission dopaminergique et glutamatergique au sein du système mésocorticolimbique. Deux modulateurs clefs de la neurotransmission dopaminergique sont les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>. Les ligands de ces récepteurs affectent l'activité des neurones dopaminergiques de l'ATV et du cortex préfrontal.

L'effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> à la sérotonine est particulièrement important avec les neuroleptiques de seconde génération dont il représente une caractéristique centrale. *Meltzer* a proposé en 1989 une classification des neuroleptiques selon le *rapport taux d'occupation des récepteurs 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>* : il s'agit du taux d'occupation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sur celui des récepteurs D<sub>2</sub>.(110) Cet effet sur les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> augmenterait en particulier la tolérance neurologique des neuroleptiques au niveau nigrostriatal. D'autre part, le degré d'antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> pourrait contribuer à l'augmentation de l'activité dopaminergique préfrontale observée lors de l'administration de certains neuroleptiques atypiques. Celle-ci pourrait avoir un rôle dans l'amélioration des symptômes cognitifs et déficitaires observée lors de l'utilisation de ces médicaments.

**Tableau 7 :** *Affinités (K<sub>i</sub>, nM) des neuroleptiques pour les récepteurs neuronaux (Moulin, Coquerel ; Pharmacologie / 2009)*

Composé	D1	D2	D3	D4	5-HT <sub>2A</sub>	5-HT <sub>2C</sub>	α1	M	H1
<b>Clozapine</b>	53	150	360	40	3,3	13	23	0,98	17
<b>Rispéridone</b>	21	3,3	13	16	0,16	63	2,3	5 000	8,8
<b>Olanzapine</b>	10	17	54	28	1,9	7,1	60	2,1	5,6
<b>Quétiapine</b>	390	310	650	1600	120	3820	58	56	21

Légendes : K<sub>i</sub> : constante de dissociation ; l'affinité d'une molécule pour un récepteur est d'autant plus forte que la valeur du K<sub>i</sub> est faible. D (récepteurs dopaminergiques), 5-HT (récepteurs sérotoninergiques), α (récepteurs alpha-adrénergiques), M (récepteurs cholinergiques muscariniques), H1 (récepteurs histaminergiques)

### Spécificité des neuroleptiques atypiques

L'action antagoniste des récepteurs de type D2 est commune à tous les neuroleptiques, qu'ils soient de première ou de deuxième génération. À côté de l'effet sur les récepteurs de type D2, crédité à la fois des propriétés thérapeutiques et de certains effets indésirables, chaque neuroleptique possède un profil d'action spécifique sur certains autres récepteurs cérébraux (Tableau 7).

### CLOZAPINE

L'influence de la clozapine serait plus importante sur la voie mésolimbique que sur la voie nigrostriée. La clozapine occupe faiblement les récepteurs D2 et D3. En revanche, elle exerce une action puissante sur les récepteurs D1 et D4. Les effets sur les récepteurs à l'acétylcholine (muscariniques), à l'histamine, à l'adrénaline (alpha1 et 2) et à la noradrénaline (ceux-ci n'ayant néanmoins pas de rôle antipsychotique), pourraient expliquer l'efficacité de ce produit sur les symptômes végétatifs du sevrage. Cette molécule a surtout une action antagoniste 5-HT<sub>2A/C</sub>. Cette propriété pourrait lui permettre d'agir sur les troubles affectifs du sevrage en substances psychoactives.

*Semenova et Markou* ont cherché à évaluer les effets d'un traitement par la clozapine sur les signes somatiques et les seuils d'auto-stimulation intracrânienne de rats en sevrage à la nicotine et aux amphétamines. (111)

Testée lors du sevrage en nicotine ou en amphétamines, l'administration de clozapine n'affecte pas l'élévation du seuil de stimulation cérébrale associée au sevrage en drogue. Une faible dose de clozapine (0,75 mg/kg) limiterait les signes somatiques consécutifs à l'état de sevrage. Un pré-traitement de 10 jours par la clozapine semble prévenir l'augmentation du seuil de stimulation chez certains rats, ainsi que l'apparition des signes somatiques chez tous les rats, lors du sevrage en nicotine. Dans leur expérimentation sur les amphétamines, un pré-traitement de 14 jours par la clozapine a également permis de diminuer la durée du sevrage.

Ces résultats indiquent que la capacité de la clozapine à prévenir les aspects affectifs du sevrage en drogue dépend de la faible sensibilité à une administration aiguë de clozapine dans les conditions expérimentales de base.

L'efficacité partielle de la clozapine dans le sevrage en nicotine et en amphétamines pourrait être expliquée par l'action de cette molécule sur de multiples récepteurs et leurs interférences sur les différents systèmes de neurotransmetteurs (dopaminergique, sérotoninergique, cholinergique ou noradrénergique) impliqués dans le sevrage.

### OLANZAPINE

L'olanzapine est un agent antipsychotique, un traitement antimaniaque et un thymorégulateur.(5) Dans les études précliniques, l'olanzapine a montré une affinité pour certains récepteurs tels que les récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques D1, D2, D3, D4, D5, muscariniques cholinergiques, alpha1-adrénergiques et histaminiques H1. L'olanzapine réduit de façon sélective la transmission au niveau des neurones dopaminergiques du système mésocorticolimbique. L'effet observé sur le système striatal impliqué dans l'activité motrice est limité.

Il a été démontré dans des études in vitro que l'olanzapine avait une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> que pour les récepteurs dopaminergiques D2 (rapport taux

d'occupation 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>=3).

Cette propriété pourrait contribuer à l'amélioration des symptômes cognitifs et déficitaires du sevrage. C'est ce que soutiennent plusieurs études employant l'olanzapine dans l'alcoolodépendance. Cet antipsychotique semble diminuer la dysphorie et la dépression relatives au sevrage.

De plus, son administration a permis de réduire significativement la consommation d'alcool, notamment chez des patients schizophréniques avec une comorbidité d'alcoolisme.(112) L'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D<sub>3</sub> pourrait être à l'origine d'une régulation de la motivation à s'auto-administrer de l'alcool et à diminuer le comportement de recherche de drogue. Son utilisation n'a cependant pas été concluante sur la consommation et le craving aux psychostimulants. Les antagonismes adrénergique, histaminique et cholinergique exercés par l'olanzapine pourraient également limiter les symptômes végétatifs du sevrage et contribuer à la réduction de la consommation d'alcool.

### **RISPERIDONE**

Le profil d'action pharmacologique de la rispéridone est proche de celui de l'olanzapine. Cette molécule présente une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques, surtout les récepteurs D<sub>2</sub>, ainsi qu'une forte affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>. Le rapport taux d'occupation 5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> est supérieur à celui de l'olanzapine (25 versus 3). La rispéridone a une affinité pour d'autres types de récepteurs (adrénergique et histaminique). Elle n'a pas d'activité anticholinergique. Ces propriétés seraient responsables des effets sur les symptômes positifs et aussi négatifs et affectifs de la schizophrénie (5-HT<sub>2</sub> majoritaire). Dans l'addiction, la rispéridone pourrait contribuer à soulager les effets thymiques du sevrage. Cependant, la rispéridone s'est montrée inefficace dans la réduction de la consommation de psychostimulants et le craving. Tout comme l'olanzapine, son utilisation pourrait s'avérer intéressante dans l'alcoolisme. (113)

### **QUETIAPINE**

La quetiapine est un antipsychotique atypique dérivé des dibenzothiazépines. Cette molécule est utilisée depuis longtemps dans les pays anglo-saxons (AMM Royaume-Uni depuis 1997, AMM aux Etats Unis 2007). Elle est commercialisée en France depuis octobre 2011. La quetiapine est au cœur de nombreuses études dans le domaine des addictions.

La quetiapine et son métabolite plasmatique actif chez l'homme, la norquetiapine, se lient à un large éventail de récepteurs cérébraux. Elles ont une faible activité anticholinergique, qui contribue à leur bonne tolérance neurologique. Elles présentent une affinité importante pour les récepteurs histaminergiques et alpha-adrénergiques. De plus, la norquetiapine a une grande affinité pour le transporteur de la noradrénaline (NAT). La quetiapine et la norquetiapine ont une activité antagoniste faible sur les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques avec une sélectivité plus forte pour les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> par rapport aux récepteurs D<sub>2</sub>.

L'utilisation de la quetiapine semble intéressante dans la prise en charge de l'alcoolisme (114). Ces propriétés sédatives permettent une grande amélioration des insomnies chez l'alcoolique en phase d'abstinence et conduit à une diminution significative des conduites addictives : diminution de la consommation d'alcool, moins de rechute et moins d'hospitalisation sur une année de traitement dans le groupe quetiapine comparé aux sujets contrôles.

La quetiapine administrée à un modèle de rat ayant développé une anhédonie suite à des stress répétés, a montré des propriétés d'antidépresseur (115). L'anhédonie a complètement disparu.

Cet effet a été observé après 5 semaines d'administration de 2 mg/kg/J de quetiapine. Les résultats d'*Orsetti et al.* suggèrent également que la quetiapine administrée à des doses plus importantes (10mg/kg/j) pourrait avoir un effet protecteur sur la survenue d'un nouvel épisode d'anhédonie.

Une autre étude s'est intéressée aux effets de la quetiapine – à faible dose (2mg/kg) et à forte dose (10mg/kg) - sur la sensibilité à la récompense et l'anhédonie lors du sevrage en amphétamines chez le rat. Dans cette étude (116), les changements survenant sur le fonctionnement du système de la récompense suite au traitement par l'antipsychotique ont été évalués spécifiquement par la mesure du seuil hédonique (brain stimulation reward : BSR). Le BSR est un paradigme comportemental très sensible aux changements de la neurotransmission dopaminergique. Ainsi, lors du sevrage en amphétamine, la diminution de la dopamine extracellulaire au niveau du striatum ventral est corrélée à une augmentation du seuil hédonique. Cet effet correspond à une atténuation de l'effet de récompense et conduit à l'état d'anhédonie (déficit de la récompense).

Pour une forte dose de quetiapine (10mg/kg), on constate une augmentation significative du seuil hédonique dans le groupe en sevrage d'amphétamine et dans le groupe contrôle. Il y a donc une atténuation de l'effet de récompense. Pour une faible dose (2mg/kg), l'augmentation du seuil hédonique est plus faible que pour une forte dose de quetiapine et elle ne survient que dans le groupe contrôle. Le seuil hédonique des rats en sevrage n'augmente pas. Ces résultats montrent qu'à dose clinique efficace (c'est-à-dire la dose administrée aux patients schizophrènes, avec un blocage d'environ 50% des récepteurs D2 striaux), la quetiapine accentue l'anhédonie. A faible dose, cet effet s'inverse.

Les variations d'effets sur le seuil hédonique lors d'un sevrage en amphétamine pourrait être lié à une intervention de la quetiapine sur un système de neurotransmetteur autre que celui de la dopamine : la sérotonine. En effet, la consommation abusive d'amphétamine modifie la transmission sérotoninergique. Une administration répétée d'amphétamine conduit à une augmentation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A pré-synaptiques au niveau du raphé dorsal de rats. De plus, l'analyse post-mortem des cerveaux de rats ayant subi un sevrage en amphétamines a révélé une diminution de la concentration de dopamine, ainsi qu'une diminution en sérotonine. La quetiapine de son côté présente une activité d'agoniste partiel sur les récepteurs 5-HT1A via l'un de ses principaux métabolites, la N-desalkylquetiapine. Ce métabolite exercerait un effet d'agoniste 5-HT1A bi-phasique : à faible dose, son action sur les récepteurs pré-synaptiques conduirait à une diminution du seuil hédonique ; à forte dose, il présenterait une action post-synaptique, responsable d'une augmentation du seuil.

Ainsi, une faible dose de quetiapine semble contribuer à une diminution des symptômes émotionnels négatifs du sevrage de part ses effets sédatifs et anxiolytiques (propriétés sérotoninergiques).

La quetiapine a montré un intérêt dans le traitement de l'anxiété chez des patients non psychotiques souffrant de troubles addictifs (alcool, cocaïne, amphétamines)(117). L'administration sur trois mois d'une dose journalière moyenne de 153 mg (50 à 300 mg/J) a permis de diminuer l'anxiété, les problèmes d'insomnie et les symptômes obsessionnels. Ces patients étaient conjointement traités par antidépresseur ou anxiolytique (ISRS, buspirone, gabapentine, ...). La quetiapine était plutôt bien tolérée: les propriétés faiblement D2 de la quetiapine sur les récepteurs dopaminergiques du système limbique et ses propriétés H1 sur les récepteurs à l'histamine sont probablement à l'origine de ces résultats cliniques.

La prescription de quetiapine semble présenter un intérêt dans la prévention de la rechute chez les

patients souffrant d'addiction.

- **Les agonistes partiels D2**

L'intérêt majeur des agonistes partiels tels que l'aripiprazole ou le terguride serait leur capacité à agir comme des antagonistes sur des états hyperdopaminergiques et comme des agonistes sur des états hypodopaminergiques, tout en contournant l'effet paradoxal des agonistes et des antagonistes purs. Ce mécanisme permettrait de stabiliser la voie de neurotransmission dopaminergique mésocorticolimbique.

### **ARIPIPRAZOLE**

L'aripiprazole appartient aussi à la famille des antipsychotiques atypiques.(5) Il est caractérisé par une activité d'agoniste partiel sur les récepteurs dopaminergiques D2/D3 et présente peu d'effets secondaires. Cette molécule a une activité sérotoninergique. Il s'agit d'un agoniste partiel sur les récepteurs 5HT1A et d'un antagoniste sur les récepteurs 5HT2A. Cependant, sa principale activité relèverait essentiellement de ses propriétés dopaminergiques.

L'aripiprazole a montré une efficacité dans le traitement de la rechute en phase aiguë dans l'addiction à la cocaïne chez l'animal. Son administration répétée en traitement prophylactique semble également efficace dans la prévention de la rechute chez des rats rendus abstinents et après présentation de stimuli associés à la consommation(117). Une précédente étude avait déjà montré les facultés de l'aripiprazole à atténuer les comportements de recherche de consommation de cocaïne, deux semaines après une abstinence forcée. Aucune tolérance aux effets de l'aripiprazole ne semble s'installer après une administration répétée du produit.

L'aripiprazole a également montré des résultats thérapeutiques prometteurs sur la sévérité de la dépendance à l'alcool, malgré un effet insuffisant sur le taux d'abstinence.

### **TERGURIDE**

Le terguride est un agoniste partiel D2. Il a une puissante activité antisérotoninergique ; il agit comme un puissant antagoniste sur les récepteurs 5-HT2B et 5-HT2A. Cette molécule n'est pas encore commercialisée en France. Mais elle est à l'étude, notamment dans le domaine des addictions.

Ainsi, les neuroleptiques atypiques semblent avoir un effet thérapeutique bénéfique lors de la période de sevrage en substances psychoactives. Ces médicaments semblent améliorer les symptômes affectifs négatifs (anhédonie, anxiété, irritabilité) qui entretiennent les addictions et favorisent la rechute. Leur effet antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 à la sérotonine permettrait de corriger les dysfonctionnements du système de la récompense, avec une amélioration de l'hypodopaminergie striatale et probablement pré-frontale. Un traitement prophylactique par ces neuroleptiques pourrait être une piste à envisager avant l'instauration d'un sevrage. Leurs propriétés anticholinergiques et anti-adrénergiques limiteraient les symptômes végétatifs du sevrage, de mêmes que les effets sédatifs via les récepteurs histaminergiques H1 diminueraient l'anxiété et les insomnies.

Les résultats obtenus avec cette classe de médicaments sont cependant mitigés selon le type d'addiction. Les neuroleptiques atypiques semblent indiqués plus particulièrement dans l'alcoolisme où les altérations fonctionnelles du système de neurotransmission sérotoninergique semblent plus marquées. En effet, l'alcoolisme a été suggéré comme un moyen de compenser la diminution des fonctions sérotoninergiques survenant chez certaines personnes. Les niveaux de sérotonine sont réduits lors de la période de sevrage (alcool, opiacés, psychostimulants, nicotine).

Plusieurs Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) ont été testés dans les addictions. En inhibant la recapture de la 5-HT, ces médicaments augmentent les niveaux de sérotonine, ce qui pourrait restaurer l'hypofonctionnement caractéristique du sevrage. Cependant, les résultats sont variables : paroxétine, sertraline, venlafaxine et fluoxétine ont tous montré un faible voire pas d'effet sur la consommation de substance et le craving. Leur capacité à réduire la consommation d'alcool est controversée. Une méta-analyse évaluant l'utilisation d'antidépresseurs dans la dépendance à l'alcool (dont des IRS) a conclu à leur inefficacité à réduire la consommation d'alcool chez des sujets dépendants sans co-morbidité dépressive. Une exception porte sur l'ondansetron, un antagoniste 5-HT<sub>3</sub>. Son emploi dans une étude clinique expérimentale portant chez des sujets non-dépendants a montré une moindre préférence à l'alcool chez ces patients. Cet effet semble induit par l'inhibition de la potentialisation par l'alcool des récepteurs 5HT<sub>3</sub>, qui interagissent avec les courants ioniques des neurones dopaminergiques de l'ATV.

Il apparaît donc qu'il ne suffit pas d'augmenter le taux cérébral de sérotonine pour obtenir des résultats thérapeutiques bénéfiques. C'est la restauration et la potentialisation des effets de la transmission sérotoninergique sur les voies de transmission dopaminergique qui seraient à l'origine de l'activité thérapeutique des neuroleptiques atypiques. L'activation du système sérotoninergique implique principalement les récepteurs 5-HT<sub>2A/C</sub> et 5-HT<sub>3</sub>.

Dans l'addiction aux psychostimulants, seules les propriétés d'agoniste partiel sérotoninergique 5HT<sub>1A</sub> et faiblement dopaminergique de la quetiapine semblent efficaces sur la prise en charge thérapeutique des symptômes du sevrage. La quetiapine est particulièrement indiquée dans le traitement de l'anhédonie, fréquemment rencontrée dans l'addiction aux psychostimulants.

Le recours aux neuroleptiques atypiques pourrait concerner l'ensemble des patients dépendants ou seulement les patients présentant des troubles thymiques associés. Un test des fonctions dopaminergiques et sérotoninergiques pourrait permettre d'orienter le traitement chez les patients souffrant d'addiction. Chaque addiction est caractérisée par des déficits neurobiologiques propres sur les systèmes de neurotransmetteurs.

D'autre part, des considérations d'ordre pharmacocinétique semblent également influencer les effets thérapeutiques des neuroleptiques. Une grande importance est accordée aux caractéristiques pharmacocinétiques de la liaison du neuroleptique aux récepteurs dopaminergiques. Les molécules dont l'affinité pour les récepteurs D<sub>2</sub> est modeste ou les substances ayant une bonne affinité mais dont l'élimination est rapide pourraient présenter une bonne efficacité antipsychotique, au prix d'une meilleure tolérance, en particulier neurologique. En effet, les neuroleptiques atypiques se caractérisent par une dissociation rapide du récepteur. Ils n'entraînent pas de blocage prolongé et important de ces récepteurs, à l'instar de ce qui est observé avec les neuroleptiques classiques dont l'affinité est plus élevée et la constante de dissociation plus lente au niveau des récepteurs dopaminergiques centraux. (Tableau 8)

Les études *in vivo* du taux d'occupation des récepteurs de type D<sub>2</sub> ont montré que la majorité des neuroleptiques classiques induisait un taux d'occupation des récepteurs de type D<sub>2</sub> striataux de 65 à 80 %. Ce taux est directement corrélé au taux plasmatique du neuroleptique mais il ne reflète pas nécessairement l'efficacité clinique du produit. Certains auteurs ont proposé d'utiliser de façon plus large les concentrations plasmatiques comme le reflet des taux d'occupation des récepteurs. Ceci permettrait de disposer de marqueurs objectifs pour déterminer les modalités d'utilisation des neuroleptiques qui se basent actuellement sur le jugement clinique uniquement.

Cependant pour des taux comparables d'occupation des récepteurs D<sub>2</sub>, les effets thérapeutiques

pourraient varier selon le sexe et le *niveau d'activité dopaminergique*.

De nombreuses études ont montré que les sujets dépendants à une large variété de drogues (cocaïne, héroïne, alcool, amphétamines) présentaient une réduction significative de la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum. Cette diminution peut même persister des mois après une désintoxication prolongée.

Les études qui évaluent la disponibilité des récepteurs D2 avec le raclopride sont simplement des études reflétant les récepteurs D2 (RD2) vacants. Cette diminution peut donc aussi bien refléter une diminution des niveaux de récepteurs ou une augmentation de la libération de dopamine. Les deux contribuent à la diminution de la sensibilité aux renforceurs naturels chez les sujets dépendants. Les augmentations striatales de dopamine induites par des injections intra-veineuses de méthylphénidate (évaluées par raclopride) chez des consommateurs de cocaïne et d'alcool sont 50% plus faibles que celles des sujets contrôles. Les augmentations de dopamine induites par ces tests dépendent de la capacité de libération de dopamine par les neurones. Il est alors raisonnable de penser que cette différence d'augmentation selon les deux populations de patients reflète probablement une diminution de l'activité des cellules dopaminergiques chez les sujets dépendants.

**Tableau 8 : Taux d'occupation des récepteurs D2 par les neuroleptiques (Moulin, Coquerel ; 2009)**

	Posologie quotidienne (mg)	Taux d'occupation des récepteurs D2 aux doses utilisées (%)
<b><i>Clozapine</i></b>	125-600	20-67
<b><i>Olanzapine</i></b>	01/05/20	60-80
<b><i>Quetiapine</i></b>	50-80	<30 (à 12h) 45-60 (à 2h)
<b><i>Risperidone</i></b>	03/06/12	60-80

La non-augmentation des RD2 au cours de l'abstinence chez certains toxicomanes (notamment cocaïnomanes et alcooliques) pourrait être liée à un manque de réponse aux renforceurs naturels, ou encore représenterait une forme d'anhédonie. En tout cas, ce comportement de l'organisme serait prédictif de l'insensibilité du sujet à l'abstinence et donc à un manque de réponse aux moyens thérapeutiques mis en place. D'autres facteurs pourraient intervenir. Une étude chez l'homme a montré que la récupération des RD2 serait influencée par la durée de la consommation, et moins par la dose administrée.

Ainsi, le tonus des cellules du système dopaminergique, c'est-à-dire les capacités de libération de dopamine par une stimulation des récepteurs, pourrait être prédictif de l'efficacité clinique des neuroleptiques atypiques dans l'addiction. Une évaluation du « statut dopaminergique » du patient serait la première étape vers la personnalisation du traitement à un patient donné.

Il apparaît donc que l'utilisation des antipsychotiques atypiques dans les addictions semble prometteuse. Leurs mécanismes d'action sur le système de la récompense, mais aussi dans les systèmes impliqués dans la régulation des affects, restent à préciser afin de comprendre plus exactement leurs rôles sur les symptômes de la dépendance et des comorbidités associées



(dépression, anxiété, craving), et de définir leur place dans la prise en charge thérapeutique des patients. Leur emploi pourrait se restreindre aux patients souffrant de troubles psychotiques associés.

Des questions concernant leurs effets à long terme restent en suspens : les effets sur le système de la récompense sont-ils maintenus lors d'administrations répétées ou s'installe-t-il une tolérance ? Peuvent-ils produire des effets thérapeutiques seuls ou une association à un antidépresseur ou thymorégulateur est-elle préférable ?

Le niveau de preuve de ces médicaments reste insuffisant et leur utilisation présente des risques non négligeables. Des antagonistes plus ciblés sur un sous-type de récepteur dopaminergique, D1 ou D3, pourraient s'avérer plus efficaces et mieux tolérés.

- **Les antagonistes D1/D3 et agonistes partiels dopaminergiques D3 (118)**

- Les antagonistes D1

L'auto-administration de cocaïne chez le rat est très dépendante de la stimulation du récepteur D1 (RD1). Les antagonistes du RD1 bloquent une grande partie des effets de la cocaïne, notamment l'hyperactivité locomotrice, les effets subjectifs mesurés par des protocoles de discrimination et les effets récompensants mesurés par des protocoles d'auto-administration. Aucun composé avec une activité d'antagoniste D1 n'a pour l'instant été repéré comme traitement potentiel dans l'addiction chez l'homme.

- Les agonistes partiels des récepteurs D3 (RD3)

Des agonistes partiels pourraient avoir un effet significatif sur les circuits de la récompense régulés par la dopamine, en normalisant la transmission synaptique dopaminergique mais sans posséder les effets renforçants des agonistes pleins. Le BP 897 apparaît comme le premier agoniste partiel et sélectif du RD3.

Une étude employant un protocole de renforcement continu chez le rat a montré que le BP 897 ne possédait pas de propriétés renforçantes intrinsèques. Il semble par contre capable de diminuer l'influence des facteurs environnementaux sur le comportement de recherche de drogue.

Cette capacité de modifier un comportement de recherche de drogue en l'absence de propriétés renforçantes intrinsèques montre que les mécanismes neurobiologiques à l'origine du comportement de recherche induit par la drogue ou par les facteurs environnementaux sont dissociables pharmacologiquement.

Le profil d'agoniste partiel pourrait donner au BP 897 un « effet tampon » lui permettant de s'opposer comme un antagoniste aux modifications neuronales initiées par les augmentations conditionnelles de libération de dopamine et de maintenir comme un agoniste, un niveau modéré de stimulation du RD3. Ce composé pourrait donc diminuer la vulnérabilité aux rechutes tout en présentant un faible risque d'induction de pharmacodépendance.

L'agoniste partiel BP897 inhiberait l'auto-administration de cocaïne et d'amphétamine, le conditionnement de préférence de place (CPP)<sup>4</sup> de la cocaïne et la réinstallation de la consommation dans des études chez le rat et le singe. Il a également été testé dans l'addiction à la nicotine

---

<sup>4</sup>La procédure de conditionnement ou de préférence de place (CPP) permet d'évaluer les effets appétitifs des drogues. Dans ce type d'expériences, une phase de conditionnement permettra d'associer les effets de la drogue à un environnement particulier. La ré-exposition à cet environnement permettra d'évaluer l'intensité du souvenir et de la valeur hédonique que les effets d'une substance laisse à l'animal.

Deux autres agonistes partiels ont montré des effets : CJB090 réduirait l'auto-administration de cocaïne ; RGH237 inhiberait le CPP de la cocaïne chez le rat.

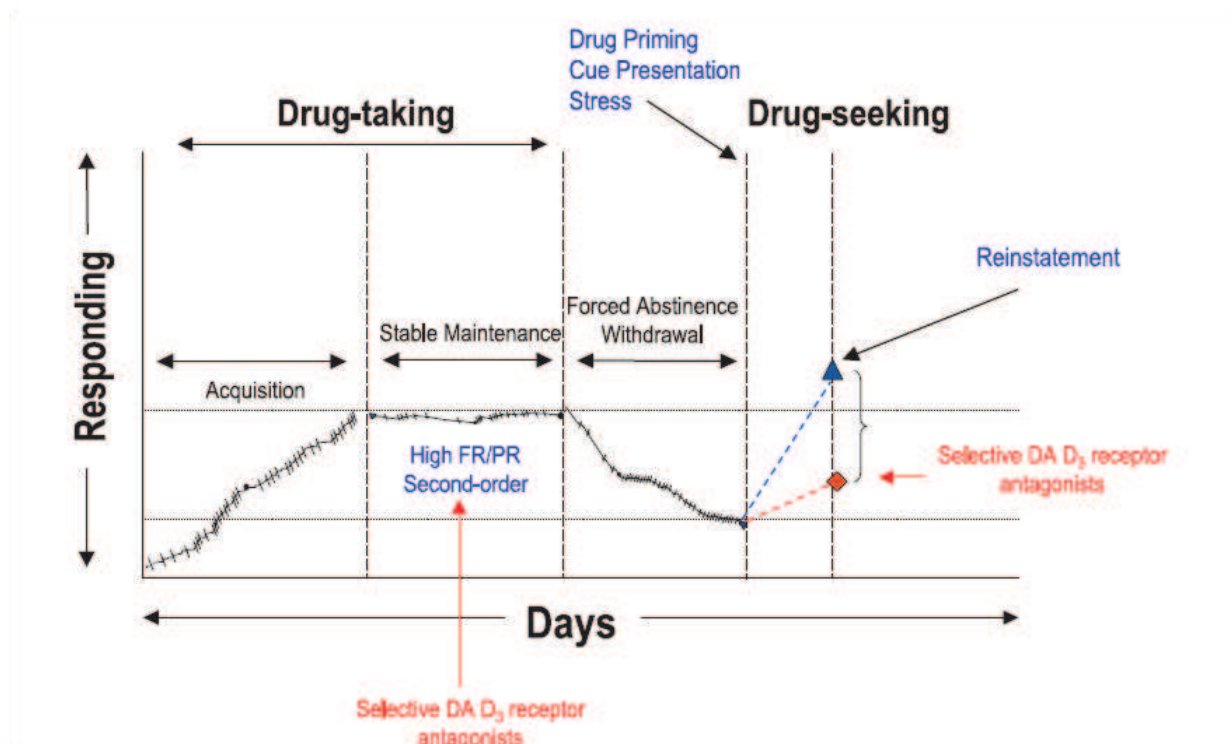
#### - Les antagonistes D3

L'efficacité des antagonistes du RD3 paraît liée à la localisation de ces récepteurs à la jonction de trois voies de transmission principales : (119)

- 1) la voie de ré-installation des comportements de recherche induits par le stress au niveau de l'écorce du noyau accumbens ;
- 2) la voie des indices associés aux stimuli récompensants pouvant déclencher la recherche de drogue au niveau de l'amygdale basolatérale ;
- 3) la voie de la mémoire de travail et des processus attentionnels siégeant dans le cortex préfrontal médian.

Le SB-277011A est le composé le plus étudié. Il s'agit d'un antagoniste puissant et très sélectif des RD3. Ses effets ont été mis en évidence dans des modèles animaux d'addiction aux drogues. Ces composés ne semblent pas affecter les effets renforçants primaires des drogues d'abus. Ils agiraient plutôt sur la régulation de la motivation à s'auto-administrer une drogue. De plus, cet antagoniste perturberait significativement la capacité de réponse aux stimuli associés à une drogue. Ces stimuli, qu'il s'agisse de la drogue elle-même, d'un indice environnemental associé à la consommation ou d'un stress, ont un rôle capital dans la ré-installation des comportements de recherche de drogue. (Figure 16) Les antagonistes D3 limiteraient donc la rechute. Ces effets semblent spécifiques des drogues d'abus et n'induisent donc pas d'état général d'anhédonie et d'indifférence aux renforçateurs naturels (nourriture). Aucune perturbation de la motricité, de l'humeur ou de la mémoire n'a pu être constatée suite au traitement par cet antagoniste. Ce dernier ne semble pas présenter de possibilité d'abus.

**Figure 16 : Paradigme d'auto-administration de drogue (Heidbreder et al. ; 2010)**



Les antagonistes D3 réduiraient les effets récompensants de la cocaïne et des amphétamines : impact sur le CPP, l'auto-administration et la réinstallation de la consommation, quelle soit liée à un stimulus conditionné, au stress ou à la présentation de la drogue.

Des antagonistes D3 sont également à l'étude dans le traitement de la dépendance à la nicotine. Le SB 277011A présente des effets sur l'inhibition de la récompense de la nicotine (mesurée par CPP, auto-administration, stimulation cérébrale et selon l'activité locomotrice), ainsi que sur le craving et la consommation de tabac.

Plusieurs études pré-cliniques suggèrent le rôle potentiel des récepteurs D3 sur le craving et la rechute alcoolique. Une régulation positive des récepteurs D3 a été identifiée dans le striatum de rats présentant une consommation chronique d'alcool. L'emploi d'antagonistes D3 a conduit à une diminution de l'auto-administration d'alcool et également à la diminution de la réinstallation de la consommation de drogue.

Jusqu'à maintenant, il n'y avait pratiquement pas d'études qui portaient sur le récepteur D3 de la dopamine. Aujourd'hui, ils constituent une cible privilégiée dans le traitement de la dépendance aux psychostimulants.

#### IV.2.3 Les autres pharmacothérapies dopaminergiques

Les traitements augmentant le niveau de dopamine cérébrale ont tout d'abord été recherchés pour leur utilisation potentielle comme traitement de maintien dans les addictions aux psychostimulants. La cocaïne et les amphétamines inhibent la recapture de la dopamine au niveau du striatum ventral par action sur les transporteurs dopaminergiques localisés sur les terminaisons pré-synaptiques. Elles augmentent ainsi le niveau de dopamine dans le fente synaptique et renforcent alors l'activité dopaminergique post-synaptique. Ces traitements dopaminergiques pourraient permettre de corriger l'hypofonctionnement dopaminergique observé au cours du sevrage ou suite à une utilisation chronique de ces substances psychoactives. Ces traitements pourraient également permettre de lutter contre le craving. Plusieurs études se sont intéressées à leurs effets dans l'addiction au tabac.

- **Les médicaments dopaminergiques non-sélectifs**

Cette catégorie de traitement vise à véhiculer directement de la dopamine au niveau cérébral ou bien à limiter sa dégradation par les systèmes enzymatiques cérébraux :

- la Levodopa/carbidopa n'a pas montré d'effet sur l'utilisation de drogue, le craving ou l'humeur.

- l'Amantadine n'a pas non plus montré d'effets significatifs. Son mécanisme d'action n'est pas tout à fait connu : elle agirait en provoquant la libération de dopamine au niveau du striatum ; elle réduirait également la recapture de la dopamine.

- La sélégiline (IMAO-B irréversible) et le moclobémide (IMAO-A réversible) inhibent le catabolisme de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine par les Monoamines Oxydases. Cette inhibition se traduit par une augmentation de la concentration des médiateurs monoaminergiques cérébraux. Des études préliminaires ont montré une diminution du craving et une

amélioration de l'abstinence dans l'addiction au tabac. Ces résultats n'ont pas été confirmés. L'utilisation de la sélégiline a échoué à démontrer un intérêt thérapeutique dans le sevrage au tabac (120). Malgré des études pré-cliniques prometteuses chez le rat, elle n'a pas non plus montré d'effet sur la consommation de cocaïne. Son utilisation dans la dépendance aux amphétamines est à l'étude.

- Un homologue de la cocaïne, le cocaéthylène, a été testé comme un potentiel traitement de maintien.(121) Il pourrait mimer les effets subjectifs et cardiovasculaires de la cocaïne. Néanmoins, il apparaît moins puissant et plus long à éliminer. Une étude récente en double aveugle (versus placebo) a montré que le cocaéthylène pouvait diminuer les effets comportementaux de la cocaïne. Il faut cependant noter le risque potentiel d'abus de ce médicament et sa dangerosité cardiaque et neurologique.

- **Les inhibiteurs de la recapture de la dopamine et autres monoamines.**

- La nortriptyline est un antidépresseur tricyclique inhibant la recapture de la dopamine (effet modeste), de la noradrénaline et de la sérotonine. Elle réduirait les effets du sevrage tabagique et du craving en augmentant les taux de dopamine et de sérotonine.(122) La nortriptyline aurait aussi probablement une action antagoniste sur les récepteurs nicotiques, responsable de l'inhibition des effets récompensant de la nicotine. Une méta-analyse récente appuie son utilisation dans le traitement de la dépendance à la nicotine. Bien que ces traitements semblent efficaces dans les 6 à 12 mois, le taux d'abstinence à long terme (supérieur à 1 an) est faible.

- Le bupropion (Zyban®) est apparu comme une alternative efficace au traitement substitutif nicotinique (TSN) dans le sevrage tabagique.(123) Il aurait une efficacité légèrement supérieure au TSN. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale de la noradrénaline et de la dopamine, ainsi que d'un antagoniste des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (alpha7- nACh). L'augmentation de la dopamine et de la noradrénaline contribuerait à la réduction du craving et des symptômes de sevrage, pendant que l'antagonisme sur les récepteurs nACh inhiberait la capacité de la nicotine à induire ses effets récompensant. Le bupropion n'a pas montré de résultats satisfaisants sur l'addiction à la cocaïne. Plusieurs études sont en cours. Son utilisation nécessite une surveillance adaptée des patients, en raison de la survenue possible de troubles psychiatriques (dépression, idée suicidaire).

- la vanorexine (GBR 12909) est un inhibiteur de la recapture de la dopamine. Elle agit, comme la cocaïne, en inhibant le transporteur de la dopamine. L'affinité pour les transporteurs est 500 fois plus grande que pour la cocaïne et le blocage des transporteurs est prolongé. Ce mécanisme entraîne une diminution des effets euphorisants de la cocaïne. La vanorexine a montré des résultats satisfaisants sur la réduction de l'auto-administration de cocaïne chez le singe. A partir de cette constatation, des essais cliniques en phase I ont été lancés puis interrompus à cause de la survenue d'effets indésirables cardiaques chez certains sujets. Un analogue de ce composant, n'induisant pas ce problème, est recherché.

- la dextroamphétamine est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Elle agit sur les transporteurs de ces neurotransmetteurs. La dextroamphétamine a des effets intéressants sur le craving et sur la consommation de cocaïne et d'amphétamines chez des patients dépendants.(124) Ce médicament a un risque important d'abus. Il peut également être à l'origine d'effets indésirables graves. Ce composé a été commercialisé au Canada sous le nom Adderall XR®.

Il se présente sous la forme d'un mélange racémique des isomères dextroamphétamine et lévoamphétamine dans une proportion respective de 3:1. Les autorités de santé canadiennes ont suspendu l'autorisation de commercialiser le produit en raison de la survenue d'effets indésirables graves : cas de morts subites, de décès reliés à des troubles cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux chez des enfants et des adultes qui prenaient les doses habituelles recommandées d'ADDERALL® dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

- Le méthylphénidate (MP) est un stimulant du système nerveux central dérivé des amphétamines. Il est actuellement prescrit pour le traitement des troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, ainsi que dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie, en cas d'inefficacité du modafinil.(5) Il inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, par action bloquante sur les transporteurs, et possède une activité IMAO.

Depuis quelques années, le méthylphénidate est au cœur des recherches sur les addictions. Des analyses pharmacologiques et une série d'études en imagerie cérébrale sur les effets neuronaux du méthylphénidate ont permis d'identifier certaines caractéristiques du produit à l'origine de son potentiel d'abus.(63) Une meilleure compréhension des effets centraux du méthylphénidate pourrait aboutir à une utilisation thérapeutique contrôlée de ce médicament, aussi bien à titre d'outil diagnostique des dysfonctions du système dopaminergique dans l'addiction, qu'en tant que traitement de la dépendance à certaines substances psychoactives.

Le mécanisme d'action du méthylphénidate est similaire à celui de la cocaïne et résulte en une augmentation rapide des niveaux de dopamine dans les régions corticales et sous-corticales, en particulier dans le noyau accumbens. Ces augmentations sont étroitement liées aux effets renforçants du produit (euphorie, high).(61)

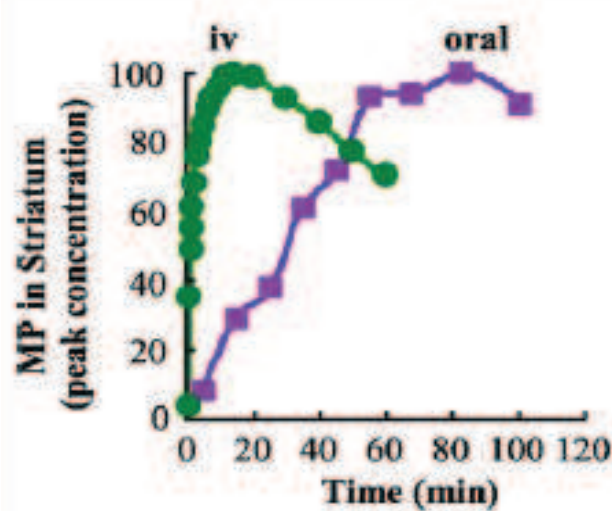
*Volkow et al.* avaient émis l'hypothèse que le MP était un stimulant plus faible que la cocaïne, qui n'était pas capable de produire les effets de blocage des DAT nécessaires à l'induction des effets renforçants similaires à ceux de la cocaïne.(125) Étonnamment, la dose IV de MP attendue pour un blocage de 50% des DAT était deux fois moins importante que la dose IV de cocaïne testée (0,13 mg/kg vs 0,075 mg/kg). Pour les deux drogues, la concentration cérébrale maximale survient très rapidement : 4-6 min pour la cocaïne et 8-10 min pour le MP. Une dose IV de MP (0,1 mg/kg) induisant un blocage des DAT de plus de 60% produit un effet renforçant (high). Le MP a donc bel et bien un potentiel d'abus non négligeable.

Néanmoins, les effets du MP ne suivent pas le même déroulement temporel que la cocaïne en raison de ses propriétés pharmacocinétiques différentes. La demi-vie de la cocaïne au niveau cérébral (10 min) est bien plus courte que celle du MP (90 min). La durée de blocage des DAT est bien plus longue avec le MP qu'avec la cocaïne, avec persistance de concentrations élevées de dopamine et induction d'une tolérance aiguë sous méthylphénidate : la dose de MP responsable d'un blocage maximal des DAT n'apparaît plus associée à la sensation de high.

Une autre hypothèse, soulevée dans de nombreuses études, concernait la possible inefficacité d'une prise orale de MP sur le blocage des DAT et donc de ses faibles propriétés de psychostimulant. Une prise orale de MP peut tout à fait atteindre la même concentration plasmatique qu'une prise IV de MP et induire le blocage seuil de 60% des DAT. Cette dose se situe entre 20 à 40 mg de MP, soit 0,5 mg/kg (dose bien plus importante que par la voie IV). Mais, bien que cette dose orale puisse dépasser le seuil présumé, les effets renforçants surviennent rarement, probablement à cause de la tolérance qui émerge lors de la lente progression des concentrations de la prise orale de MP qui mitige les effets renforçants. L'effet de « seuil » n'est donc pas suffisant à l'obtention des effets renforçants. La vitesse d'inhibition des DAT et le taux de dopamine accumulés sont également déterminants.

Une administration IV de MP produit une augmentation forte et rapide de la concentration plasmatique du MP qui semble saturer les DAT. Elle conduit à des augmentations importantes de la dopamine synaptique et extra-synaptique, mimant les effets phasiques (courts et importants) du firing des cellules dopaminergiques. L'augmentation retardée de la concentration de MP plasmatique avec une prise per os conduit à une augmentation lente de la dopamine synaptique (Figure 17). Ce profil de libération correspond à la libération tonique du firing dopaminergique (taux de libération de base ou taux d'adaptation aux dérégulations du système). Ce firing est responsable d'augmentations dopaminergiques plus stables que celles obtenues par l'administration IV et limite les effets du MP. Les formes orales à libération retardée ont des caractéristiques cinétiques qui diminuent encore le risque d'abus, pour autant qu'elles soient bien prises par voie orale.

**Figure 17 :** *Propriétés pharmacocinétiques du Méthylphénidate au niveau cérébral (Volkow)*



Les mesures pharmacocinétiques effectuées au niveau cérébral révèlent que le temps nécessaire à l'obtention de la concentration maximale de MP pour une dose IV ou orale n'est pas le même :  $T_{max} = 10$  min en IV et  $T_{max} = 90$  min per os ; mais leur demi-vie d'élimination sont à peu près les mêmes : 1,5 – 2h.

D'autre part, le MP semble amplifier spontanément la libération dopamine. Dans une étude en PET sur l'appétit de sujets sains, Volkow *et al* ont montré que la présentation d'une nourriture préférée induisait des augmentations de la dopamine et que le MP augmentait cette réponse neuronale. Dans une étude sur les effets du MP lors de l'exécution de tâches neutres ou activatrices au niveau cognitif, ils ont montré que les effets du MP oral étaient meilleurs dans la tâche activatrice (problème de mathématique) que dans la tâche neutre (visualisation passive d'images). Dans une autre étude, les effets induits par le MP sur les augmentations de DA étaient 50% plus importants lorsque l'administration de MP était attendue que non-attendue. Ces résultats suggèrent que l'amplification induite par le MP sur la libération de dopamine pourrait avoir un effet cognitif dû à l'augmentation de signaux spécifiques d'une tâche, tout comme des effets motivationnels, dus à l'augmentation de la salience des stimuli qui améliorent l'intérêt qu'ils suscitent.

Les déficits des circuits striato-thalamo-préfrontaux modulés par la dopamine contribuent à la dégradation des comportements de motivation et de self-contrôle (impulsivité) chez les sujets souffrant d'addiction à la cocaïne. Le méthylphénidate a été utilisé avec succès chez les sujets souffrant de TDHA et d'autres psychopathologies préfrontales dans l'amélioration du contrôle

inhibiteur et de l'attribution de la salience.

Le MP semble capable d'améliorer l'activité des régions cérébrales impliquées dans la modulation des fonctions exécutives. Une étude en IRM fonctionnelle a comparé les réactions de sujets cocaïnomanes et des sujets contrôles lors de l'exécution d'une tâche cognitive avec rémunération suite à une administration de MP (PO).(126) Les examens préliminaires ont révélé que les cocaïnomanes présentaient une hypoactivation du cortex cingulaire antérieur comparés aux sujets contrôles. Les résultats de l'IRM fonctionnelle ont montré qu'une dose orale de MP améliore la réponse du cortex cingulaire antérieur, ainsi que la performance dans l'exécution de la tâche chez les sujets dépendants à la cocaïne. Ce qui est en accord avec les bénéfices cognitifs constatés dans d'autres psychopathologies. Les sujets étaient également moins impulsifs. Bien que les essais cliniques n'ont pas montré une efficacité du MP sur la diminution de la consommation de cocaïne, ces résultats suggèrent que le MP pourrait avoir des bénéfices thérapeutiques sur les troubles du comportement liés aux addictions (tel que le contrôle de l'impulsivité), en combinaison à des interventions cognitives et comportementales spécifiques .

Ainsi, malgré son potentiel d'abus, le méthylphénidate administré par voie orale pourrait présenter des propriétés thérapeutiques intéressantes dans les addictions. Son utilisation a été étudiée dans l'addiction aux psychostimulants et à la nicotine. Le méthylphénidate permettrait de diminuer la consommation d'amphétamines. Le MP pourrait peut-être avoir une utilisation thérapeutique dans le sevrage tabagique. Enfin, il pourrait contribuer à améliorer les troubles du comportement fréquemment rencontrés chez les sujets dépendants.

- **Les « relargueurs » de monoamines non-amphétaminiques**

Ces composés sont en développement afin de contourner le problème d'abus potentiels associés aux composés dérivés d'amphétamines.

- Des essais ont été menés avec la Réserpine (déplétion des bioamines centrales, dont la dopamine). Les résultats sur la cocaïne sont décevants. Des tests sur les amphétamines sont en cours.

- Le PAL-287, un « relargueur » 5-HT/DA non-amphétaminique semble efficace dans la réduction de la consommation de cocaïne, sans stimulation de la locomotion ou du renforcement. D'autres études devront confirmer son potentiel thérapeutique. L'intérêt de ce type de composé serait sa capacité à améliorer la libération de dopamine et de sérotonine. La sérotonine inhibe les effets stimulants et renforçants induits par les augmentations de dopamine. Un agent augmentant les deux niveaux de neurotransmetteurs devrait donc être capable de corriger les hypofonctionnements dopaminergique et sérotoninergique associés au sevrage ou à l'utilisation chronique de psychostimulants, tout en inhibant l'effet récompensant consécutif à l'augmentation de dopamine.

Ainsi, les pharmacothérapies dopaminergiques constituent une catégorie intéressante de composés pouvant être développés dans le domaine des addictions. Leur intérêt principal concerne la régulation de l'hypodopaminergie du sevrage. Le risque de ces produits est de surpasser ce déficit en dopamine et de basculer en hyperdopaminergie, avec la survenue d'effets indésirables notamment psychiatriques. Il serait donc intéressant de pouvoir moduler l'administration de ces traitements dopaminergiques en fonction du niveau de « récupération » de la transmission dopaminergique. Les composés présentant le plus gros potentiel thérapeutique sont les antagonistes et agonistes partiels D3. Ils pourraient limiter la rechute en agissant sur les

comportements de recherche de drogue.

Les antagonistes D2/5HT ont également un potentiel thérapeutique bénéfique lors du sevrage, notamment à l'alcool. Ils améliorent les symptômes affectifs et végétatifs secondaires au sevrage. Leur emploi est également évoqué dans le traitement des troubles co-occurents (troubles bipolaires). Quant aux agonistes D2, leur emploi est délicat. Ils pourraient être utilisés précocement dans la phase de sevrage, pour compenser l'hypoactivité dopaminergique.

D'autres composés intéressants dans le traitement des addictions sont les inhibiteurs de la recapture de la dopamine. Le méthylphénidate, la vanoxérine ou la dextroamphétamine auraient notamment des implications cliniques dans l'addiction aux psychostimulants mais leur profil d'effets secondaires et leur potentiel d'abus limitent leur utilisation thérapeutique. La recherche s'applique à conceptualiser des agents ayant une forte affinité pour le transporteur de la dopamine, possédant une action lente et prolongée afin de réduire le potentiel d'abus et optimisant le temps entre chaque prise pour un traitement efficace. D'autre part, les agents qui présentent une action sur le système noradrénergique semblent aussi à l'origine d'effets secondaires parfois graves, ce qui limite leur développement. Dans l'addiction à la nicotine, les produits agissant conjointement sur les récepteurs dopaminergiques et cholinergiques semblent les plus efficaces dans le traitement du sevrage tabagique.

### **IV.3 Futures directions dans l'identification et le développement de traitements pour les addictions**

De nombreuses études sont dédiées au développement de nouveaux traitements des addictions. Cependant, malgré ces efforts, plusieurs types d'addiction n'ont toujours pas de possibilités thérapeutiques. Et pour celles en ayant, de nombreux patients souffrant d'addiction sont inefficacement traités par ces médicaments. Ces limitations viennent notamment de la méconnaissance persistante de certains aspects comportementaux, moléculaires et cellulaires des processus de l'addiction. Ceci souligne l'importance d'identifier et de développer de nouvelles approches du traitement pharmacologique des addictions.

Bien que beaucoup de traitements aient montré des résultats prometteurs en pré-clinique, ils n'ont pu être adapté à l'humain. Ceci est particulièrement le cas de l'addiction aux psychostimulants. Plus de 70 composés ont été testés dans des essais cliniques et seulement quelques uns ont montré des issues favorables pour diminuer le craving et promouvoir l'abstinence. Ceci soulève la question de la pertinence et de la validité des modèles de rongeurs, de primates et « humains » de laboratoire, comme une représentation suffisante de ce trouble.

Jusqu'à récemment, de nombreux chercheurs avaient assimilé l'utilisation de drogue chez l'animal à celle de l'homme. Néanmoins seuls les animaux satisfaisant d'autres critères tels que l'escalade de la prise de drogue et la rechute suivant l'abstinence sont les modèles les plus représentatifs de la condition humaine. D'autre part, de nombreuses études utilisent des programmes d'administration aiguë plutôt que chronique des traitements potentiels, rendant impossible l'identification d'une tolérance ou la possibilité de développement d'adaptations qui pourraient être nécessaires à l'efficacité du traitement. De la même façon, les études expérimentales animales utilisent des paradigmes d'utilisation unique de drogue, administrée à un moment donné, et échouent donc à modéliser l'abus chaotique, incontrôlable et souvent poly-drogué associé à l'addiction. La majorité des études ont seulement investigué l'impact des traitements sur les effets subjectifs des drogues ou sur le craving, contrairement aux modèles animaux d'auto-



administration. Alors qu'il est raisonnable de penser que les effets subjectifs d'une drogue contribuent à sa responsabilité dans l'abus et que les médicaments qui interrompent ces effets devraient prédire une issue clinique, ceci a largement prouvé ne pas être le cas. De nombreux résultats positifs des études de laboratoire ont échoué dans leur translation aux études cliniques ; alors que les études d'auto-administration semblent plus prédictives du succès médical.

Finalement, il est important de réaliser que les modèles animaux de l'addiction ne pourront peut-être jamais englober toute la complexité de la condition humaine en terme de prédisposition génétique et psychosociale associées à l'addiction. Il apparaît donc primordial d'essayer d'incorporer ces caractéristiques de la maladie dans les études futures.

La prise en charge thérapeutique des patients dépendants s'engage progressivement vers une « personnalisation » des traitements en fonction des phénotypes propre à chaque patient. Il apparaît de plus en plus évident qu'une approche sociale et comportementale des troubles de l'addiction est nécessaire à la détermination de l'approche pharmaceutique la plus adaptée au profil du patient. Reste à préciser les interactions complexes qui relient les caractéristiques prémorbides (prédispositions génétiques, troubles psychiatriques, etc) et les modifications des fonctions neuronales sur l'ensemble du système mésocorticolimbique, ainsi que des autres systèmes interconnectés. Il reste aussi à identifier des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique permettant d'orienter au mieux le choix d'un traitement pour un patient donné.

#### **IV.3.1 Identification des troubles comportementaux et affectifs**

Le retentissement des modifications comportementales sur la vie sociale, professionnelle et familiale des patients souffrants d'addiction est souvent dramatique. L'identification des troubles comportementaux et affectifs est devenue une priorité. Une évaluation plus systématique et plus exhaustive des troubles neuropsychiatriques permettrait d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

Nous avons pu constater chez les patients parkinsoniens sujets à des troubles comportementaux qu'il était important de détecter précocement des changements anodins du comportement, de classer ces comportements en hypo- ou hyperdopaminergiques afin d'éviter par une adaptation du traitement l'apparition de troubles importants. Ces troubles étaient peu ou pas évalués chez les malades parkinsoniens, par méconnaissance mais aussi par manque d'instrument d'évaluation.

La Movement disorder Society (MDS) a revu récemment l'échelle Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)(54) en mettant un accent plus important sur les signes non moteurs de la maladie de Parkinson en publiant l'échelle MDS-UPDRS (évaluations supplémentaires : cognition, hallucinations, humeur dépressive, anxiété, apathie, troubles du sommeil, syndrome de dysrégulation dopaminergique).

De la même façon, *Ardouin et al.* ont proposé une échelle d'évaluation des troubles comportementaux hyper- et hypodopaminergiques dans la maladie de Parkinson.(2) Cette échelle est utilisée en pratique clinique. Elle contribue à améliorer la gestion du suivi thérapeutique des patients parkinsoniens non déments, à tous les stades de la maladie.

Face à la forte prévalence des troubles psychiques et comportementaux chez les patients toxicomanes, il devient primordial d'ajouter à l'évaluation globale des consultations d'addictologie un dépistage systématique des troubles psychiques et comportementaux et de caractériser le type de personnalité sous-jacente. Reste à définir les échelles diagnostiques les plus adaptées aux

catégories de troubles rencontrés chez les patients dépendants aux substances psychoactives.

Il n'existe pas d'outil de dépistage universel des troubles concomitants convenant à toutes les situations de toxicomanie et de problèmes de santé mentale. Ainsi, deux problématiques différentes de dépistage se présentent :

**1) Il est possible d'élaborer un protocole tout à fait nouveau d'amélioration de la prise en charge du toxicomane par les établissements de soin avec un dépistage systématique des troubles neuropsychiatriques concomitants.**

Plusieurs programmes existent. Un protocole d'amélioration des traitements du patient dépendant a été développé par le CSAT (Center for Substance Abuse Treatment) de l'U.S. Department of Health and Human Services (DHHS).(87) Il s'agit d'un guide de bonnes pratiques pour la prise en charge thérapeutique des troubles addictifs et des troubles psychiatriques co-occurent. Les procédés de traitement proposés dans ce protocole dérivent d'une variété de sources, incluant les publications scientifiques, les modèles de programmes de traitement précédemment établis, l'accumulation de l'expérience clinique de groupes d'experts ainsi que les recommandations gouvernementales. Ce manuel informe des derniers développements apportés au traitement des troubles co-occurents et se focalise sur ce que les cliniciens doivent savoir pour améliorer la prise en charge des patients. L'ensemble des informations relatives à l'état du patient (personnelles, sociales, médicales) sont nécessaires au choix de la stratégie de traitement optimale et nécessite d'être collecté en continu. Une évaluation complète et compréhensive du patient conduit à une amélioration du planning de traitement. Une des principales intentions de ce manuel est de fournir un modèle de processus d'évaluation optimale des patients présentant des troubles co-occurents.

D'autres programmes d'aide à la prise en charge thérapeutique existent. On peut en effet citer le programme américain GAIN du Chestnut Health Systems. Le GAIN (Global Appraisal of Individual Needs) est un continuum d'instruments d'évaluation et de logiciels conçus pour soutenir les pratiques cliniques.(127) Il permet l'évaluation des comportements liés aux substances psychoactives (abus, dépendance) et la détection des comportements à risques liés aux jeux de hasard et d'argent. Il permet également l'évaluation des troubles concomitants affectant la santé mentale des patients.

Cet outil se structure autour des antécédents du patient, de son activité toxicomaniaque, de sa santé physique et mentale, des comportements à risques et des facteurs de protection, ainsi que de sa situation socioprofessionnelle et légale.

Il constitue une famille d'instruments intégrée conçue pour : la détection (GAIN SS) ; l'évaluation sommaire (GAIN Q) ; l'évaluation complète (GAIN I) ; le suivi (GAIN M90). Il est également possible d'évaluer l'entourage avec le GAIN-Collateral.

#### Avantages de l'outil d'évaluation GAIN :

##### Pour le patient :

- Un rapport personnalisé est remis au client: niveau de consommation, problèmes résultant de cette consommation, raisons pour cesser la consommation, niveau de motivation.
- Un moment privilégié pour motiver le client à entreprendre une démarche (entretien motivationnel à partir des résultats du rapport personnalisé).

##### Pour l'intervenant :

- Un rapport informatisé facilitant l'interprétation des résultats par le clinicien.

- L'obligation pour le clinicien d'insérer dans le rapport ses commentaires à chacune des étapes de l'évaluation afin de compléter et valider le contenu du rapport automatisé.
- Guide les interventions basées sur les meilleures pratiques et /ou les références faites aux spécialistes.
- Facilite l'élaboration du plan d'intervention et aide à identifier les priorités de traitement.

**2) Il est également possible d'ajouter un processus de dépistage des problèmes de santé mentale aux procédures de dépistage des problèmes de toxicomanie déjà en place. Cette évaluation pourra être conduite par les spécialistes des service d'addictologie ou de psychiatrie.**

Dans les deux cas, les cliniciens auront recours à des échelles de dépistage existantes. Le dépistage a pour but de déterminer la possibilité qu'une personne éprouve un problème de toxicomanie ou de santé mentale.

Le dépistage, l'évaluation et la planification du traitement se situent sur un même continuum.

Le dépistage des troubles concomitants permet de tracer un portrait plus fidèle des problèmes éprouvés par le patient, pour qu'il soit possible de commencer à répondre à tous ses besoins cliniques.

Les outils de dépistage existants sont nombreux. Ils se distinguent sous certains aspects :

- Certains outils de dépistage de la toxicomanie ne s'appliquent qu'à l'alcool, alors que d'autres s'appliquent également aux autres drogues. De même, certains outils de dépistage de problèmes de santé mentale ne permettent de déceler qu'un type de problème (dépression, traumatismes).
- Les outils peuvent être quantitatifs ou diagnostiques. Les outils quantitatifs (comme le GAIN-SS) mesurent la quantité, le degré ou la fréquence d'un paramètre (p. ex., usage d'alcool ou d'autres drogues, santé mentale, utilisation de services de traitement). Les outils diagnostiques, comme leur nom l'indique, sont alignés sur les critères diagnostiques du DSM-IV et indiquent si le patient est susceptible ou non de présenter un trouble psychiatrique. Le PDSQ en est un exemple.
- Les outils se distinguent également par la période de temps sur laquelle ils portent. Certains, comme le CAGE-AID, portent sur toute la vie (en posant des questions comme « Avez-vous jamais... »), alors que d'autres, comme l'Épreuve de recherche des troubles liés à l'abus d'alcool (AUDIT), portent sur l'usage ou les problèmes récents (en posant des questions comme « Au cours de la dernière année... »).
- Certains outils sont faciles à utiliser et tout le monde peut s'en servir, alors que d'autres nécessitent une formation préalable. Seules certaines personnes peuvent les administrer ou les interpréter (neurologue, psychologue ou psychiatre).

Reste à déterminer les troubles du comportement à rechercher de façon systématique pour améliorer la prise en charge thérapeutique et à sélectionner les échelles de dépistage les plus appropriées (Cf Annexe 12)

<b>Humeur dépressive</b>	<b>Apathie</b>	<b>Troubles de la personnalité</b>
<b>Humeur (hypo)maniaque</b>	<b>Anhédonie</b>	<b>Impulsivité</b>
<b>Irritabilité, agressivité</b>	<b>Alexithymie</b>	<b>Hyperémotivité</b>

Cette prise en charge globale et rapprochée des patients souffrants d'addiction correspond aux missions définies par les « Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie » (CSAPA). Ces structures d'accueil des patients dépendants ont un rôle d'information et d'évaluation médicale, psychologique et sociale. Cependant, une analyse plus exhaustive des troubles neuropsychiatriques co-occurents doit aujourd'hui être une priorité.

L'importante prévalence de la co-morbidité toxicomanie/trouble psychiatrique amènent les cliniciens à évaluer de façon systématique la possibilité que leurs patients puissent présenter des symptômes associés à un trouble mental ou à un problème de consommation. Il est important de gérer prioritairement la stabilisation de l'individu à travers le traitement des symptômes psychotiques aigus, des symptômes d'intoxication ou de sevrage.

L'intervention médicale sera adaptée pour chaque individu, en fonction de la sévérité de ses problèmes, de son niveau d'inadaptation et de sa motivation à recevoir de l'aide pour chacun de ses problèmes. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement type pour la co-morbidité toxicomanie – troubles mentaux.

Un travail d'intégration des principes de traitement en santé mentale et en toxicomanie doit être réalisé dans le but d'arriver à un modèle d'intervention cohérent, adapté aux personnes présentant une co-morbidité toxicomanie – troubles mentaux. Il est nécessaire d'aborder les deux troubles simultanément plutôt que séquentiellement. Le traitement d'une condition ne devrait pas être pré-requis au traitement de l'autre condition, bien que la stabilisation doive précéder la réadaptation.

#### **IV.3.2 Marqueurs biologiques et tests pharmacologiques de la fonction dopaminergique**

La personnalisation du traitement dopaminergique des patients dépendants va nécessiter l'évaluation du tonus dopaminergique cérébral du patient. En effet, nous avons constaté que les différentes phases qui constituent le cycle de l'addiction sont caractérisées par des niveaux différents de dopamine cérébrale. Le patient fluctue entre une hypo- et une hyperdopaminergie. Cependant, contrairement au Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique du parkinsonien, il ne suffit pas d'augmenter ou de diminuer le traitement dopaminergique par l'administration d'un agoniste ou d'un antagoniste dopaminergique pour observer une amélioration de l'état du patient. Les oscillations du système dopaminergique sont plus complexes et plus dépendantes des caractéristiques physiopathologiques propres à chaque toxicomane.

Ainsi, pour optimiser l'efficacité des traitements proposés aux patients souffrants d'addiction, il est nécessaire d'évaluer le niveau de stimulation dopaminergique cérébrale et de tester la réactivité du système dopaminergique de chaque patient. En effet, tous les patients n'ont pas le même degré d'atteinte du système mésocorticolimbique.

Depuis plusieurs années, les recherches dans le domaine de l'addiction visent à identifier des marqueurs biologiques de l'activité dopaminergique cérébrale. Des tests pharmacologiques sont également à l'étude dans ce domaine. Le chef de file est un agoniste dopaminergique : l'apomorphine.

➤ **Tests pharmacologiques de la labilité dopaminergique**

## **APOMORPHINE**

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique (D1/D2) non ergoté employé dans le traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson.(5) Elle agit au niveau nigrostrié en stimulant les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Nous l'avons vu précédemment, l'apomorphine induit une stimulation dopaminergique responsable des phénomènes de sensibilisation et de conditionnement, tels qu'ils sont rencontrés avec l'usage des drogues.(128)

L'apomorphine est administrée en sous-cutanée (SC). Elle est rapidement absorbée par les tissus et passe directement dans le flux sanguin, jusqu'à franchir la barrière hématoencéphalique. Par voie parentérale, le délai d'action est rapide (2 à 10 minutes). La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 30 minutes. La durée d'action est courte (45 à 90 minutes selon les sujets).

L'initiation du traitement doit se faire progressivement. Il faut déterminer au préalable la dose unitaire efficace d'apomorphine: injection d'1 mg (ou 20 µg/kg) ; si inefficace après 20 mn : injecter 3 mg, puis 5 mg, 7 mg, 10 mg (dose maximale par injection) toutes les 20 mn jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique. La posologie est variable d'un patient à l'autre.

- **Le test neuroendocrinien du système dopaminergique par l'administration d'apomorphine**

Le test à l'apomorphine est un paradigme établi et largement utilisé pour l'évaluation de la sensibilité du système central de la dopamine.(107) Il a été utilisé dans différents troubles psychiatriques, dans l'étude des migraines (hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques) mais également dans les addictions. L'apomorphine agit essentiellement sur les récepteurs D2. La dopamine est connue comme un modulateur majeur des fonctions pituitaires. La stimulation des RD2 hypothalamiques conduit à la sécrétion de l'hormone de libération de la GH (GHRH) et à la sécrétion consécutive de GH dans l'hypophyse. Le niveau de sécrétion de GH induit par l'apomorphine constitue un indicateur de la sensibilité des RD2 post-synaptiques.

- **Réponse de l'hormone de croissance (GH) dans un test à l'apomorphine (129)**

Les anomalies dopaminergiques chez le patient parkinsonien ne se limitent pas au système nigrostrié. D'autres déficits dopaminergiques touchent les voies hypothalamiques, mésolimbiques et mésocorticales. Des dysfonctions de ces systèmes sont rapportées chez le parkinsonien, dont une hypersensibilité des récepteurs.

Récemment, il a été montré qu'une élévation du niveau de la GH suite à une administration d'apomorphine, reflétait une sensibilité augmentée des récepteurs hypothalamiques due au déficit dopaminergique nigrostriatal chez le patient parkinsonien.

L'objectif de cette étude a été de chercher une possible association entre l'intensité de la libération de GH en réponse à l'apomorphine et le degré de dénervation dopaminergique nigrostriatale

(mesure en imagerie cérébrale SPECT du degré de fixation des transporteurs dopaminergiques) chez des patients parkinsoniens.

Pour cela, l'ensemble des patients a reçu une très faible dose d'apomorphine (0,005 mg/kg) en SC. Les pics maximum de GH pouvaient être observés en 45 et 60 minutes. Le cortisol était également dosé afin d'exclure une augmentation de GH induite par le stress.

Les résultats ont montré une corrélation négative significative entre l'augmentation de GH et le taux moyen de fixation spécifique des transporteurs de la dopamine au niveau du striatum (putamen et noyau caudé). Ce test à l'apomorphine pourrait constituer un outil indirect de mesure de l'intensité de la neurodégénérescence nigrostriatale chez le patient parkinsonien.

Cependant, ce test à l'apomorphine pourrait montrer une augmentation de GH chez les patients parkinsoniens sur la base d'une neurodégénération dopaminergique extra-striatale avec une sensibilité augmentée des récepteurs hypothalamiques. L'intensité de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques pourrait néanmoins correspondre à l'intensité de la neurodégénération dans le système nigro-strié.

- Exploration de la fonction dopaminergique

Plusieurs études suggèrent que la fonction dopaminergique est perturbée chez certains patients souffrants de dépression, notamment chez les patients bipolaires. Une étude a cherché à évaluer la fonction dopaminergique par les réponses hormonales au test à l'apomorphine chez des patients déprimés bipolaires (BP ;  $n=10$ ), comparés à des patients déprimés unipolaires (UP ;  $n=9$ ) et à des témoins sains (TEM ;  $n=15$ ).<sup>(130)</sup> Afin d'évaluer l'intégrité fonctionnelle des cellules lactotropes hypophysaires, la réponse de la prolactine aux tests à la TRH (effectués le matin et le soir) a été évaluée et un test à la dexaméthasone (DEX) a été réalisé afin d'éliminer une hyperactivité de l'axe corticotrope pouvant inhiber la sécrétion de prolactine. Les valeurs basales et les réponses de cortisol, d'hormone corticotrope (ACTH) et d'hormone de croissance (GH) étaient comparables entre les trois groupes. Les patients déprimés bipolaires avaient un pourcentage de freination de prolactine (PFP) significativement plus bas que les sujets sains ( $p=0,0003$ ) et les patients déprimés unipolaires ( $p=0,04$ ). Les réponses à la DEX et les valeurs basales, et les réponses de la prolactine aux tests à la TRH étaient comparables entre les trois groupes. Ces résultats suggèrent que la diminution de la freination de prolactine, induite par le test à l'apomorphine chez les patients déprimés bipolaires, n'est pas attribuable à une perturbation de l'activité des cellules lactotropes, primitive ou secondaire à une hyperactivité de l'axe corticotrope mais à une altération de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 postsynaptiques au niveau hypophysaire. Il s'agit donc bien d'une neurodégénération dopaminergique extra-striatale.

On retrouve la même corrélation neuro-endocrinologique des fonctions dopaminergiques dans la dépendance à la nicotine <sup>(131)</sup>: *Smolka et al.* ont étudié l'impact du tabac sur la fonction dopaminergique de l'homme au niveau neuroendocrinien. La sensibilité des récepteurs dopaminergiques D2 était évaluée par la sécrétion de la GH induite par l'administration d'apomorphine. Le premier résultat de cette étude montre que les fumeurs présentent une réponse réduite de la GH comparée aux sujets non-fumeurs. Ceci pourrait être révélateur d'une diminution de la sensibilité des RD2 centraux due au tabac, ou encore d'une diminution de la densité ou de l'affinité des RD2, ou de l'altération du signal de transduction. Un autre résultat montre que la sensibilité des RD2 était inversement corrélée au niveau de la cotinine dans le sérum (principal métabolite de la nicotine). De plus, la réponse de la GH était négativement corrélée à la sévérité de la dépendance à la nicotine. Le tabac est significativement associé à une diminution de la sensibilité des récepteurs D2. D'autres études ont montré chez des fumeurs une augmentation de l'activité dopaminergique, comparé aux non-fumeurs.

Les travaux de *Regier et al.* montrent que la sensibilité des récepteurs centraux de la dopamine, évaluée par la réponse de la GH à l'administration d'apomorphine, chez des sujets alcooliques était également réduite comparée aux contrôles.(132)

Ainsi, la diminution de sensibilité des récepteurs dopaminergiques reflète l'intensification de la transmission dopaminergique par la consommation chronique de substances psychoactives. Cette hypersensibilisation semble être accentuée chez les patients souffrants de co-morbidités (dépression, troubles bipolaires). L'exploration de la fonction dopaminergique apparaît comme un élément clef à considérer dans la mise en place d'une stratégie thérapeutique adaptée au patient souffrant d'addiction.

## METHYLPHENIDATE

Le méthylphénidate (MP) est un stimulant du système nerveux central dérivé des amphétamines. Il est actuellement prescrit pour le traitement des TDAH et de la narcolepsie. Le méthylphénidate a des effets catécholaminergiques centraux et périphériques. Au niveau central, le méthylphénidate se lie au transporteur de la dopamine (DAT), diminue la recapture de la dopamine et augmente ainsi les concentrations extracellulaires de ce neurotransmetteur en particulier au niveau du striatum et du nucleus accumbens. Il accroît également la transmission noradrénergique.

Après administration orale, le méthylphénidate est absorbé rapidement et presque complètement. Compte tenu d'un important effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique atteint environ 30 % (11 à 51 %) de la dose. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 2 heures après l'administration. Cependant, les concentrations plasmatiques maximales varient notablement d'une personne à l'autre.

Toute prescription de méthylphénidate nécessite une évaluation initiale de l'état cardiovasculaire du patient (variations des pressions artérielles sous méthylphénidate, cas de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexplicé). Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques peuvent survenir après administration de méthylphénidate aux doses usuelles chez des enfants et des adolescents sans antécédents de maladie psychotique ou de manie. Les patients psychotiques ou présentant un trouble bipolaire associé peuvent présenter une aggravation des troubles du comportement et des troubles de la pensée sous méthylphénidate, avec notamment des idées ou un comportement suicidaires.

L'efficacité dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité a été prouvée à partir d'une posologie de 0,3 mg/kg/j. En règle générale, la posologie ne dépassera pas 1 mg/kg/j en 2 ou 3 prises. La posologie quotidienne maximale de méthylphénidate est de 60 mg/j.(5)

Le potentiel d'abus du méthylphénidate est bien établi. Il entraîne des effets subjectifs euphorisants similaires à la cocaïne ou aux amphétamines et induit un renforcement positif de la prise très spécifique des substances addictives. Cependant, son potentiel d'abus apparaît plus faible que celui de la cocaïne. Ceci pourrait s'expliquer par les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les deux substances. (133)

Nous avons vu précédemment que le méthylphénidate administré *per os* pourrait présenter des propriétés thérapeutiques intéressantes dans les addictions. Cependant, le niveau de preuve de son utilisation thérapeutique dans l'addiction aux psychostimulants et à la nicotine est faible. Néanmoins, aux vues de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamique, le MP

pourrait constituer un test diagnostique de la labilité du système dopaminergique cérébral chez le toxicomane. En effet, une dose orale de MP (0,5mg/kg) pourrait permettre d'induire une libération de dopamine représentative de la réactivité du système dopaminergique d'un patient donné. Cette dose orale de MP induit le blocage seuil de 60% des DAT, tout en limitant les effets renforçants caractéristiques de la dose de psychostimulant. La variabilité inter-individuelle des augmentations de dopamine induites par le MP ne dépend pas seulement des différences de blocage des DAT caractérisant chaque individu. La variabilité de la réponse au MP, et plus généralement aux psychostimulants, serait due en partie aux capacités individuelles de libération de la dopamine.(60) Ainsi, pour un même niveau de blocage des DAT, le MP induirait moins d'effets chez les sujets présentant une faible activité des cellules dopaminergiques par rapport aux sujets avec un niveau de base de dopamine plus élevé. La libération de dopamine sera donc plus ou moins renforçante selon le niveau de base de la dopamine. Ceci contribue fortement à la vulnérabilité d'un sujet à l'addiction aux psychostimulants.

Ainsi, on peut supposer que l'effet produit par l'administration d'une dose de méthylphénidate PO à des sujets souffrants d'addiction pourrait permettre d'évaluer le niveau de leur fonction dopaminergique et de caractériser une vulnérabilité constitutive aux addictions, et plus particulièrement aux psychostimulants.

### ➤ **Biomarqueurs périphériques**

#### Biomarqueurs de la réponse cognitive à un traitement par un agoniste des récepteurs dopaminergiques (134)

Les troubles cognitifs sont une composante centrale de plusieurs pathologies neuropsychiatriques, telles que la dépendance aux psychostimulants, les TDAH ou la schizophrénie. Ils sont également liés à l'âge. L'affaiblissement cognitif est souvent particulièrement prononcé sur les tests de la mémoire de travail impliquant le cortex préfrontal. La performance de ces tests dépend de la modulation dopaminergique. Néanmoins, tout le monde ne présente pas le même niveau de transmission dopaminergique. Les effets d'un agent dopaminergique dépendent de la nature de la tâche et du taux de base de dopamine au niveau cérébral. De plus, les performances cognitives sont très liées au fonctionnement psychosocial des patients et elles facilitent l'adhérence aux traitements. Prédire les effets pharmacologiques à partir de tests de la fonction cognitive serait une avancée majeure pour la prise en charge des sujets souffrants d'addiction.

Des études conduites chez le singe ont montré que l'abus chronique de psychostimulants réduit les niveaux de récepteurs dopaminergiques de type D2 dans le striatum. En effet, une densité réduite de RD2 et RD3 a été également mesurée en imagerie PET chez des individus dépendants aux psychostimulants en phase d'abstinence. Cette réduction des récepteurs D2/D3 semble notamment associée à un hypo-métabolisme dans le cortex préfrontal (PFC), qui contribue vraisemblablement aux dysfonctions cognitives et au développement de troubles du comportement fréquemment constatés chez ce type de patients.

Une stratégie pharmacologique serait d'augmenter la transmission dopaminergique dans le striatum et de réduire les symptômes du sevrage et du craving aux psychostimulants. Néanmoins, les effets thérapeutiques des agonistes dopaminergiques dans cette indication sont mitigés.



La dopamine fournissant une importante influence modulatrice sur les fonctions cognitives via les réseaux préfrontaux, les marqueurs de la neurotransmission dopaminergique pourrait permettre d'identifier les individus les plus susceptibles de profiter des bénéfices cognitifs d'un traitement dopaminergique. Pour corroborer cette hypothèse, une évaluation en PET a récemment démontrée que la disponibilité des récepteurs D2/D3 dans le striatum était associée à de meilleures performances cognitives suite à l'administration de méthylphénidate. Ces données suggèrent que l'expression des récepteurs centraux de la dopamine par imagerie médicale pourrait être prédictive de la réponses aux drogues. Malheureusement, l'examen par PET est une technique chère, invasive et non sans conséquences (radiations). Son utilisation comme outil clinique de routine pour l'évaluation du statut des récepteurs dopaminergiques est exclue.

Néanmoins, les marqueurs de l'expression des gènes des récepteurs D2-like ne sont pas seulement détectables dans le cerveau ; ils sont également exprimés dans le sang périphérique, où la dopamine joue un rôle pivot dans la communication entre les systèmes nerveux et immunitaires. Basé sur des observations montrant une altération de l'expression des récepteurs dopaminergiques dans les cellules sanguines périphériques de patients avec des anomalies connues de la transmission dopaminergique centrale, il a été suggéré que l'expression des ARNm des récepteurs dopaminergiques dans le sang pourrait refléter le niveau de récepteurs dopaminergiques cérébral et pourrait servir de marqueur de substitution particulièrement utile pour des mesures plus directes du statut des récepteurs centraux dans le cerveau.

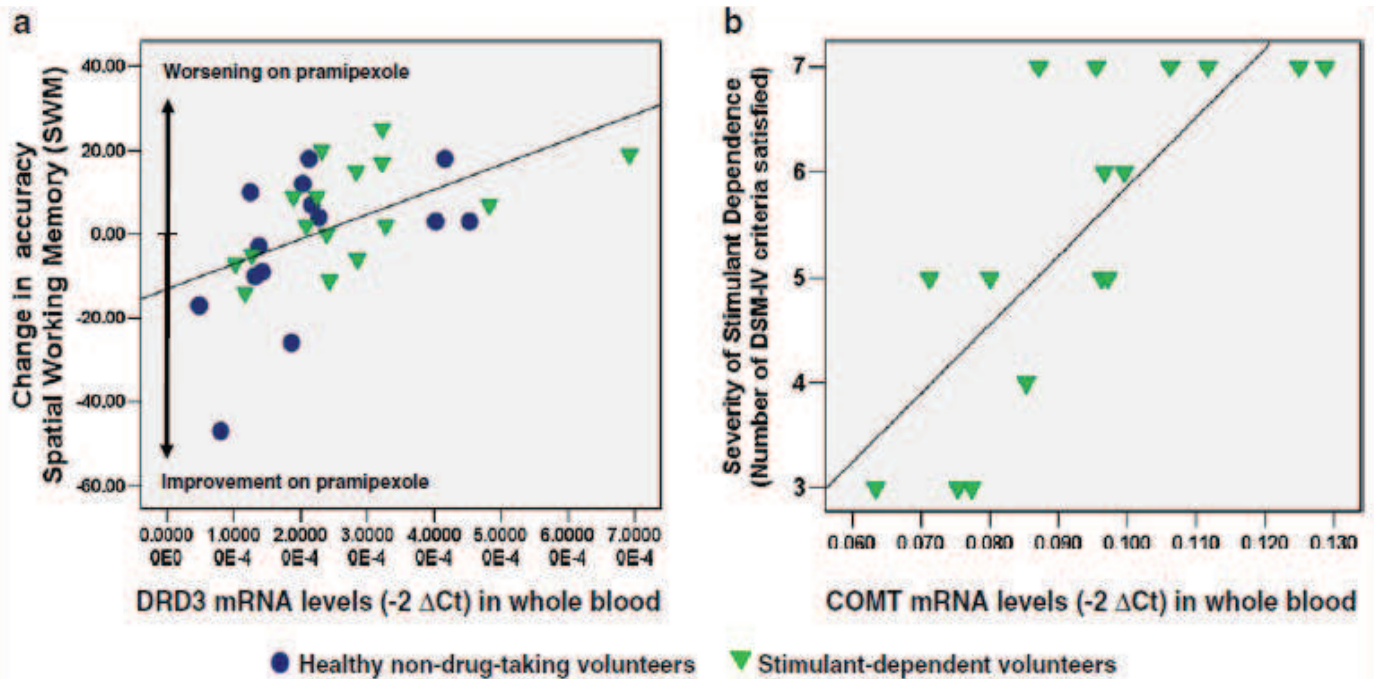
Une étude a recherché les effets d'une dose unique de l'agoniste dopaminergique D2/D3, le pramipexole (0,5 mg), sur les performances cognitives de sujets dépendants aux psychostimulants (cocaïne ou métamphétamines) et sur des sujets contrôles. L'hypothèse énoncée serait que les marqueurs dopaminergiques périphériques (c'est-à-dire les niveaux des RD3, RD4 et des ARNm de la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT) dans l'ensemble du sang circulant) seraient prédictifs des différences individuelles aux tests de performances cognitives suite à l'administration de pramipexole. La neurotransmission dopaminergique dans le cortex préfrontal (PFC) est en effet influencée par l'activité de l'enzyme COMT qui est impliquée dans le catabolisme de ce neurotransmetteur. D'autre part, chez les individus souffrants d'addiction aux psychostimulants, les marqueurs dopaminergiques périphériques pourraient aussi être associés à la sévérité des symptômes de l'addiction.

Chaque sujet a reçu une dose de 0,5 mg de pramipexole. Les concentrations plasmatiques des marqueurs ont été évalués 2.5 et 4h après l'administration du médicament. Approximativement 3h après les dosages, les sujets ont été soumis à 4 tests du « Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery » (c'est-à-dire The Spatial Working Memory ; Rapid Visual Information Processing ; Paired Associates Learning ; The Information Sampling Task) et du « Digit-span substest of the Wechsler Adult Intelligence Scale » (WAIS). Ces analyses permettent d'explorer les effets du traitement sur la sévérité des symptômes et sur les possibles associations entre les marqueurs dopaminergiques et les changements produits éventuellement par le pramipexole (Figure 18). Les niveaux d'ARNm dosés (RD3, RD4 et COMT) ont également été comparés aux différents scores obtenus aux tests cognitifs, selon les deux groupes (pramipexole versus placebo), afin de mesurer l'influence de l'administration de pramipexole sur les performances cognitives des sujets.

Les résultats montrent l'importance du niveau plasmatique des ARNm des RD3 sur les changements induits par le pramipexole dans les performances aux tests évaluant la mémoire de travail (SWM : spatial working memory). Les individus avec les niveaux les plus bas d'ARNm RD3

présentent de meilleures performances au test de SWM lors de la prise de pramipexole.

**Figures 18 :** Relations entre les biomarqueurs périphériques et les mesures cliniques/cognitives chez les sujets dépendants et contrôles (Ersche et al. 2011)



En ce qui concerne les RD4, on note une corrélation négative entre les performances à l'empan mnésique et les RD4 chez les sujets dépendants, et une corrélation positive chez les sujets contrôles. Les mesures de COMT n'ont pas apporté de résultats significatifs de corrélation avec les tests cognitifs.

Dans le groupe des sujets dépendants, les marqueurs de la dopamine ne sont pas reliés à la durée, ni à la fréquence et à la compulsivité de l'abus de psychostimulants. Néanmoins, les niveaux périphériques d'ARNm de la COMT sont significativement corrélés à la sévérité de la dépendance aux psychostimulants, selon le nombre de critères du DSM-IV satisfaits. Un défaut de dégradation de la dopamine au niveau périphérique pourrait influencer la sévérité de l'hyperdopaminergie centrale induite par l'administration d'une dose de substance psychoactive.

Ainsi, les niveaux d'ARNm RD3 périphériques semblent prédictifs des changements de performance de la mémoire de travail produits par l'administration d'une dose unique d'agoniste dopaminergique. Bien que la dépendance aux psychostimulants soit associée à des affaiblissements de la cognition, les prédictions de changement induit par le pramipexole sont indépendantes des performances de base et de l'historique de l'addiction du patient. Néanmoins, elles sont bien liées aux fonctions dopaminergiques de base : les sujets avec les expressions d'ARNm RD3 les plus faibles pourraient améliorer leurs performances, alors que les sujets avec les niveaux les plus élevés pourraient diminuer davantage leurs performances suite au traitement par agoniste dopaminergique. Les résultats de la présente étude montrent que les sujets ayant activement consommés des psychostimulants ne diffèrent pas des sujets contrôles en terme de marqueurs dopaminergiques périphériques. On peut supposer que la consommation active de drogue augmente les ARNm des récepteurs de la dopamine, masquant une dé-régulation du système. Ceci est soutenu par une étude menée chez des patients parkinsoniens dont l'expression

des récepteurs dopaminergiques au niveau des lymphocytes se normalise après trois mois de traitement par la L-dopa ou un agoniste dopaminergique.

Cette idée de prédire les variations inter-individuelles des effets d'agents dopaminergiques sur la cognition et le comportement n'est pas tout à fait nouvelle ; des études précédentes s'intéressaient à des mesures comportementales. Cependant, l'emploi d'indicateur de personnalité ou de performance chez des patients psychiatriques est délicate en raison de l'importante fréquence de l'impulsivité et des troubles cognitifs dans cette population de patients. Ainsi, le recours à des marqueurs périphériques apparaît beaucoup plus approprié. Ces marqueurs sont indépendants de l'humeur, des traits de personnalité, des performances cognitives de base ou encore du statut psychiatrique.

Les résultats de cette étude ne soutiennent pas l'idée que les anomalies de marqueurs dopaminergiques périphériques soient liés au diagnostic d'une dépendance mais suggèrent que ces marqueurs pourraient être utilisés pour prédire la variabilité individuelle à la sévérité de l'addiction. Plus les niveaux d'ARNm de la COMT sont élevés dans le sang, plus les sujets présentent une addiction sévère. Il a été suggéré que le polymorphisme génétique qui régule l'activité de la COMT au niveau cérébral pourrait peut-être réguler les niveaux de l'activité de la COMT dans les lymphocytes. Néanmoins, les études sur la relation entre le polymorphisme de la COMT et la dépendance à la cocaïne ont été inconsistantes. En ce qui concerne d'éventuels autres marqueurs dopaminergiques périphériques, une relation identique a été constatée dans la maladie de Parkinson : la diminution des niveaux d'ARNm RD3 était associée au degré de la sévérité clinique de la maladie.

Des études longitudinales pourraient permettre d'évaluer la stabilité de ces mesures au cours du temps, sachant que la sévérité de la dépendance pourrait évoluer en fonction des interventions thérapeutiques.

Les mécanismes à la base de l'expression des ARNm des récepteurs dopaminergiques dans le cerveau et à la périphérie ne sont pas complètement connus. Il a été suggéré que les niveaux d'ARNm détectables dans le sang reflète les niveaux d'expression cérébrales mais les preuves de cette relation manquent. Bien que des similarités évidentes des profils d'expression des gènes dans l'ensemble du sang et les tissus cérébraux aient été constatées, des variations de l'expression selon le type de tissus existent aussi.

Les variations inter-individuelles de l'expression des gènes semblent liées aux polymorphismes génétiques qui régulent la transcription des ARNm. Cette régulation peut aussi varier selon les différents tissus.

Ainsi, les biomarqueurs périphériques pourraient constituer un outil particulièrement utile dans la pratique clinique. La capacité des biomarqueurs périphériques à prédire la réponse à une administration d'agoniste dopaminergique pourrait avoir d'importantes implications dans la « personnalisation » d'un traitement chez des patients dépendants présentant des troubles cognitifs.

- L'expression de la sous-unité NR3B mais non NR2D des récepteurs NMDA dans les lymphocytes sanguins humains peuvent servir de marqueur périphérique dans les études sur l'addiction aux opioïdes (135)

Les récepteurs NMDA ont un rôle important dans la dépendance aux opioïdes. Ces récepteurs ne sont pas seulement exprimés dans les neurones mais aussi dans les cellules immunitaires. Le

niveau de transcription de la sous-unité NR2D reste inchangé d'un groupe à l'autre. Il n'est pas influencé par la consommation d'opioïdes. Par contre, on constate une sur-expression de la sous-unité NR3B dans le groupe des sujets souffrants d'addiction. Elle semble liée à la consommation chronique d'opioïdes. Une abstinence prolongée ne permet pas de restaurer l'état d'expression des sous-unités NR3B. On constate cependant une forte diminution de l'expression des NR3B dans le groupe des sujets dépendants sous traitement de substitution par méthadone. Cette observation semble attester d'un nouveau bénéfice du traitement de substitution. L'évaluation du niveau de NR3B pourrait constituer un marqueur de l'efficacité de ce traitement.

### **IV.3.3 Polymorphisme génétique et tests pharmacogénétiques**

Nous l'avons vu précédemment, les facteurs génétiques contribuent aux différences interindividuelles dans la vulnérabilité à initier une consommation ou à devenir abuseur ou dépendant de divers toxiques. L'intervention de facteurs génétiques a pourtant été longtemps exclue des recherches sur les addictions, les facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux semblant prioritaires. Cependant, le décodage récent de l'intégralité du génome humain fait entrevoir des perspectives thérapeutiques particulièrement intéressantes. La « *pharmacogénétique* » pourrait représenter un domaine d'exploitation à large échelle des nouvelles connaissances du génome.

La pharmacogénétique étudie l'implication du bagage génétique des individus dans leur réponse à des médicaments donnés. Son objectif est de contribuer à l'individualisation du traitement médicamenteux, à savoir la sélection d'une substance et l'adaptation de sa posologie, par l'évaluation directe (génotypage) ou indirecte (phénotypage) de la constitution génétique du patient. Des polymorphismes génétiques sont rapportés dans plus de 200 mécanismes influençant la réponse aux médicaments. Les tests pharmacogénétiques recherchant ces variations vont devenir largement disponibles. Des essais cliniques bien contrôlés seront indispensables pour évaluer l'intérêt thérapeutique de ces tests, ainsi que leurs retombées éthiques, sociales et psychologiques.

#### ➤ Classification des tests pharmacogénétiques

Le nombre des processus pharmacologiques reconnus comme sujets à un polymorphisme génétique ne cesse de croître et on l'estime actuellement entre 200 et 300. Il est commode de les classer selon le type de mécanisme touché.(109) Ce mécanisme détermine l'effet pharmacologique affectée. Les mécanismes les plus étudiés sont :

Le Métabolisme de phase I : la majorité des polymorphismes identifiés à ce jour concernent les isoenzymes du cytochrome P450 impliquées dans l'oxydation des médicaments. Un déficit occasionne classiquement un ralentissement de l'élimination des substrats spécifiques du cytochrome correspondant ou une absorption orale accrue par diminution de l'effet de premier passage hépatique. Certains promédicaments nécessitant un métabolisme pour leur bioactivation voient au contraire leur efficacité diminuée.

Le Métabolisme de phase II : Un déficit engendre un ralentissement de l'élimination des substrats ou parfois une accumulation de métabolites intermédiaires actifs. Les anomalies de la conjugaison peuvent aussi affecter la détoxification des substances endogènes.

Le Transport : L'importance des transporteurs transmembranaires de substances

pharmacologiquement actives est de mieux en mieux reconnue. Des « transporteurs lents » consécutifs à un polymorphisme ont été identifiés pour la P-glycoprotéine et divers analogues, affectant la pharmacocinétique de nombreux substrats de ces transports (digoxine, ciclosporine, antirétroviraux, anticancéreux), de même que leur pénétration dans le système nerveux central (tricycliques, antiépileptiques) ou dans les cellules saines ou tumorales (anticancéreux). On peut intégrer à ce groupe, les variations génétiques affectant la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques (albumine, orosomucoïde).

Les Récepteurs: On connaît un nombre croissant de polymorphismes affectant l'étape pharmacodynamique de l'action des médicaments. Les exemples classiques touchent les récepteurs adrénergiques bêta (modulation de la réponse aux bêtabloquants et aux bronchodilatateurs), dopaminergiques (dyskinésie tardive sous neuroleptiques), œstrogéniques (déminéralisation sous substitution post-ménopausique) ou encore l'enzyme de conversion de l'angiotensine (réponse aux antihypertenseurs).

### ➤ La pharmacogénétique dans les addictions

Le recours à la pharmacogénétique pour prédire la réponse à un traitement, les effets secondaires et définir les dosages appropriés est une approche relativement récente dans la prise en charge thérapeutique des addictions. Nos connaissances croissantes des facteurs génétiques influençant ces processus pourraient permettre à l'avenir, d'améliorer les traitements des addictions.

La pharmacogénétique, avec l'étude des variations génétiques à la base des différences individuelles de métabolisation des drogues (pharmacocinétique) et de leurs réponse (pharmacodynamique), en conjonction avec d'autres biomarqueurs pour identifier les stades de la pathologie et les réponses thérapeutiques, pourrait permettre de personnaliser les prescriptions. De telles données pourraient conduire à améliorer les taux d'abstinence en permettant aux médecins de sélectionner les traitements pour un individu, en se basant en partie sur les facteurs génétiques qui le prédisposent au succès ou à l'échec d'un traitement.(80)

### **Pharmacothérapie personnalisée dans la dépendance à l'alcool**

Certains travaux se sont donc intéressés au polymorphisme 118 A/G du gène codant pour le récepteur  $\mu$  aux opiacés, OPRM1. Ils mettent en évidence le rôle que pourrait avoir ce polymorphisme pour expliquer une partie de la variabilité individuelle au sevrage à l'alcool. En effet, on sait que l'injection sous-cutanée d'apomorphine, un agoniste dopaminergique D1/D2 qui agit notamment au niveau hypothalamique, conduit à la libération de GHRH, puis de GH. La mesure du taux de GH après injection d'apomorphine est d'ailleurs considérée comme un indice de « sensibilité dopaminergique ». Or, cette synthèse de GH après l'injection d'apomorphine est doublée, au cours du sevrage, chez les patients alcoolodépendants porteurs du génotype 118A/A comparés aux porteurs du génotype 118A/G. Le polymorphisme A/A indique une plus grande réactivité du système dopaminergique. D'autre part, chez l'humain, l'administration d'un antagoniste des récepteurs opioïdes mu montre que les porteurs de l'allèle G ont une activité altérée de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce polymorphisme est associé à une réponse diminuée du cortisol suite à un stress psychosocial. Ainsi, les patients porteurs de l'allèle G apparaissent moins vulnérables à la pathologie addictive et aux problèmes de rechute.

Dans d'autres études, les chercheurs se sont intéressés au polymorphisme 118 A/G mais cette fois dans la prédictivité de la réponse à la Naltrexone chez le patient alcoolodépendant.(139) Ils ont

cherché à comparer l'impact des polymorphismes A et G sur le traitement par naltrexone.

L'administration de naltrexone n'apporterait aucun avantage thérapeutique par rapport au placebo si l'on est porteur uniquement de l'allèle A. Les patients alcooliques porteurs de l'allèle G ont de meilleures réponses cliniques à la naltrexone, avec notamment une diminution de la consommation d'alcool, et des taux de rechute plus faibles que ceux porteurs de l'allèle A.

### **Pharmacothérapie personnalisée dans la dépendance à la nicotine**

La nicotine est métabolisée essentiellement par le cytochrome P450 2A6. Le taux de métabolisation de la nicotine semble influencer l'efficacité des traitements nicotiques substitutifs. Le taux de nicotine métabolisée est déterminé par la mesure du ratio 3'-hydroxycotinine/cotinine. Ce résultat est fortement corrélé au métabolisme de la nicotine et peut-être utilisé comme un marqueur de l'activité du CYP2A6. Une métabolisation rapide de la nicotine utilisée sous forme transdermique semble conduire à une probabilité réduite de sevrage tabagique. Une étude a montré une association positive entre un métabolisme nicotinique lent et des niveaux élevés de nicotine plasmatique lors de l'emploi de patch de nicotine.

Les polymorphismes conduisant à une diminution de l'activité du CYP2A6, ainsi qu'à l'augmentation des niveaux de nicotine lors de l'utilisation de patch nicotinique, sont associés à une meilleure efficacité du traitement substitutif nicotinique.

Quelques études se sont intéressées au polymorphisme ANKK1 Taq1A (allèle du gène du récepteur dopaminergique D2). Dans une étude randomisée bupropion/placebo, le bupropion semblait réduire le craving, l'anxiété et l'irritabilité chez les individus présentant le génotype A2A2 (140). En accord avec cette étude, un essai d'évaluation de l'efficacité du bupropion a montré une augmentation de l'abstinence chez des femmes présentant le génotype A2A2. Alors que les femmes avec l'allèle A1 ont montré une tendance à discontinuer leur traitement par bupropion en raison d'effets indésirables. Deux autres essais randomisés bupropion vs placebo ont montré que les individus avec le génotype A2A2 étaient trois fois plus abstinentes à la fin du traitement comparés aux patients sous placebo. Ce résultat n'a pas été retrouvé parmi les individus présentant l'allèle A1.

### **Pharmacothérapie personnalisée dans la dépendance à l'héroïne**

Peu d'étude de pharmacogénétique se sont pour l'instant intéressées à l'addiction à l'héroïne. Les recherches semblent s'orienter sur les facteurs pharmacogénétiques influençant l'efficacité du traitement de substitution par méthadone dans la dépendance à l'héroïne.

La méthadone a la propriété d'inhiber les canaux cardiaques potassiques hERG. Elle peut alors induire une prolongation de l'intervalle QT. La méthadone est une molécule chirale (R,S-méthadone) mais son activité thérapeutique est principalement due à la (R)-méthadone. Les tests d'activité ont montré que la (S)-méthadone bloquait le courant des hERG 3,5 fois plus que la (R)-méthadone. La méthadone est métabolisée par le CYP2B6. Il a été identifié des métaboliseurs « lents ». Ces individus sont porteurs de l'allèle CYP2B6\*6 (rs3745274) qui favorise la transformation en (S)-méthadone.

Une étude européenne conduite sur 179 patients a montré que les individus porteurs de l'allèle CYP2B6 \*6 (rs3745274) avaient un risque plus important d'allongement de l'intervalle QTc lors de l'administration de méthadone (\*6/\*6 génotype; 439+/-25 ms; n=11) comparé aux autres patients (non \*6/\*6; 421+/-25 ms; n=168; P=0.017).(141) L'activité du CYP2B6 semble influencer la fréquence des effets indésirables liés à la méthadone. Cependant, ce polymorphisme ne semble

pas altérer l'efficacité du traitement.

Cette étude identifie le premier facteur génétique impliqué dans la métabolisation de la méthadone qui pourrait augmenter le risque d'arythmie cardiaque et de mort subite. Ce risque pourrait être réduit par l'administration de (R)-méthadone. De futures études devront confirmer ces résultats.

Les études de pharmacogénétique indiquent que les réponses aux pharmacothérapies dans l'addiction sont influencées par des facteurs génétiques. Néanmoins, l'ensemble des résultats actuels nécessitent d'être confirmés et de nouvelles évaluations devront déterminer leur capacité d'exploitation en clinique. Plusieurs études de pharmacogénétique ont présenté des résultats significatifs avec des polymorphismes pouvant présenter un réel intérêt clinique. Néanmoins, des preuves « quantitatives » de leur efficacité restent nécessaires à apporter pour démontrer l'utilité clinique de cette technique. Des tests pharmacogénétiques sont d'ores et déjà disponibles, bien qu'encore relativement chers et partiellement remboursés par l'assurance de base. Dans quelques situations, un test systématique a démontré une utilité clinique (typisation du HLA-B avant prescription d'abacavir dans la prévention d'effets indésirables sérieux). Pour d'autres médicaments, le génotypage peut avoir un intérêt dans des cas sélectionnés (coumariniques, tamoxifène, antiviraux, psychotropes...). L'individualisation pharmacogénétique va certainement connaître d'importants progrès.

Plusieurs limitations ressortent des études de pharmacogénétique et doivent être considérées avec attention. Le niveau de dépendance des sujets pourrait interagir avec les facteurs génétiques qui affectent l'issue des traitements pharmaceutiques des addictions. Les sujets les plus dépendants à une substance sont les sujets présentant le plus de difficultés à décrocher de leur dépendance, et ceci pourrait rendre plus difficile l'évaluation des bénéfices des effets pharmacogénétiques sur l'efficacité des traitements en question. Un autre point important à considérer dans les études de pharmacogénétiques est la différence de fréquence d'une allèle entre les individus d'ethnies différentes. Dans le cas du tabagisme, il y a de larges différences entre les groupes ethniques dans la fréquence des allèles qui influencent l'activité des enzymes de métabolisation de la nicotine. Ces allèles ont montré qu'elles pouvaient influencer la probabilité d'apparition d'une addiction et les résultats des traitements de sevrage tabagique. Il est possible que les ethnies avec les plus grandes fréquences d'allèles associées aux phénotypes risqués puisse être victime de discrimination.

De nombreux gènes et de très nombreuses mutations génétiques ponctuelles restent à identifier parmi les ethnies qui peuplent la planète. L'appréciation de leur rôle demeurera inévitablement complexe, du fait de leurs effets combinés tantôt synergiques, tantôt antagonistes ou indirects. Les interactions avec l'environnement compliquent encore le problème : phénocopie par interactions médicamenteuses ou alimentaires, atteintes d'organes, effets de l'âge ou du sexe ... Globalement, le profil pharmacogénétique explique au plus 50% de la variabilité de la réponse aux médicaments dans le meilleur des cas. Dans la grande majorité des situations, la place du génotypage en thérapeutique reste donc à préciser au terme d'essais cliniques contrôlés bien conduits, dont certains sont en cours. L'optimisation du suivi clinique et biologique, sous la forme d'un *monitoring* des concentrations circulantes ou de certains biomarqueurs de la réponse clinique, représente une alternative ou une approche complémentaire. De telles mesures ont non seulement valeur de phénotypage, mais intègrent aussi l'influence de facteurs non-génétiques sur la réponse thérapeutique (interactions, co-morbidités), ce qui pourrait leur conférer une utilité supérieure à

celle du génotypage.

Une place se dessine clairement pour les tests pharmacogénétiques avec néanmoins le risque de dérapages irrationnels, socialement coûteux ou inégalitaires, imposant une formation adéquate et une vigilance critique de la part des praticiens. Enfin, des questions éthiques demeurent mal résolues malgré la loi sur l'analyse génétique humaine de 2007.

#### **IV.3.4 Les techniques de stimulation cérébrale**

L'administration répétée de drogue induit des neuro-adaptations associées à une activité dopaminergique anormale dans le circuit mésocorticolimbique. La neurotransmission et l'excitabilité corticales s'en trouvent altérées. La stimulation électrique de régions cérébrales spécifiques peut être utilisée chez l'animal et chez l'homme pour induire une activation locale ou une interruption de circuits cérébraux spécifiques ou pour altérer l'excitabilité neuronale et provoquer des neuroadaptations.

Une stimulation non-chirurgicale de régions cérébrales spécifiques peut être réalisée par différents procédés :

- la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) : elle permet d'induire des stimulations/interruptions transitoires de l'activité neuronale de régions corticales spécifiques. Cette technique peut-être utilisée dans l'évaluation de l'excitabilité corticale et de ses dysfonctionnements ou à des fins thérapeutiques.
- la stimulation par courant direct transcrânien (tDCS) : elle permet de moduler le potentiel de repos de la membrane neuronale chez l'homme et d'altérer l'excitabilité corticale.

La SMT et la DCS induisent toutes deux un champ électrique dans le cortex responsable de neuromodulations. Cependant, la SMT implique une excitation directe des neurones par l'induction de potentiels d'action. La DCS a une action indirecte sur le potentiel de membrane, avec des durées d'impulsion plus longues. Les effets de la SMT semblent plus localisés.

L'exploitation de ces techniques de stimulation dans les addictions permet d'explorer les effets aigus et chroniques de l'administration répétée d'une drogue psychostimulante sur l'excitabilité neuronale. Leur emploi pourrait avoir des effets bénéfiques sur la survenue du craving et l'ensemble des troubles du comportement associés aux addictions. La modulation de l'excitabilité neuronale sur des zones cérébrales ciblées pourrait modifier l'activité neuronale des circuits cérébraux associés aux troubles de l'addiction.(142)

##### **➤ La stimulation magnétique transcrânienne**

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une technique de neurostimulation proposée en pratique clinique chez les patients souffrants de douleurs chroniques rebelles (neuropathies, syndromes fibromyalgiques). Par ailleurs, elle fait l'objet de nombreux protocoles de recherche clinique pour la prise en charge des mouvements anormaux, de l'épilepsie et des pathologies psychiatriques (dépression, TOC, addictions).(143)

Les techniques de stimulation magnétique transcrânienne permettent d'apprécier l'excitabilité de différents circuits neuronaux corticaux et de cartographier ou de modifier certaines fonctions corticales. Il s'agit d'un outil puissant et non invasif, dont l'intérêt dans le diagnostic et l'exploration

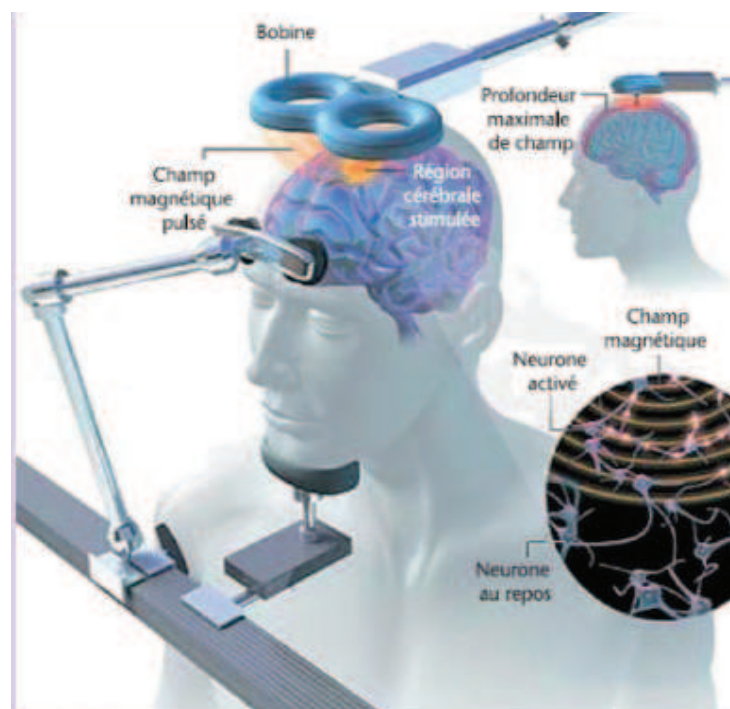


physiopathologique des dysfonctions corticales a été démontré dans diverses pathologies neurologiques (sclérose en plaques, épilepsie). Comme cela a été le cas dans le champ de la psychiatrie, la stimulation magnétique transcrânienne « répétitive » (rSMT) pourrait avoir des applications thérapeutiques en neurologie (épilepsies rebelles, AVC).

Expérimentée depuis 1985, la SMT suppose l'emploi d'un électro-aimant – une double bobine en forme de 8, placée sur le cuir chevelu – capable d'émettre un champ magnétique puissant mais très bref, de l'ordre du millième de seconde (Figure 19). L'impulsion magnétique traverse le crâne, le cerveau et les méninges sans dommage jusqu'au cortex sous-jacent et génère un champ électrique qui peut dépolariser les neurones corticaux superficiels. Dans l'encéphale, la répétition de ces impulsions induit un courant ionique très ciblé, à l'origine des mini-décharges électriques qui stimulent les neurones.

Pour étudier l'excitabilité neuronale, plusieurs stimulations sont généralement nécessaires. Elles sont appliquées séquentiellement. Pour induire des altérations de longue durée, qu'il s'agisse d'une facilitation ou d'une interruption fonctionnelle de l'activité, c'est la stimulation magnétique transcrânienne « répétée » (rSMT) qui est utilisée. Le patient reçoit plusieurs impulsions, de même intensité.

**Figure 19 :** *Principe de la stimulation magnétique transcrânienne (Brunelin et al. ; 2009)*



La rSMT est modulée selon différents paramètres de réglage : intensité, fréquence, durée des trains et intervalle entre les trains. La fréquence utilisée distingue les stimulations dites à basse fréquence (< 5 Hz), « inhibitrices », entraînant une diminution de l'excitabilité corticale et les stimulations à haute fréquence (de 5 à 20 Hz), « excitatrices », entraînant une augmentation de l'excitabilité corticale.

Cette vision est toutefois simpliste : les effets (eux-mêmes dépendants de l'intensité de stimulation) de la SMT pouvant être également opposés selon les structures corticales (même voisines) examinées. La SMT a ainsi, selon le paradigme expérimental utilisé, des effets opposés sur le débit sanguin local dans le cortex sensorimoteur .

La SMT aurait en effet un intérêt reconnu dans le traitement des troubles psychiatriques, notamment des troubles de l'humeur. Son efficacité thérapeutique reste toutefois à démontrer. La stimulation magnétique transcrânienne a maintenant prouvé son efficacité dans le traitement des états dépressifs caractérisés. Elle présente peu d'effets secondaires notamment au niveau cognitif. Chez des patients déprimés unipolaires sans traitement associé, la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche permet d'atteindre 4,2 fois plus la rémission que pour la rSMT placebo. Ainsi depuis décembre 2008, les autorités sanitaires américaines (FDA) ont validé cette indication après échec d'au moins un traitement antidépresseur bien conduit.

La littérature encourage également l'utilisation de la rSMT comme traitement d'entretien dans la prévention des rechutes ou à visée thymorégulatrice. Il existe un certain nombre de travaux en faveur de la rSMT dans le traitement des troubles bipolaires (dépression et manie) mais le niveau de preuve reste actuellement insuffisant. Une meilleure connaissance du(des) substratum(s) neurobiologique(s) de la SMT permettrait d'améliorer les modalités d'application et/ou d'en augmenter l'efficacité, en particulier dans les troubles de l'humeur.

D'autre part, les effets physiologiques pour le moins complexes de la SMT (et la variabilité dans l'efficacité thérapeutique qui peut en découler) dépendent également, d'une manière générale de *l'état d'activité cérébrale* sous-jacent. Autrement dit, stimuler des patients en plein épisode dépressif aigu ou ayant au contraire une amélioration de leur humeur peut avoir des effets radicalement différents, voire opposés. D'où l'intérêt d'une sélection rigoureuse de sous-groupe de patients et de coupler SMT et imagerie fonctionnelle ou électroencéphalographie.

Les propriétés de la SMT sur l'excitabilité corticale et la neurotransmission dopaminergique suggèrent son emploi en addictologie, et plus particulièrement dans le traitement potentiel des troubles neuropsychiatriques co-occurents (dépression, TCI, troubles bipolaires). La SMT peut interférer avec les neuroadaptations induites par les drogues. En dehors des altérations survenant sur le circuit mésolimbique, l'exposition chronique aux drogues d'abus peut conduire à des altérations des aires corticales frontales, incluant les projections du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur. Les dysfonctionnements du circuit cortical frontal se traduisent par une capacité réduite à inhiber les puissantes réponses comportementales liées aux drogues (impulsivité, craving) et semblent jouer un rôle important dans la recherche compulsive de drogue et la rechute. La balance GABA/glutamate est crucial dans le maintien d'une excitabilité corticale optimale. L'altération de cette balance produit des déficits du fonctionnement cérébral et des troubles neuropsychiatriques.

Des études récentes ont commencé à évaluer les effets de produits psychostimulants (alcool, nicotine, cocaïne) sur le contrôle inhibiteur dans le cortex pré-frontal (PFC). Une étude en PET menée chez l'homme a cherché à évaluer les effets du SMTr sur la transmission dopaminergique. Les stimulations répétées sur le PFC induisent une libération de dopamine dans le noyau caudé. La SMT pourrait donc avoir un effet modulateur sur le système dopaminergique mésolimbique et mésostriatal de l'homme.

Employée dans certaines phases aiguës de l'addiction, la SMT pourrait interrompre l'activité neuronale des circuits à l'origine du craving et de la rechute. Des études commencent à explorer le potentiel thérapeutique de la rSMT à *haute fréquence* sur le PFC dorsolatéral : elle atténue le craving à la nicotine et à la cocaïne et diminue la consommation de cocaïne chez des sujets dépendants, après l'exposition à des signaux conditionnés. Cette technique présente un bon profil de sécurité mais les effets thérapeutiques semblent limités dans le temps.

L'emploi de la SMT dans la recherche sur le traitement des addictions nécessite de définir les cibles exactes de la stimulation, ainsi que l'intensité et la fréquence de ces stimulations magnétiques transcrâniennes.

➤ **La stimulation par courant direct**

La stimulation par courant direct est un procédé de stimulation cérébrale employé depuis 1960 dans la schizophrénie et les dépressions majeures. La SCD est capable d'altérer l'excitation corticale en agissant sur le potentiel de membrane des neurones. Son utilisation sur une période prolongée peut produire une modulation à long terme de l'excitabilité corticale, au-delà de la période de stimulation. Cependant, les résultats thérapeutiques étaient mitigés. L'exploitation de cette technique a été longtemps laissée de côté. Néanmoins, l'utilisation potentielle de la SCD comme un outil thérapeutique pouvant induire des changements à long terme de l'excitabilité corticale a renouvelé ces dernières années son intérêt dans la recherche sur les troubles psychiatriques.

**Figure 20 : Dispositif de stimulation par courant direct (Apartis ; CH Saint-Antoine, Paris)**



La SCD consiste à appliquer un courant électrique au niveau du cuir chevelu du patient (Figure 20). Deux électrodes de surface (anode et cathode) sont fixées sur la tête du sujet. Un faible courant électrique constant d'approximativement 1 mA est généré par le stimulateur et est délivré au niveau cérébral par les deux électrodes. Le courant électrique passe entre l'anode et la cathode et induit une modulation de l'activité neurale spontanée à travers le cortex cérébral.(144)

La nature de la modulation dépend de la durée, de la force et de la polarité de la stimulation. Dans le cas d'une stimulation anodale, le courant va induire une dépolarisation neuronale avec augmentation de l'excitabilité corticale. S'il s'agit d'une stimulation par la cathode, le courant produira une hyperpolarisation des neurones avec diminution de l'excitabilité. Les mécanismes de ces stimulations combinent des mécanismes glutamatergiques (action bloquante sur les récepteurs NMDA) et des changements du potentiel de membrane.

Certaines études ont montré qu'une stimulation anodale transitoire sur le cortex préfrontal dorsolatéral pouvait diminuer le craving à l'alcool et au tabac.

Dans le Sud-Ouest de la France, plusieurs cliniques et établissements psychiatriques ont également recours à un procédé de stimulation électrique transcranienne : l'anesthésie. Le principe repose sur les courants basse fréquence de l'électrosommeil. Il s'agit d'un état de relaxation induit par

l'électricité mis en évidence en 1902 par un français, *Leduc*, et repris ensuite par le professeur *D'Arsonval* et d'autres chercheurs russes. Mis au point par le chirurgien dentiste français *Aimé Limoge* au milieu des années soixante, l'appareil se compose d'un boîtier relié à trois électrodes. L'une à disposer sur le front, entre les yeux, et les deux autres derrière l'oreille, sur les mastoïdes. Ambulatoire ou branché sur secteur, l'ensemble est alors porté 2 jours de suite, 24 heures sur 24, par le patient en cure de désintoxication. Utilisé à Charles Perrens depuis 1979, l'appareil a transformé les conditions du sevrage des toxicomanes. Les contre-coups de l'état de « manque » sont pratiquement éliminés : diminution des crises d'anxiété, des tremblements/sueur et des insomnies. Cependant, il s'agit d'un traitement symptomatique, efficace seulement lors de crise aiguë. Il n'agit pas sur la rechute. Toujours d'actualité, le traitement reste confidentiel et ne concerne que quelques dizaines de cas par an. Les effets produits par cette techniques ne sont pas bien compris ; il semblerait que l'électrostimulation entraîne la sécrétion d'endorphines par les structures cérébrales.

### ➤ **La stimulation cérébrale profonde (ou Deep Brain Stimulation : DBS)**

La DBS est une technique de stimulation *chirurgicale*. L'intervention neuro-chirurgicale est ajustable, réversible et non destructive. Elle consiste à implanter des électrodes dans des zones définies du cerveau afin de délivrer des impulsions électriques.

La DBS est couramment étudiée en psychiatrie, notamment dans le traitement des Troubles Obsessionnels Compulsifs, du syndrome de Gilles de la Tourette et des dépressions réfractaires. Des études sur l'homme et l'animal ont testé la DBS chez des patients souffrants d'addiction réfractaire aux traitements. Cependant, l'approche choisie dans ces études n'était pas clairement définie, notamment en ce qui concerne l'aire cérébrale à stimuler. Deux cibles principales semblent cependant se dégager de ces études : le noyau accumbens et le noyau sous-thalamique (NST). (145) Des études cliniques à plus grande échelle sont nécessaires à l'évaluation des effets de la stimulation sur ces cibles dans le traitement des addictions.

Le noyau accumbens (NAc) a un rôle central dans les processus de la récompense. Le mécanisme d'action de la DBS sur le noyau accumbens n'est que spéculatif, mais il semblerait que sa stimulation pourrait normaliser les dysfonctions des aires striatales dont il constitue une part importante. Ceci pourrait contribuer à diminuer le craving et à augmenter la salience relative aux renforceurs naturels.

Le NAc a été la cible la plus utilisée dans l'étude des addictions. Elle a montré des résultats tout à fait satisfaisants et prometteurs dans les études sur l'animal et chez l'homme. Ainsi, la DBS du NAc apparaît comme la cible la plus prometteuse dans le traitement des addictions réfractaires. En effet, quatre études de différents groupes de recherche ont montré des diminutions significatives des comportements de dépendance suite à la DBS sur le NAc chez le rat (trois paradigmes différents et trois substances psychoactives différentes). De plus, la DBS du NAc apparaît comme une thérapeutique sûre, avec peu d'effets secondaires rencontrés dans le traitement des autres troubles psychiatriques.

Nombre de structures des ganglions de la base classiquement impliqués dans le contrôle de l'activité motrice interviennent également dans le traitement d'informations limbiques et dans la modulation des processus émotifs et motivationnels. C'est le cas du noyau sous-thalamique (NST) qui assure une fonction motrice complexe au sein des ganglions de la base. Il est aussi impliqué dans la régulation des affects et de certains comportements motivationnels.

Chez les malades parkinsoniens, la stimulation à haute fréquence ou la lésion bilatérale du NST induisent une nette amélioration des troubles moteurs et également des troubles de l'humeur (dépression, TCI).

Le NST est par ailleurs sensible aux effets des drogues toxicomanogènes. En effet, l'administration répétée de cocaïne réduit l'activité métabolique au sein de cette structure. Une lésion dans le cerveau pouvant difficilement être proposée comme solution thérapeutique, une alternative a été proposée : la stimulation à haute fréquence du NST. Cette technique permet d'inactiver la zone cérébrale sans la détruire ; elle reproduit les effets d'une lésion.

*Baunez et al.* ont appliqué chez le rat la stimulation à haute fréquence du NST et ont testé la motivation des animaux pour la cocaïne et pour la nourriture dans différents tests comportementaux.(146) Dans un premier test, la motivation des animaux est mesurée en augmentant progressivement l'effort à fournir pour obtenir une récompense: le rat doit appuyer de plus en plus de fois sur un levier pour s'auto-administrer de la cocaïne ou de la nourriture. Les rats soumis à la stimulation à haute fréquence du NST montrent une motivation moindre pour obtenir de la cocaïne par rapport aux animaux non stimulés. Au contraire, la stimulation augmente la motivation à fournir un effort pour obtenir de la nourriture. Ces travaux montrent que la stimulation cérébrale profonde du NST pourrait représenter une stratégie chirurgicale envisageable pour traiter la dépendance à la cocaïne. Diminuer la motivation pour une substance psychoactive sans diminuer les autres formes de motivation est l'enjeu des recherches menées pour traiter la dépendance à cette drogue.

La stimulation à haute fréquence du NST est actuellement utilisée dans le cadre du traitement des troubles obsessionnels compulsifs et de l'épilepsie, ainsi que dans l'amélioration des troubles moteurs de la maladie de Parkinson. Il est d'ailleurs intéressant de noter que chez les patients parkinsoniens qui souffrent d'un problème de dépendance à leur traitement pharmacologique (Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique), la stimulation à haute fréquence du NST permet d'abolir cette dépendance et de réduire les troubles comportementaux (TCI, punding) induits par le traitement dopaminergique de ces patients. En effet, les patients rapportent fréquemment une amélioration de leur humeur : moins de dépression, disparition des activités de punding et des troubles du contrôle des impulsions. Cet effet sur les troubles du comportement s'explique principalement par la diminution du traitement dopaminergique suite à la chirurgie, avec une stimulation dopaminergique contrôlée du système mésocorticolimbique.

Les techniques de stimulation cérébrale devraient acquérir dans les prochaines années de nouvelles indications et de nouvelles cibles d'action. Des études cliniques devront avant toute chose démontrer l'efficacité et la sécurité de ces procédés de stimulation dans le traitement des addictions chez l'homme. Pour l'instant, des recherches pré-cliniques supplémentaires sont nécessaires afin de définir la cible cérébrale optimale. Il sera aussi important d'évaluer la balance bénéfice/risque de ces techniques de stimulation.

Bien qu'il existe d'autres possibilités de traitement des patients dépendants, les recherches ont montré qu'un certain nombre de patient ne répond pas à ces traitements. Ainsi, ces travaux révèlent de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement des dépendances réfractaires aux autres thérapeutiques.

### IV.3.5 L'imagerie médicale dans les addictions

L'imagerie médicale est une méthode unique permettant de visualiser des processus biologiques au sein même des organismes vivants, de manière non invasive. Elle constitue un outil d'investigation de choix des processus addictifs (Tableau 9). En effet, elle est essentielle à l'identification des aires cérébrales et des circuits impliqués dans les différents états du processus d'addiction (intoxication, sevrage, craving). L'imagerie médicale permet de mesurer les processus neurochimiques et métaboliques du cerveau humain vivant, d'investiguer la nature des changements dopaminergiques induits par les drogues d'abus et leur pertinence, d'étudier les changements plastiques dans l'activité dopaminergique cérébrale et leurs conséquences fonctionnelles chez les sujets dépendants. (147)

Les techniques d'imagerie les plus employées sont la TEP et l'IRM fonctionnelle (f-IRM). Ce sont deux techniques d'imagerie métabolique et hémodynamique.

La tomographie par émission de positons (TEP) consiste à administrer par voie IV une molécule marquée avec un isotope radioactif afin de suivre, par détection externe, le fonctionnement normal ou pathologique d'un organe. Une image reconstituée permet de situer la position du radiotraceur dans le cerveau.

**Tableau 9 :** *Techniques d'imagerie cérébrale utilisées dans la recherche sur les addictions*

Technique d'imagerie	IRM : imagerie par résonance magnétique	fIRM : IRM fonctionnelle	MRS : spectroscopie par résonance magnétique	PET : tomographie par émission de positons
Principales applications	Cartographie de la morphologie des tissus, composition	Visualisation des changements dans l'oxygénation et le flux sanguin associés aux activités cérébrales	Mesure le métabolisme cérébral et les processus physiologiques ; détecte les métabolites des drogues	Quantifie les processus biochimiques et pharmacologiques, incluant le métabolisme du glucose ; distribution et cinétique de la drogue, interactions ligand/récepteur, activité enzyme

L'imagerie par résonance magnétique « fonctionnelle » (f-IRM) est une méthode d'investigation de l'activité des différentes structures qui compose le cerveau. L'activation des neurones se traduit par une augmentation du débit sanguin local. C'est cette augmentation locale et transitoire de débit sanguin et donc d'oxygénation (effet BOLD), et non directement l'activité des neurones, qui peut-être détectée du fait de l'aimantation de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges. La f-IRM est plus adaptée que la PET pour identifier les circuits cérébraux activés durant l'intoxication aux drogues et leur association aux effets comportementaux car les effets neuronaux/comportementaux d'une administration aiguë de drogue tend à être de courte durée.

En effet, suivant les techniques utilisées en imagerie, on enregistre des activations de régions cérébrales différentes car les processus mesurés ont des déroulements temporels différents (métabolisation du glucose : 30 minutes, flux sanguin cérébral-eau : 60 secondes, f-IRM-niveau d'oxygénation sanguin : 3-5 secondes). Ces différences d'échelles temporelles peuvent être à l'origine de résultats d'analyses divergents.

Les techniques d'imagerie cérébrale permettent progressivement d'établir les liens entre l'activité des circuits neuronaux et les comportements associés à l'addiction. Actuellement, l'une des questions les plus importantes dans la recherche sur l'addiction est de comprendre pourquoi certains individus sont plus vulnérables que d'autres à devenir dépendants aux drogues. Les études d'imagerie chez l'homme suggèrent que des différences pré-existantes dans les circuits dopaminergiques pourraient être un mécanisme à la base de la variabilité de la réponse aux drogues, qui en retour pourraient influencer la vulnérabilité à l'addiction.

### Les perturbations métaboliques et fonctionnelles dans les addictions

L'exposition aux substances d'abus (stimulants, nicotine, opiacés, alcool) produit des changements adaptatifs persistants dans la structure des dendrites et des épines dendritiques des neurones situés dans des aires clés du cerveau impliquées dans la motivation, la récompense, le jugement et le contrôle inhibiteur. La dopamine mais aussi le glutamate, le GABA et d'autres neurotransmetteurs sont tous des modulateurs très versatiles de la plasticité synaptique.

De multiples radiotraceurs ont été utilisés pour détecter et mesurer ces types de changements dans les cibles au sein du réseau dopaminergique du cerveau humain.

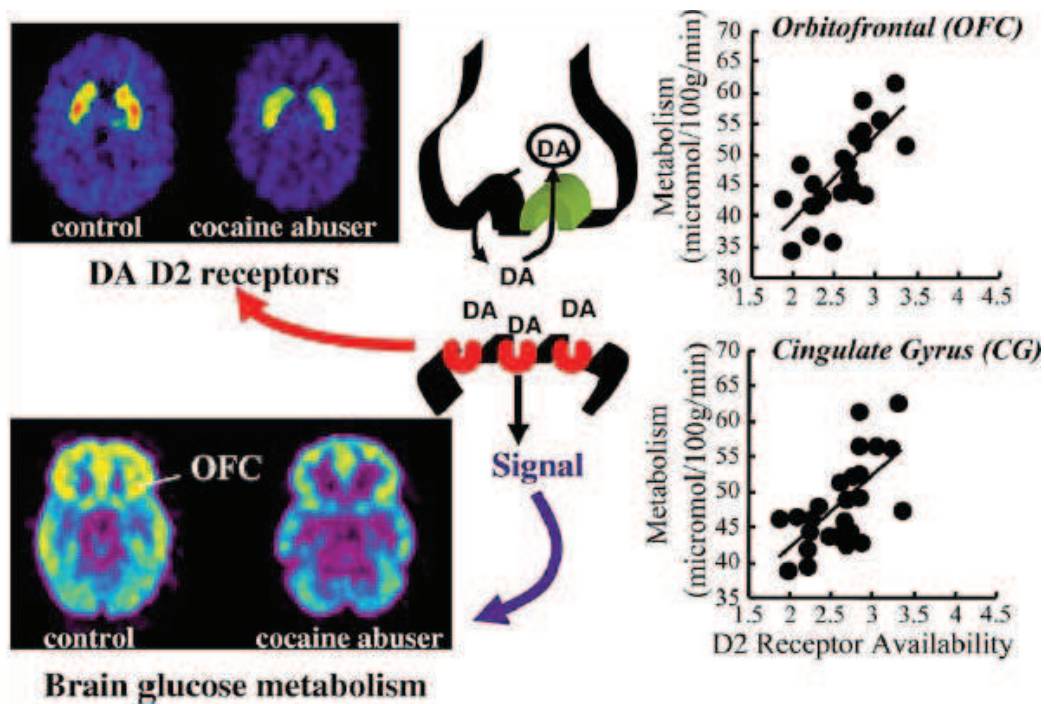
La mesure du taux de base des récepteurs D2 striataux chez des sujets ne souffrant pas d'addiction a montré que le niveau de D2 pouvait prédire les réponses subjectives aux effets renforçants d'une drogue : trop peu de dopamine est suboptimal pour le renforcement, alors que trop peut devenir aversif. Ainsi, des niveaux élevés de récepteurs D2 peuvent protéger de l'administration de drogue. (65) De nombreuses études ont montré que les sujets dépendants à une large variété de drogues (cocaïne, héroïne, alcool, amphétamines) présentaient une réduction significative de la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum (125). Cette diminution peut même persister des mois après une désintoxication prolongée. La non-augmentation des D2 au cours de l'abstinence chez certains toxicomanes pourrait être liée à un manque de réponse aux renforceurs naturels. Ce comportement de l'organisme serait prédictif de l'insensibilité du sujet à l'abstinence.

L'addiction serait conduite par un affaiblissement du système dopaminergique. Les présentes études ne font cependant pas la distinction entre un affaiblissement qui précéderait l'addiction et un affaiblissement qui serait une conséquence de l'addiction. Il s'agirait d'un nombre bas de D2 « constitutionnels » chez ces patients. Cependant, ces observations ne veulent pas nécessairement dire que la densité réduite en D2 existait avant le début de la consommation. Il est possible que cette réduction du nombre de récepteurs D2 soit secondaire à des mécanismes adaptatifs persistants.

La consommation chronique de drogue est également responsable de perturbations métaboliques et fonctionnelles au niveau cérébral (Figure 21). Plusieurs études ont montré une diminution de l'activité métabolique (fluoro-deoxyglucose) dans le cortex orbito-frontal (OFC), le gyrus cingulaire (CG) et le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) chez des sujets dépendants (alcool, cocaïne, cannabis).

De plus, chez les sujets consommant la cocaïne, les amphétamines et l'alcool, la diminution d'activité dans ces mêmes régions est associée à une diminution de la disponibilité des récepteurs D2 dans le striatum.(148)

**Figure 21:** *Corrélations métaboliques et fonctionnelles des perturbations survenant à long terme dans les addictions (Volkow et al., 2002)*



Les images de gauche montrent la disponibilité des RD2 (haut) et le métabolisme du glucose cérébral (bas), qui est un indicateur des fonctions cérébrales, chez des sujets contrôles et chez des cocaïnomanes. Le striatum du sujet contrôle est largement rouge, indiquant le niveau le plus élevé de récepteurs disponibles ; alors que celui du cocaïnomane est bien moins prononcé, indiquant une diminution des RD2 dans le striatum. On voit également une diminution du métabolisme cérébral, notamment au niveau du cortex orbitofrontal (OFC).

Les images de droite montrent la corrélation entre la disponibilité des RD2 et le métabolisme cérébral dans l'OFC et le gyrus cingulaire (CG) chez des sujets en sevrage aux psychostimulants. Les sujets avec les plus faibles mesures de RD2 ont le métabolisme cérébral le plus faible.

Le cortex orbitofrontal, le gyrus cingulaire et le cortex préfrontal sont impliqués dans les processus émotionnels, les fonctions exécutives et le contrôle inhibiteur. Ils participent à l'attribution de la salience. Leur régulation anormale par la dopamine chez les sujets dépendants pourrait être à la base de la perte de contrôle sur la prise de drogue et de la pauvreté de leur propre régulation émotionnelle. Ceci pourrait expliquer les troubles comportementaux et affectifs caractéristiques des processus de l'addiction. Ce même affaiblissement du cortex orbitofrontal (OFC) et du gyrus cingulaire (CG) est d'ailleurs retrouvé dans les troubles obsessionnels compulsifs.

Lors de la présentation de stimuli conditionnés (exemple : projection d'une vidéo sur l'administration de cocaïne) ou de la drogue, les patients dépendants montrent en f-IRM une activation de l'OFC et du CG augmentée. Cette activation atteste d'une réponse émotionnelle, inconsciente, aux signaux conditionnés. Elle est associée à l'intensité du désir pour la drogue. L'interruption de l'activité dans l'OFC et le CG par une drogue peut interférer avec la capacité des sujets dépendants à changer la salience de la drogue en fonction des alternatives de renforçeurs. La drogue devient le principal objet de motivation.



Chez des patients alcooliques, la réduction de la disponibilité en récepteurs D2 dans le striatum ventral a été montrée comme associée à la sévérité du craving et à une plus grande activation du gyrus cingulaire antérieur lors de la présentation de signaux conditionnés. On note aussi une activation plus faible dans le lobe frontal.

Ce déficit de stimulation suggère une inhibition du contrôle des réponses. Ainsi, il serait possible que le métabolisme spécifique de ces régions du cerveau, déclenché par les drogues ou leur stimuli, serait responsable de la prise compulsive de drogue.

Le métabolisme de l'OFC a également été relié aux capacités de jugement. Des cocaïnomanes en phase d'abstinence se sont vus proposer un jeu de carte. Les joueurs avec les plus lourds passés de consommation de drogue avaient une activité plus faible dans l'OFC et de moins bonnes performances au jeu, indiquant une diminution des performances cognitives.

### Exemple du métabolisme cérébral dans l'addiction aux amphétamines

Le métabolisme du glucose cérébral a été mesuré en PET ([<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose) chez des sujets dépendants aux amphétamines après un intervalle d'abstinence de plus de 12 mois, et comparé au métabolisme de sujets contrôles. Une amélioration significative du métabolisme a été constatée au niveau thalamique mais pas au niveau du striatum. Ainsi la diminution du métabolisme striatal reflète vraisemblablement les dysfonctions de l'activité des cellules dopaminergiques. Le fait que le métabolisme du glucose demeure inchangé après une abstinence suggère que les effets des amphétamines sur les cellules dopaminergiques sont de longue durée.

L'abus chronique d'amphétamines épuise les fonctions de la dopamine et conduit à une diminution de la disponibilité des transporteurs de la dopamine au niveau du striatum. Cette réduction du taux de transporteurs persiste chez les sujets abstinents par rapport aux sujets contrôles : différence de 27,8% dans le noyau caudé et de 21,1% dans le putamen. Ces observations divergent de certains résultats montrant une récupération des niveaux de transporteurs dopaminergiques dans le striatum de sujets abstinents. La réduction des transporteurs chez les sujets dépendants à la méthamphétamine est associée à un ralentissement moteur et à un affaiblissement des capacités de mémoire.(149)

Les augmentations de transporteurs dans le striatum semblent correspondre à des réponses adaptatives dans les terminaisons dopaminergiques viables, et non sur les zones cellulaires endommagées par la drogue. Néanmoins, les diminutions à long terme du métabolisme cérébral pourraient aussi refléter une activité réduite des efférences corticales dirigées vers le striatum. Ces diminutions persistantes d'activité métabolique dans le striatum, et notamment dans le noyau accumbens, pourraient être responsables de la persistance de l'anhédonie et du manque de motivation qui caractérisent les patients en sevrage d'amphétamines.

Le métabolisme du glucose au niveau thalamique pourrait quant à lui refléter l'amélioration de la neurotransmission des circuits striato-thalamiques. En effet, dans la maladie de Parkinson, où il y a une perte significative des cellules dopaminergiques, l'amélioration de la neurotransmission de la dopamine par l'administration de L-dopa produit des augmentations du métabolisme thalamique. Néanmoins, l'amélioration thalamique en dehors d'une amélioration striatale soulève la possibilité d'une intervention des cellules GABAergiques qui sont les principales efférences striatales, afin de compenser les déficits de l'activité dopaminergique. Les changements du métabolisme thalamiques semblent fonctionnels : les augmentations du métabolisme thalamique sont corrélées à des améliorations des performances neuropsychologiques (motrices, verbales, mémoire).

## Intérêts de l'imagerie médicale dans la rechute

Une étude en IRM fonctionnelle a examiné l'association entre l'activation cérébrale déclenchée par l'exposition à des signaux en rapport avec la cocaïne et la rechute chez des patients dépendants à la cocaïne. Les patients ont été testés par le Treatment Effectiveness Score.(150) Les résultats suggèrent que la rechute est associée à une activation cérébrale augmentée au niveau des aires corticales motrices, sensorielles, limbiques, et plus particulièrement au niveau du cortex cingulaire postérieur (comparé aux non-rechuteurs). Cette étude montre que l'activation de zones particulières du cerveau lors de la présentation de stimuli liés à la drogue est associée à une plus grande vulnérabilité à la rechute. Cet examen pourrait permettre de distinguer les « rechuteurs ».

Une étude a cherché à déterminer si une analyse en IRM fonctionnelle de sujets dépendant à la méthamphétamine après 3 à 4 semaines d'abstinence pouvait prédire la rechute chez les patients. (151) Les sujets ont été soumis à un test psychologique de prise de décision, parallèlement à une évaluation en IRM fonctionnelle de l'activation cérébrale (suivi du taux d'oxygène sanguin). Les patients qui ont rechuté (18/40 avec un suivi à 1 an) présentaient une activation plus faible du cortex préfrontal dorsolatéral, pariétal et temporal, ainsi que dans l'insula, une structure critique dans la prise de décision chez l'homme, comparé aux sujets contrôles. Le degré d'exactitude de la prédictibilité de la rechute par cette expérience était de 90%. L'imagerie fonctionnelle pourrait donc bien constituer un outil clinique très utile dans l'évaluation de la vulnérabilité à la rechute. L'identification d'activations pouvant protéger de la rechute pourrait permettre de définir des cibles physiologiques pour le développement de nouveau traitement.

Les toxicomanes échouent malheureusement trop souvent à prendre un traitement pour leur addiction et/ou à le poursuivre. Certains n'en ont pas la volonté, d'autres sous-estiment la sévérité de leur dépendance. Goldstein propose que ce « déni » pourrait ne pas être intentionnel mais il reflèterait plutôt des dysfonctions des circuits neuronaux impliqués dans l'interoception, la conscience de soi et dans les réponses sociales/cognitives/émotionnelles appropriées.(152) Les anomalies concerneraient notamment l'insula (rôle dans le craving), le cortex cingulaire antérieur (mauvaises décisions précipitant la rechute), l'affaiblissement du cortex orbitofrontal (troubles cognitifs). Ainsi, des outils neurocognitifs de mesure des comportements et des émotions pourraient s'avérer utile, en association de la neuroimagerie fonctionnelle. Une meilleure compréhension du niveau de conscience accompagnant l'addiction pourrait améliorer l'issue des traitements des addictions.

Un autre système semble jouer un rôle important dans le craving et la rechute : le système opioïde. L'interaction entre le système opioïde et le système dopaminergique dans certaines régions cérébrales clefs de la récompense (ATV, Nac) peut vraisemblablement contribuer à la modulation des propriétés renforçantes et récompensantes des drogues. Une étude en PET a mesuré la disponibilité des récepteurs opioïdes mu (mOR) dans les régions limbiques (radioligand (11C)-carfentanil). Les résultats ont montré une augmentation significative de la disponibilité des récepteurs mu opioïdes.(153) Cette augmentation semble refléter une concentration diminuée des opioïdes endogènes. La cocaïne pourrait épuiser l'organisme en opioïdes naturels et le corps pourrait essayer de compenser ce déficit en générant plus de récepteurs ou en augmentant la réactivité des récepteurs existants. Ce niveau élevé de disponibilité des mOR est associé à une valeur motivationnelle accrue pour la drogue, contribuant vraisemblablement au craving et à l'abus. De plus, la sévérité des symptômes de sevrage après un mois d'abstinence est corrélée au niveau de récepteurs mu. Plus le niveau de mOR est important, plus la durée de l'abstinence est courte et plus les consommations de cocaïne sont importantes. Ces constatations renforcent l'idée de neuroadaptations opioïdes importantes dans l'addiction à la cocaïne (médiation par les mOR).

Ainsi, les changements de niveaux des mOR au niveau cérébral pourraient être des indicateurs neurobiologiques de la sévérité de l'addiction. Ils pourraient également avoir des implications thérapeutiques, en aidant à l'évaluation et la compréhension du rôle des thérapeutiques visant le système opioïde dans le traitement des addictions. Certains traitements opioïdes (méthadone, buprénorphine, naltrexone) sont envisagés dans la prise en charge thérapeutique du cocaïnoman.

#### Les modifications de la structure cérébrale par les drogues

L'analyse par IRM montre les changements neuro-adaptatifs des systèmes cortico-striataux associés aux addictions. Les drogues causent des changements de volume et de composition dans les tissus cérébraux. La dépendance est associée à une diminution du volume de la matière grise dans les cortex orbitofrontal, cingulaire, insulaire, tempoparietal et cérébelleux. Les lobes frontaux apparaissent plus petits. Une plus grande durée de l'addiction est corrélée à une plus grande perte de la matière grise dans ces régions cérébrales. La diminution de matière grise dans l'OFC est associée à des comportements compulsifs. Ces changements sont associés aux problèmes cognitifs et de prise de décision qui surviennent chez les toxicomanes. D'autre part, on note une augmentation plus localisée du volume de la matière grise dans les ganglions de la base.(154) L'agrandissement du noyau caudé chez les cocaïnomanes est associé à un affaiblissement significatif de l'attention. Des performances réussies nécessitent une attention soutenue et un monitoring. Ceci implique les structures préfrontale et subcorticales (insula et noyau caudé).

Les problèmes d'ordre attentionnel interviennent dans les troubles de l'impulsivité rencontrés chez les sujets souffrant d'addiction.

Les changements dans les systèmes cérébraux contrôlant l'attention et les comportements compulsifs pourraient être une conséquence de la consommation prolongée de cocaïne.

Au niveau du striatum, on observe une augmentation du volume de la structure dans l'addiction aux psychostimulants.(155) Cette augmentation striatale concernerait l'ensemble des sujets dépendants. Néanmoins, ceux présentant les volumes striataux les plus faibles étaient ceux qui consommaient des psychostimulants depuis plus longtemps. Leurs performances cognitives étaient aussi plus faibles. Ces troubles cognitifs seraient associés au volume striatal. Ainsi, ces résultats suggèrent que l'augmentation striatale se produit chez les consommateurs de psychostimulants probablement comme une réponse compensatoire aux dégâts causés dans le striatum par les prises répétées de drogue, lors des premières phases de la dépendance. Cette augmentation serait associée à un système dopaminergique sous-activé (diminution de la densité des RD2 et libération réduite de DA endogène). Un usage cumulé de psychostimulants pourrait progressivement conduire à une diminution des volumes du striatum et à des performances cognitives réduites. Ce phénomène pourrait représenter une « normalisation » du volume striatal due à des expositions répétées aux effets dopamine-améliorant des psychostimulants.

La variation des volumes du striatum pourrait constituer un marqueur de l'état du système dopaminergique dans l'addiction. Et peut-être que ce défaut pourrait être un facteur prédisposant plutôt qu'une conséquence de l'addiction.

L'imagerie cérébrale semble avoir le potentiel d'aider les cliniciens à déterminer le niveau de traitement le plus approprié pour un patient et à encadrer leurs progrès de façon adéquate.

THESE SOUTENUE PAR : Cécile Chevallier

TITRE : Les médicaments dopaminergiques : de la maladie de Parkinson aux traitements des addictions

## **CONCLUSION**

La maladie de parkinson constitue un modèle d'étude des dysfonctionnements du système dopaminergique cérébral particulièrement intéressant pour la compréhension de la physiopathologie des addictions. La description du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique des patients parkinsoniens, mais aussi la triade psychique hypodopaminergique de ces patients, font écho aux troubles comportementaux et neurobiologiques rencontrés dans les addictions. L'identification des états d'hypo- et d'hyperdopaminergie qui caractérisent le niveau de stimulation du système dopaminergique et l'évolution des dysfonctionnements du système mésocorticolimbique nous ont permis de comprendre que la réactivité des systèmes dopaminergiques cérébraux était l'une des clefs de la vulnérabilité biologique d'un sujet aux addictions. Les fluctuations des niveaux de dopamine cérébrale encrent le sujet dans le cycle des addictions.

Ce postulat de départ rend compte de la complexité neurobiologique des addictions. Les désadaptations sont multiples (neuronales, endocriniennes, génétiques...) et vont bien au-delà du système dopaminergique. Ce système est interconnecté et dépendant de nombreux autres systèmes de neurotransmetteurs, d'où la grande difficulté de traiter les états de dépendance. Les désadaptations sont propres à un sujet. Elles dépendent notamment des prédispositions physiologiques du patient au processus addictif mais également de son profil neuropsychiatrique, l'ensemble étant déterminé génétiquement, et le tout interagissant avec un environnement pouvant être permissif pour le développement du processus addictif, ou au contraire protecteur.

En effet, les troubles du comportement (impulsivité, recherche de nouveauté), les pathologies psychiatriques co-occurentes (troubles bipolaires, dépression) et certains traits de la personnalité (personnalités limite, antisociale et schizotypique) semblent particulièrement impliqués dans le développement et la persistance des addictions.

Ces troubles du comportement pourraient limiter l'efficacité des traitements avec une capacité moindre de réponse voire une insensibilité des systèmes cérébraux aux traitements. Dans la prévention de la rechute, l'évaluation systématique des troubles comportementaux, de la tonalité hédonique et des traits de caractère des patients pourrait être une approche pertinente dans l'ajustement des interventions thérapeutiques. La prise en charge thérapeutique des patients dépendants s'engage progressivement vers une « personnalisation » des traitements en fonction des phénotypes propre à chaque patient.

Les médicaments dopaminergiques constituent une catégorie intéressante de composés pouvant être développés dans le domaine des addictions. Les antagonistes D3 et les agonistes partiels D3 pourraient limiter la rechute en agissant sur les comportements de recherche de drogue. Les antagonistes D2/5HT ont également un potentiel thérapeutique bénéfique lors du sevrage, notamment à l'alcool. Ils améliorent les symptômes affectifs et végétatifs secondaires au sevrage.

Il serait pertinent de pouvoir moduler l'administration de ces traitements dopaminergiques en fonction du niveau de «récupération» de la transmission dopaminergique. Le recours à la pharmacogénétique, aux tests pharmacologiques de labilité du système dopaminergique et le dosage de biomarqueurs périphériques sont autant de pistes thérapeutiques sérieusement envisagées pour la stabilisation de l'équilibre dopaminergique des patients souffrant d'addiction et la résolution de leurs troubles neuropsychiatriques.

Les connaissances en neurobiologie ne permettent pas encore d'expliquer chaque processus perturbant le circuit dopaminergique de la récompense. Des zones d'ombre persistent. Il serait notamment particulièrement important de comprendre les implications exactes du firing phasique ou tonique des neurones dopaminergiques du striatum sur le fonctionnement du réseau neuronal qui gère la motivation, le désir et le craving chez l'homme ; ou encore la puissance des facteurs génétiques, développementaux et environnementaux sur la progression de l'addiction. Une innovation de l'imagerie est son utilisation pour délimiter les interactions entre les variables environnementales et les circuits cérébraux sur la consommation de drogue.

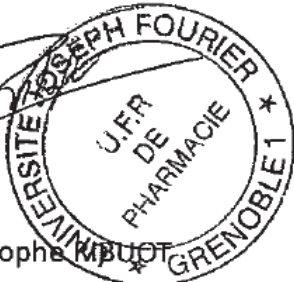

Une prise en charge thérapeutique optimale des addictions doit considérer qu'il s'agit d'une maladie neurobiologique mais également un trouble psychiatrique. Pour être efficace à long terme, et sur la base de ces hypothèses, les traitements pourraient se focaliser sur l'amélioration des fonctions dopaminergiques et incluent des interventions cognitives et comportementales spécifiques du patient pouvant être contrôlées sur la base des résultats offerts par l'imagerie médicale.

Les études d'imagerie cérébrale apportent un éclairage essentiel à la compréhension des addictions aux substances psychoactives. Les différentes techniques d'imagerie permettent de visualiser de façon dynamique les processus cérébraux intervenant dans les différents stades de la pathologie addictive (intoxication, sevrage, craving). Les transitions d'un état à un autre impliquent la "re-programmation" des circuits neuronaux touchant la récompense, la motivation, la mémoire, le contrôle inhibiteur et la réactivité au stress. Les techniques de stimulation cérébrale (neuromodulation magnétique ou électrique) pourraient trouver leur place dans cette étape de ré-équilibre des systèmes cérébraux. Leur utilisation dans les troubles de l'humeur a déjà fait ses preuves. Les effets modulateurs de la stimulation cérébrale pourraient permettre d'améliorer les troubles du comportement et les conditions du sevrage dans différentes addictions.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12 juin 2012

LE DOYEN



Pr Christophe M. Puot

LE PRESIDENT DE LA THESE



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Zagnoli F, Rouhart F. Maladie de Parkinson. Editions Doin; 2006.
2. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev. Neurol.* 2009;165(11):845-56.
3. Associati AP. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Texte révisié. 2e éd. Editions Masson; 2003.
4. Marieb E-N. Anatomie et physiologie humaines. Pearson Education; 2005.
5. Vidal. Vidal 2011 : Le Dictionnaire. 87e éd. Vidal; 2011.
6. Beljean-Leymarie M, Collignon A, Farinotti R, Doutremepuich C, Collectif. Médicaments. 3e éd. Groupe Liaisons; 2007.
7. Haute Autorité de Santé. Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles. HAS; 2007.
8. Thobois S, Ardouin C, Schmitt E, Lhommée E, Klingler H, Xie J, et al. [Behavioral disorders in Parkinson's disease: from pathophysiology to the mastery of dopaminergic treatment]. *Rev. Neurol.* 2010;166(10):816-21.
9. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004 mai;52(5):784-8.
10. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov. Disord.* 2006;21(2):148-58.
11. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 1998;31(3):160-8.
12. Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Richard IH, Starkstein SE, Martinez-Martin P. Anxiety rating scales in Parkinson's disease: a validation study of the Hamilton anxiety rating scale, the Beck anxiety inventory, and the hospital anxiety and depression scale. *Mov. Disord.* 2011;26(3):407-15.
13. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66(7):996-1002.
14. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005;128(Pt 6):1314-22.
15. Ravina B, Camicioli R, Como PG, Marsh L, Jankovic J, Weintraub D, et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology.* 2007;69(4):342-7.
16. Oehlberg K, Barg FK, Brown GK, Taraborelli D, Stern MB, Weintraub D. Attitudes regarding the etiology and treatment of depression in Parkinson's disease: a qualitative study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2008;21(2):123-32.

17. Veazey C, Aki SOE, Cook KF, Lai EC, Kunik ME. Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(3):310-23.
18. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2004;75(6):834-9.
19. Dissanayaka NNW, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov. Disord.* 2010;25(7):838-45.
20. Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SA, Grill S, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009;24(9):1333-8.
21. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, Delliaux M, Krystkowiak P, Destée A, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007;22(6):778-84.
22. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2002;73(6):636-42.
23. Czernecki V, Schüpbach M, Yaici S, Lévy R, Bardin E, Yelnik J, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov. Disord.* 2008;23(7):964-9.
24. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009;24(11):1561-70.
25. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010;67(5):589-95.
26. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2006;63(7):969-73.
27. Grosset KA, Macphee G, Pal G, Stewart D, Watt A, Davie J, et al. Problematic gambling on dopamine agonists: Not such a rarity. *Mov. Disord.* 2006;21(12):2206-8.
28. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006;21(12):2068-72.
29. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2007;64(2):212-6.
30. Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ, Schrag A. Pathological gambling in Parkinson's disease: risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Mov. Disord.* 2007;22(12):1757-63.
31. Szarfman A, Doraiswamy PM, Tonning JM, Levine JG. Association between pathologic gambling and parkinsonian therapy as detected in the Food and Drug Administration Adverse Event database. *Arch. Neurol.* 2006;63(2):299-300; author reply 300.
32. Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused

- by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2005;62(9):1377-81.
33. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin. Proc.* 2009;84(4):310-6.
  34. Mick TM, Hollander E. Impulsive-compulsive sexual behavior. *CNS Spectr.* 2006;11(12):944-55.
  35. Cannas A, Solla P, Floris GL, Serra G, Tacconi P, Marrosu MG. Aberrant sexual behaviours in Parkinson's disease during dopaminergic treatment. *J. Neurol.* 2007;254(1):110-2.
  36. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005;11(6):381-6.
  37. Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov. Disord.* 2006;21(4):524-9.
  38. Merims D, Giladi N. Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008;14(4):273-80.
  39. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007;22(8):1179-81.
  40. Lawrence AJ, Blackwell AD, Barker RA, Spagnolo F, Clark L, Aitken MRF, et al. Predictors of punding in Parkinson's disease: results from a questionnaire survey. *Mov. Disord.* 2007;22(16):2339-45.
  41. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* 2004;19(4):397-405.
  42. Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov. Disord.* 2006;21(12):2214-7.
  43. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2000;68(4):423-8.
  44. O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2009;23(2):157-70.
  45. Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol.* 2003;54:25-53.
  46. Evans AH, Lawrence AD, Cresswell SA, Katzenschlager R, Lees AJ. Compulsive use of dopaminergic drug therapy in Parkinson's disease: reward and anti-reward. *Mov. Disord.* 2010;25(7):867-76.
  47. Nausieda PA. Sinemet « abusers ». *Clin Neuropharmacol.* 1985;8(4):318-27.
  48. Merims D, Galili-Mosberg R, Melamed E. Is there addiction to levodopa in patients with Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2000;15(5):1014-6.
  49. Borek LL, Friedman JH. Levodopa addiction in idiopathic Parkinson disease. *Neurology.*



2005;65(9):1508.

50. Steiner I, Wirguin I. Levodopa addiction in non-parkinsonian patients. *Neurology*. 2003;61(10):1451.
51. Courty E, Durif F, Zenut M, Courty P, Lavarenne J. Psychiatric and sexual disorders induced by apomorphine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20(2):140-7.
52. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch. Neurol*. 2007;64(8):1089-96.
53. Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain*. 2010;133(Pt 4):1111-27.
54. Goetz CG. [Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): a new scale for the evaluation of Parkinson's disease]. *Rev. Neurol*. 2010;166(1):1-4.
55. Reynaud M. *Traité d'addictologie*. Médecine Sciences Publications; 2006.
56. Reynaud M, Collectif. *Addictions et psychiatrie*. Masson; 2005.
57. Drogues, Chiffres clés - 4e ed. <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/dce/dcc12.html>
58. Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict*. 1990;85(11):1403-8.
59. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Goldstein RZ. Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*. 2002;78(3):610-24.
60. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, et al. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse*. 2002;43(3):181-7.
61. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Thanos PPK, Logan J, Gatley SJ, et al. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse*. 2002;46(2):79-82.
62. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Wong C, et al. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999;291(1):409-15.
63. Swanson JM, Volkow ND. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(7):615-21.
64. Nader MA, Morgan D, Gage HD, Nader SH, Calhoun TL, Buchheimer N, et al. PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nat. Neurosci*. 2006;9(8):1050-6.
65. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat. Neurosci*. 2002;5(2):169-74.
66. Ridray S, Griffon N, Mignon V, Souil E, Carboni S, Diaz J, et al. Coexpression of dopamine D1 and D3 receptors in islands of Calleja and shell of nucleus accumbens of the rat: opposite and synergistic functional interactions. *Eur. J. Neurosci*. 1998;10(5):1676-86.

67. Le Foll B, Francès H, Diaz J, Schwartz J-C, Sokoloff P. Role of the dopamine D3 receptor in reactivity to cocaine-associated cues in mice. *Eur. J. Neurosci.* 2002;15(12):2016-26.
68. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1988;85(14):5274-8.
69. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology.* 2001;24(2):97-129.
70. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2002;159(10):1642-52.
71. Hiroi N, Agatsuma S. Genetic susceptibility to substance dependence. *Mol. Psychiatry.* 2005;10(4):336-44.
72. Gorwood P, Le Strat Y, Ramoz N. Le concept des addictions sous l'angle de la génétique. *Psychotropes.* 2008;14(3):29.
73. Young RM, Lawford BR, Nutting A, Noble EP. Advances in molecular genetics and the prevention and treatment of substance misuse: Implications of association studies of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene. *Addict Behav.* 2004;29(7):1275-94.
74. Xu M, Lin Z. Genetic influences of dopamine transport gene on alcohol dependence: a pooled analysis of 13 studies with 2483 cases and 1753 controls. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;35(5):1255-60.
75. Koller G, Zill P, Rujescu D, Ridinger M, Pogarell O, Fehr C, et al. Possible Association Between OPRM1 Genetic Variance at the 118 Locus and Alcohol Dependence in a Large Treatment Sample: Relationship to Alcohol Dependence Symptoms. *Alcoholism, clinical and experimental research* 2012
76. Thompson RD, Heffner JL, Strong JA, Blom TJ, Anthenelli RM. Relationship between the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive alcohol craving in alcohol-dependent adults: a pilot study. *Alcohol.* 2010;44(5):401-6.
77. Huggins KN, Mathews TA, Locke JL, Szeliga KT, Friedman DP, Bennett AJ, et al. Effects of early life stress on drinking and serotonin system activity in rhesus macaques: 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid predicts brain tissue levels. *Alcohol.* 2012;46(4):371-6.
78. Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011;12(11):623-37.
79. McClung CA, Nestler EJ. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nat. Neurosci.* 2003;6(11):1208-15.
80. Sturgess JE, George TP, Kennedy JL, Heinz A, Müller DJ. Pharmacogenetics of alcohol, nicotine and drug addiction treatments. *Addict Biol.* 2011;16(3):357-76.
81. Jaffe A, Du J, Huang D, Hser Y-I. Drug-abusing offenders with comorbid mental disorders: Problem severity, treatment participation, and recidivism. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2012
82. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the

National Comorbidity Survey. Arch. Gen. Psychiatry. 1994;51(1):8-19.

83. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA. 1990;264(19):2511-8.
84. Kessler RC. The epidemiology of dual diagnosis. Biol. Psychiatry. 2004;56(10):730-7.
85. Kessler RC. The World Health Organization International Consortium in Psychiatric Epidemiology (ICPE): initial work and future directions -- the NAPE Lecture 1998. Nordic Association for Psychiatric Epidemiology. Acta Psychiatr Scand. 1999;99(1):2-9.
86. Cacciola JS, Alterman AI, Habing B, McLellan AT. Recent status scores for version 6 of the Addiction Severity Index (ASI-6). Addiction. 2011;106(9):1588-602.
87. Substance Abuse Treatment for Persons With Co-Occurring Disorders - NCBI Bookshelf. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64197/>
88. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA. 200;289(23):3095-105.
89. Sifneos PE. The prevalence of « alexithymic » characteristics in psychosomatic patients. Psychother Psychosom. 1973;22(2):255-62.
90. Taylor GJ. Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment. Am J Psychiatry. 1984;141(6):725-32.
91. Flannery J, Taylor G. Toward integrating psyche and soma: psychoanalysis and neurobiology. Can J Psychiatry. 1981;26(1):15-23.
92. F farges, Corcos M, Speranza M, Loas G, Perez-Diaz F, Venisse J-L, et al. [Alexithymia, depression and drug addiction]. Encephale. 2004;30(3):201-11.
93. Taylor GJ, Parker JD, Bagby RM. A preliminary investigation of alexithymia in men with psychoactive substance dependence. Am J Psychiatry. 1990;147(9):1228-30.
94. Haviland MG, Hendryx MS, Shaw DG, Henry JP. Alexithymia in women and men hospitalized for psychoactive substance dependence. Compr Psychiatry. 1994;35(2):124-8.
95. Loas G. L'Anhédonie : L'Insensibilité au plaisir. Doin; 2002.
96. Leventhal AM, Kahler CW, Ray LA, Stone K, Young D, Chelminski I, et al. Anhedonia and amotivation in psychiatric outpatients with fully remitted stimulant use disorder. Am J Addict. 2008;17(3):218-23.
97. Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. Neurotox Res. 2008;14(2-3):169-83.
98. El-Guebaly N. Manic-depressive psychosis and drug abuse. Can Psychiatr Assoc J. 1975;20(8):595-8.
99. Farren CK, Mc Elroy S. Treatment response of bipolar and unipolar alcoholics to an inpatient dual diagnosis program. J Affect Disord. 2008;106(3):265-72.

100. Mirin SM, Weiss RD, Griffin ML, Michael JL. Psychopathology in drug abusers and their families. *Compr Psychiatry*. 1991;32(1):36-51.
101. Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML, Michael JL. Psychopathology in cocaine abusers. Changing trends. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1988;176(12):719-25.
102. Brady KT, Sonne SC, Malcolm RJ, Randall CL, Dansky BS, Simpson K, et al. Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: subtyping by affective disorder. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2002;10(3):276-85.
103. Lee B, London ED, Poldrack RA, Farahi J, Nacca A, Monterosso JR, et al. Striatal dopamine d2/d3 receptor availability is reduced in methamphetamine dependence and is linked to impulsivity. *J. Neurosci.* 2009;29(47):14734-40.
104. Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ESJ, Theobald DEH, Lääne K, et al. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*. 2007;315(5816):1267-70.
105. Colpaert K, Vanderplasschen W, De Maeyer J, Broekaert E, De Fruyt F. Prevalence and Determinants of Personality Disorders in a Clinical Sample of Alcohol-, Drug-, and Dual-Dependent Patients. *Substance Use & Misuse* 2012
106. Fenton MC, Keyes K, Geier T, Greenstein E, Skodol A, Krueger B, et al. Psychiatric comorbidity and the persistence of drug use disorders in the United States. *Addiction*. 2012;107(3):599-609.
107. Lal S. Apomorphine in the evaluation of dopaminergic function in man. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1988;12(2-3):117-64.
108. Pizzagalli DA, Evins AE, Schetter EC, Frank MJ, Pajtas PE, Santesso DL, et al. Single dose of a dopamine agonist impairs reinforcement learning in humans: behavioral evidence from a laboratory-based measure of reward responsiveness. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008;196(2):221-32.
109. Moulin M, Coquerel A. *Pharmacologie*. 2e éd. Editions Masson; 2002.
110. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989;251(1):238-46.
111. Semenova S, Markou A. Clozapine treatment attenuated somatic and affective signs of nicotine and amphetamine withdrawal in subsets of rats exhibiting hyposensitivity to the initial effects of clozapine. *Biol. Psychiatry*. 2003;54(11):1249-64.
112. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder--reviewing the evidence and clinical recommendations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008;32(6):1375-85.
113. Ingman K, Honkanen A, Hyytiä P, Huttunen MO, Korpi ER. Risperidone reduces limited access alcohol drinking in alcohol-preferring rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2003;468(2):121-7.
114. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5):532-5.

115. Orsetti M, Canonico PL, Dellarole A, Colella L, Di Brisco F, Ghi P. Quetiapine prevents anhedonia induced by acute or chronic stress. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(8):1783-90.
116. Zhornitsky S, Potvin S, Stip E, Rompré P-P. Acute quetiapine dose-dependently exacerbates anhedonia induced by withdrawal from escalating doses of d-amphetamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(10):695-703.
117. Feltenstein MW, Do PH, See RE. Repeated aripiprazole administration attenuates cocaine seeking in a rat model of relapse. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2009;207(3):401-11.
118. Heidbreder CA, Newman AH. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2010;1187:4-34.
119. Le Foll B, Goldberg SR, Sokoloff P. The dopamine D3 receptor and drug dependence: effects on reward or beyond? *Neuropharmacology*. 2005;49(4):525-41.
120. Weinberger AH, Reutenauer EL, Jatlow PI, O'Malley SS, Potenza MN, George TP. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of oral selegiline hydrochloride for smoking cessation in nicotine-dependent cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2010;107(2-3):188-95.
121. Baker J, Jatlow P, Pade P, Ramakrishnan V, McCance-Katz EF. Acute cocaine responses following cocaethylene infusion. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007;33(4):619-25.
122. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob. Res*. 2005;7(4):491-9.
123. Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002;62 Suppl 2:25-35.
124. Shearer J, Wodak A, van Beek I, Mattick RP, Lewis J. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction*. 200;98(8):1137-41.
125. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*. 1997;386(6627):827-30.
126. Goldstein RZ, Volkow ND. Oral methylphenidate normalizes cingulate activity and decreases impulsivity in cocaine addiction during an emotionally salient cognitive task. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):366-7.
127. Titus JC, Dennis ML, Lennox R, Scott CK. Development and validation of short versions of the internal mental distress and behavior complexity scales in the Global Appraisal of Individual Needs (GAIN). *J Behav Health Serv Res*. 2008;35(2):195-214.
128. Carrera MP, Carey RJ, Dias FRC, de Mattos LW. Memory re-consolidation and drug conditioning: an apomorphine conditioned locomotor stimulant response can be enhanced or reversed by a single high versus low apomorphine post-trial treatment. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2012;220(2):281-91.
129. Happe S, Tings T, Koch W, Welsch J, Helmschmied K, Baier PC, et al. Growth hormone response in low-dose apomorphine test correlates with nigrostriatal dopamine transporter binding in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2007;114(5):589-94.

130. Jimerson DC, Cutler NR, Post RM, Rey A, Gold PW, Brown GM, et al. Neuroendocrine responses to apomorphine in depressed patients and healthy control subjects. *Psychiatry Res.* 1984;13(1):1-12.
131. Smolka MN, Budde H, Karow AC, Schmidt LG. Neuroendocrinological and neuropsychological correlates of dopaminergic function in nicotine dependence. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2004;175(3):374-81.
132. Schmidt K, Nolte-Zenker B, Patzer J, Bauer M, Schmidt LG, Heinz A. Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*. 2001;34(2):66-72.
133. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995;52(6):456-63.
134. Ersche KD, Roiser JP, Lucas M, Domenici E, Robbins TW, Bullmore ET. Peripheral biomarkers of cognitive response to dopamine receptor agonist treatment. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011;214(4):779-89.
135. Sedaghati M, Vousooghi N, Goodarzi A, Yaghmaei P, Mokri A, Zarrindast M-R. Expression of NR3B but not NR2D subunit of NMDA receptor in human blood lymphocytes can serve as a suitable peripheral marker for opioid addiction studies. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;633(1-3):50-4.
136. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(33):5187-93.
137. Gage BF, Eby C, Johnson JA, Deych E, Rieder MJ, Ridker PM, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008;84(3):326-31.
138. Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS, Watson MS, Flockhart DA, Gage B, et al. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet. Med.* 2008;10(2):139-50.
139. Anton RF, Oroszi G, O'Malley S, Couper D, Swift R, Pettinati H, et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence (COMBINE) study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008;65(2):135-44.
140. David SP, Niaura R, Papandonatos GD, Shadel WG, Burkholder GJ, Britt DM, et al. Does the DRD2-Taq1 A polymorphism influence treatment response to bupropion hydrochloride for reduction of the nicotine withdrawal syndrome? *Nicotine Tob. Res.* 2003;5(6):935-42.
141. Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon J-J, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007;81(5):719-28.
142. Feil J, Zangen A. Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(4):559-74.
143. Brunelin J, Galinowski A, Januel D, Poulet E, Collectif. *Stimulation magnétique transcrânienne : Principes et applications en psychiatrie.* Solal Editeurs; 2009.

144. Loo CK, Sachdev P, Martin D, Pigot M, Alonzo A, Malhi GS, et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010;13(1):61-9.
145. Luigjes J, van den Brink W, Feenstra M, van den Munckhof P, Schuurman PR, Schippers R, et al. Deep brain stimulation in addiction: a review of potential brain targets. *Mol. Psychiatry* 2012
146. Rouaud T, Lardeux S, Panayotis N, Paleressompoulle D, Cador M, Baunez C. Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010;107(3):1196-200.
147. Renton P. *Imagerie médicale. PCEM DCEM*; 2005.
148. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry.* 2001;158(12):2015-21.
149. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, et al. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry.* 2001;158(3):377-82.
150. Kosten TR, Scanley BE, Tucker KA, Oliveto A, Prince C, Sinha R, et al. Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(3):644-50.
151. Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005;62(7):761-8.
152. Goldstein RZ, Craig ADB, Bechara A, Garavan H, Childress AR, Paulus MP, et al. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.).* 2009;13(9):372-80.
153. Zubieta JK, Gorelick DA, Stauffer R, Ravert HT, Dannals RF, Frost JJ. Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat. Med.* 1996;2(11):1225-9.
154. Jacobsen LK, Giedd JN, Gottschalk C, Kosten TR, Krystal JH. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 2001;158(3):486-9.
155. Chang L, Cloak C, Patterson K, Grob C, Miller EN, Ernst T. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response. *Biol. Psychiatry.* 2005;57(9):967-74.
156. OMS | Chapitre 2: Impact des troubles mentaux et du comportement <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/fr/index1.html>
157. Robinson TE, Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 2008;363(1507):3137-46.
158. Charles-Nicolas AJ, Valleur V. *Les conduites ordaliques. La vie du toxicomane.* Olievenstein C. Paris; 1982.
159. Valleur M. Jeu pathologique et conduites ordaliques. *Psychotropes.* 2005;11(2):9.
160. Goodman A. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem. Pharmacol.*

2008;75(1):266-322.

161. Maldonado R. [The endogenous opioid system and drug addiction]. *Ann Pharm Fr.* 2010;68(1):3-11.
162. Solomon RL, Corbit JD. An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev.* 1974;81(2):119-45.
163. Vezina P. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004;27(8):827-39.
164. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature.* 2001;411(6833):86-9.
165. Tassin J-P, Lanteri C, Salomon L. [Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons: As a mechanism for drug addiction]. *Med Sci (Paris).* 2006;22(10):798-800.
166. Tassin J-P. Proposition d'un modèle neurobiologique de l'addiction. *Psychotropes.* 2008;14(3):11.
167. Taylor GJ, Bagby RM, Ryan DP, Parker JD, Doody KF, Keefe P. Criterion validity of the Toronto Alexithymia Scale. *Psychosom Med.* 1988;50(5):500-9.



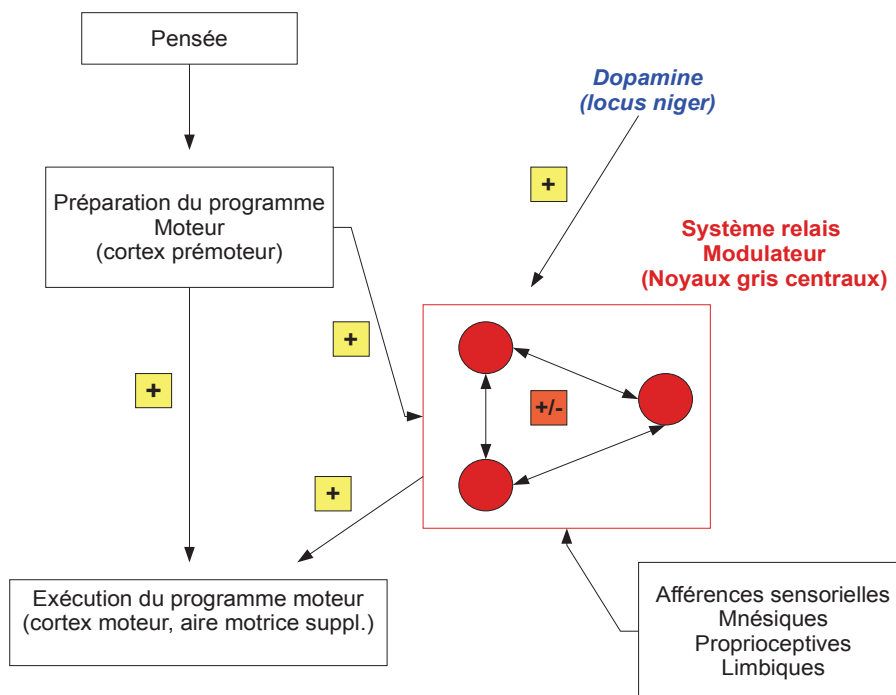
## **ANNEXES**

- ANNEXE 1 :** Le fonctionnement des noyaux gris centraux
- ANNEXE 2 :** Prise en charge thérapeutique du patient parkinsonien
- ANNEXE 3 :** Critères pour le diagnostic des troubles addictifs selon Goodman
- ANNEXE 4 :** Définitions des usages
- ANNEXE 5 :** Les théories autour de la physiopathologie de l'addiction
- ANNEXE 6 :** La sensibilisation comportementale et la LTP/LTD
- ANNEXE 7 :** Les dysfonctionnements neurobiologiques de l'addiction
- ANNEXE 8 :** Les systèmes de neurotransmetteurs modulant l'activité dopaminergique
- ANNEXE 9 :** Caractérisation des différentes étapes du cycle de l'addiction
- ANNEXE 10 :** Les principales drogues et leurs propriétés
- ANNEXE 11 :** Lacunes des traitements actuels
- ANNEXE 12 :** Les échelles diagnostiques des troubles neuropsychiatriques

## ANNEXE 1

### Le fonctionnement des noyaux gris centraux

**Figure 1** *Rôle des noyaux gris centraux dans la motricité (Zagnoli, Rouhart ; 2006)*



Légende : (+ : système activateur ; - : système inhibiteur ; +/- : système modulateur)

Un modèle de fonctionnement des NGC, proposé dans les années 1980 par Albin, Alexander et DeLong, rend compte du fonctionnement normal du système dans la régulation des mouvements mais aussi du fonctionnement pathologique dans les syndromes hyper- et hypo-kinétiques. Ces auteurs ont décrit un réseau comportant plusieurs circuits en parallèles qui impliquent les NGC et les voies thalamo corticales.

Chaque circuit est indépendant et assure un rôle particulier : moteur, associatif ou limbique. Ils sont constitués de boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales reliant des aires corticales spécifiques à des territoires indépendants des NGC qui projettent en retour sur les mêmes aires corticales via des noyaux de relais spécifiques du thalamus.

Le circuit moteur squelettique implique le cortex moteur précentral et le cortex somatosensoriel post central qui projettent sur le putamen. Le putamen projette à son tour sur les structures efférentes du GPI ventral et la SNr. Ces noyaux projettent respectivement sur les noyaux Vop (VLa) et Voa (VA) du thalamus. A l'intérieur de cette boucle motrice, les auteurs distinguent deux voies sur la base de l'existence de deux sous populations de neurones du striatum selon leurs cibles et leur sensibilité à la dopamine :

- Les neurones synthétisant le neuropeptide substance P projettent monosynaptiquement sur les deux noyaux de sortie des NGC (GPI et SNr), constituant ce que l'on appelle la **voie directe**.
- Ceux contenant la dynorphine et l'enképhaline projettent sur le GPe dont les efférences ciblent le NST, puis de ce noyau projettent sur GPI / SNr. Cette projection polysynaptique vers les noyaux de sortie est appelée **voie indirecte**.

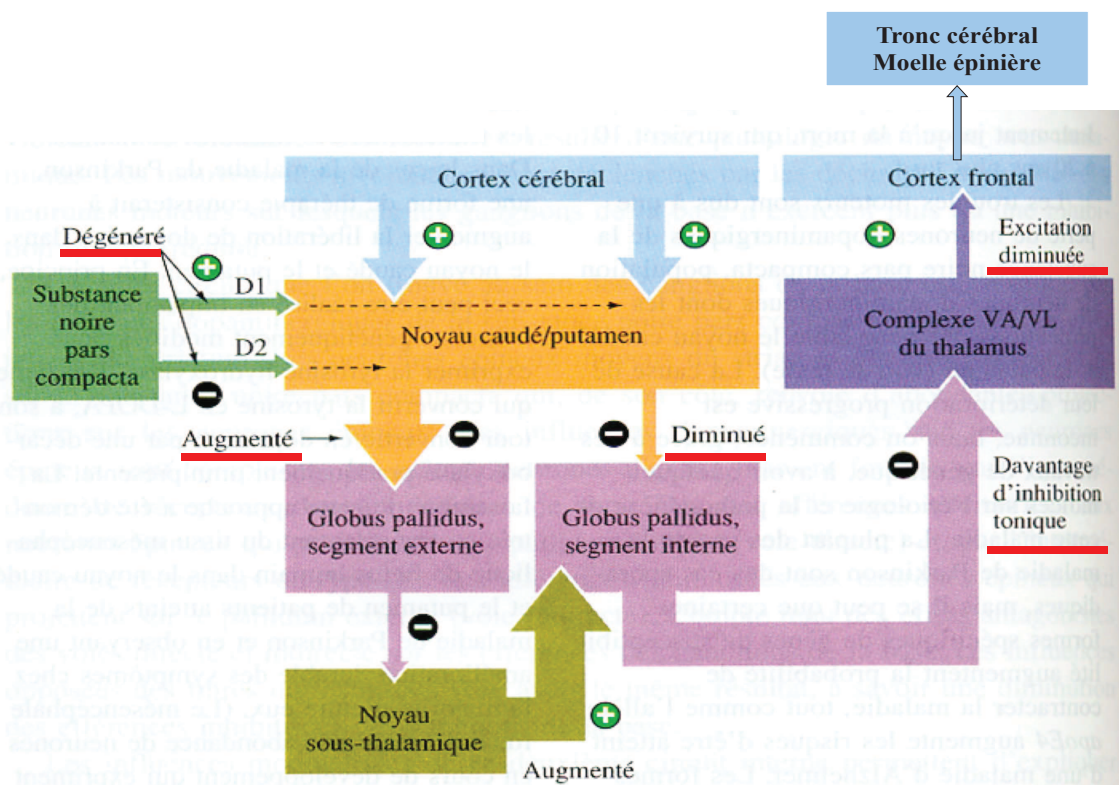
Les deux voies ont des rôles fonctionnels opposés puisque l'activation de la voie directe induit une réduction de l'activité des noyaux de sortie conduisant à une désinhibition de l'activité thalamocorticale. Les conséquences en sont une facilitation des mouvements. A l'inverse, l'activation de la voie indirecte aboutit à une inhibition de l'activité thalamocorticale ce qui tend à réduire les mouvements. En effet, l'interposition du NST entre le GPe et les noyaux de sortie entraîne une hyperactivité des GPi / SNr car le NST est excitateur et voit son activité augmenter lorsqu'il n'est plus inhibé par les afférences du GPe. On parle ici aussi de désinhibition. Les projections du cortex sur les NGC et les projections réciproques thalamocorticales sont glutamatergiques excitatrices.

### Altération du circuit moteur des NGC dans la maladie de Parkinson

La dopamine est produite par les neurones de la Substance Noire pars compacta (SNc). Les neurones de la voie dopaminergique nigrostriatale projettent sur deux types de neurones striataux. Ceux de la voie directe possèdent des récepteurs D1 et ceux de la voie indirecte ont des récepteurs de type D2. Leur sensibilité à la dopamine est opposée. La dopamine produit un effet excitateur sur les récepteurs D1 et inhibiteur sur les récepteurs D2. Par son effet sur le striatum la dopamine entraîne une diminution de l'activité en sortie des NGC et produit ainsi une désinhibition des voies thalamocorticales. Ceci facilite l'exécution des mouvements.

Ainsi, on peut aisément concevoir qu'une carence en dopamine secondaire à une lésion du locus niger entraîne un dysfonctionnement du système relais de la motricité. Ce dysfonctionnement consiste en un défaut d'initiation de l'exécution du programme moteur et conduit donc à une diminution des capacités motrices, en particulier pour les mouvements automatiques. (Figure 1)

**Figure 1** *Altération du circuit moteur des NGC dans la Maladie de Parkinson (Marieb ; 2002)*



## ANNEXE 2

### Prise en charge thérapeutique du patient parkinsonien

L'instauration d'un traitement chez un patient parkinsonien ne fait appel à aucun consensus. Cependant, l'âge de début et l'importance de la gêne fonctionnelle sont les deux facteurs qui guident les choix thérapeutiques.(7,8)

**En l'absence de retentissement moteur**, les traitements médicamenteux antiparkinsoniens ne sont pas indispensables. Des mesures non médicamenteuses peuvent suffire, telles que la pratique d'exercices physiques quotidiens d'assouplissement, de coordination des mouvements et d'entretien des réflexes de posture. D'autres traitements peuvent s'avérer nécessaires dès la phase initiale : antalgiques, anxiolytiques, antidépresseurs, antihypotenseurs.

**Lorsque la gêne est minime**, peuvent être utilisés en fonction du symptôme prédominant et de l'âge : des agonistes dopaminergiques, des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B, des anticholinergiques (effet sur tremblement uniquement).

**Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel**, il est alors question d'instaurer la L-dopa ou un agoniste dopaminergique. A ce sujet, deux points de vue s'opposent: faut-il prescrire d'emblée de la L-dopa ou retarder son utilisation au profit des agonistes dopaminergiques ? En effet, le principal problème est la survenue de fluctuations motrices qui pourraient être dues au choix thérapeutique initial. Ainsi, les arguments en faveur d'un traitement précoce par la L-dopa sont qu'il s'agit du médicament le plus puissant, le plus fiable, le plus efficace et le plus durable. Les agonistes dopaminergiques présentent plus d'effets secondaires. Leur efficacité est moindre, nécessite des posologies élevées, s'épuise rapidement et seules 30 à 40% des patients sont encore en monothérapie par des agonistes après 4 ans de traitement. Enfin, la L-dopa est moins coûteuse que les agonistes dopaminergiques. Cependant un argument majeur pousse à retarder l'introduction de la L-dopa. Il s'agit du risque de survenue de fluctuations motrices. Expérimentalement, la L-dopa donnée précocement, ne serait-ce qu'une seule fois, favorise la survenue de dyskinésies (phénomène de « *priming*<sup>5</sup> » ou d'amorçage). En stimulant les récepteurs de façon continue (et non pulsatile) les agonistes retardent et divisent par 2 à 4 ce risque. Par ailleurs, la survenue des fluctuations motrices est corrélée à la pente évolutive de la dénervation. Or, cette pente est plus importante au début de la maladie. A ce stade, la prescription de L-dopa favoriserait donc les dyskinésies. S'il est vrai que l'efficacité des agonistes dopaminergiques utilisés en monothérapie est inférieure à celle de la L-dopa, elle est quand même évaluée à 90% la première année de traitement. Enfin, le surcoût de ce traitement est à confronter au coût des fluctuations motrices.

L'âge du patient va conditionner le traitement :

- chez le sujet jeune, il faut privilégier les agonistes dopaminergiques le plus longtemps possible. Cette population de patient est en effet plus à risque de développer des complications motrices. Le recours à la dopathérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante. La dose unitaire minimale efficace de L-dopa (propre à

---

<sup>5</sup> *Priming*: sensibilisation des récepteurs dopaminergiques par l'intermédiaire d'une modification de leurs gènes de régulation pour une prise unique, responsable d'un risque accru de fluctuations motrices lors d'une prise ultérieure.

chaque patient) sera recherchée, et la répartition horaire des prises médicamenteuses sera optimisée afin d'assurer une efficacité thérapeutique continue.

- chez le sujet âgé, les effets secondaires et les troubles cognitifs sont fréquents et la tolérance pour les agonistes dopaminergiques est moindre. La L-dopa peut être utilisée en première intention. L'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

Dans tous les cas, l'instauration d'un médicaments antiparkinsonien devra se faire progressivement. La L-dopa comme les agonistes dopaminergiques peuvent mettre 2 à 3 mois pour apporter un effet thérapeutique. Débuter par de petites doses permet de trouver la posologie minimale efficace et de limiter les effets secondaires. L'objectif est de rendre au patient un bénéfice fonctionnel certain sans chercher pour autant à faire disparaître totalement tous les symptômes.

Après une période de stabilisation (« lune de miel ») plus ou moins longue, la situation clinique s'aggrave du fait de la survenue de complications motrices liées au traitement dopaminergique (fluctuations motrices, effets *on/off*, dyskinésies) et de l'apparition ou de l'aggravation de signes propres à la maladie de Parkinson non dopa-dépendants (troubles liés à l'insuffisance du système sympathique). Face à cette situation, la prise en charge se modifie. La prescription médicamenteuse devient plus complexe. Il faut avoir recours aux différentes formes galéniques de la L-dopa, les associer à un agoniste dopaminergique, un ICOMT. Il faut alors tenter de trouver le meilleur compromis possible entre l'efficacité du traitement et les effets secondaires qu'il engendre.

## **ANNEXE 3**

### **Critères pour le diagnostic des troubles addictifs selon Goodman (1990)(58)**

**A : Échecs répétés de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.**

**B : Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.**

**C : Sentiment de plaisir, de soulagement en entreprenant le comportement.**

**D : Sentiment de perte de contrôle pendant la réalisation du comportement.**

**E : Au moins 5 des items suivants :**

1. Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation.
2. Fréquence du comportement plus importante ou sur une période de temps plus longue que celle envisagée.
3. Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement.
4. Importante perte de temps passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets.
5. Réalisation fréquente du comportement lorsque des obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies.
6. D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement.
7. Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement.
8. Tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué si le comportement est poursuivi avec la même intensité.
9. Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.

**F : Certains symptômes du trouble ont persisté au moins un mois ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.**

## ANNEXE 4

### Définitions des usages (3,156)

#### **UTILISATION NOCIVE POUR LA SANTE (CIM 10)**

- Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques ou psychiques.
- Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et à souvent des conséquences sociales négatives.
- La désapprobation par autrui, ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. On ne fait pas ce diagnostic quand le sujet présente un syndrome de dépendance, un trouble spécifique lié à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances psychoactives.
- L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

#### **ABUS DE SUBSTANCES PSYCHO-ACTIVES DSM IV (1994)**

A - Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois

1 - **Utilisation répétée** d'une substance conduisant à l'**incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison** (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).

2 - **Utilisation répétée** d'une substance **dans des situations où cela peut être physiquement dangereux** (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).

3 - **Problèmes judiciaires répétés** liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).

4 - **Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux**, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B - Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance

### **Dépendance DSM IV (1994)**

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :

- 1 - existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
  - b. effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
- 2 - existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance
  - b. la même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage
- 3 - la substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.
- 4 - un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.
- 5 - un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
- 6 - d'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.
- 7 - l'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.



## ANNEXE 5

### Les théories autour de la physiopathologie de l'addiction

- La Théorie de l'Hédonie

Les explications les plus anciennes de l'addiction supposent que les addictions sont guidées par les sentiments de plaisir ressentis lors de l'administration d'une drogue. La théorie d'hédonie énonce que les drogues agissent comme des récompenses car elles induisent une sorte de plaisir, et que c'est précisément ce plaisir, et donc la dopamine, qui pousserait le toxicomane à rechercher la consommation de son produit.(95) Cette théorie de l'hédonie ne peut cependant pas expliquer les effets déplaisants ressentis par les patients lors de prises importantes et prolongées de drogue.

Berridge et al ont alors étudié le rôle de la dopamine dans la médiation du plaisir. Contrairement à l'hypothèse de l'hédonie, une déplétion quasi totale en dopamine par des neurotoxines ne diminue pas les expressions faciales du plaisir ressenti au cours de la consommation d'un stimulus, même si cela abolit la motivation à consommer ce stimulus. Donc, même si le « plaisir » ressenti par les sujets souffrant d'addiction est inconscient, le « plaisir sensoriel » ressenti, par exemple, lors d'une prise alimentaire agréable est lui tout à fait concret. Ainsi, la dopamine ne semble pas être le médiateur du plaisir sensoriel, mais elle pourrait bien être le médiateur d'autres formes de plaisir, reliant l'euphorie d'une prise de drogue à son utilisation compulsive.

N'importe quel stimulus suscitant l'initiation d'un comportement de consommation servira de récompense ou de « renforcement positif ». Ce comportement d'approche est assimilé à une expérience du plaisir. C'est la réponse d'approche et l'élan de motivation induits par les récompenses qui semblent les plus associés au plaisir.

- Théorie de l'incitation de sensibilisation (*Incentive sensitization theory*)

Robinson et Berridge articulent dans leur modèle (45), éléments de comportementalisme et éléments neuro-biologiques. Se basant sur des modèles animaux, les auteurs avancent l'hypothèse d'une sensibilisation du système neurologique responsable de la recherche et de la consommation compulsive du toxique : le système dopaminergique mésolimbique. Cette sensibilisation neurochimique serait liée aux prises répétées de drogues.(157)

Par ailleurs, une sensibilisation comportementale semble se mettre en place. Cette voie neurologique serait impliquée dans les phénomènes d'incitation et de récompense induit par une substance mais pas dans les effets euphorisants de la substance. La consommation peut ne pas être motivée par un désir sous-jacent mais seulement par un besoin. En effet, les cliniciens ont observés depuis longtemps que les toxicomanes perdent assez rapidement le plaisir associé à la consommation. On parle d' « anhédonie ». C'est ainsi que les auteurs distinguent le fait d'apprécier, d'aimer le produit (*liking*) du fait d'avoir besoin de le consommer (*wanting*). La sensibilisation comportementale traduirait une augmentation de la valeur affective attractive attribuée à une drogue et aux stimuli qui lui sont associés, conduisant à une recherche compulsive de cette drogue (le *wanting*) dissociée du plaisir procuré par celle-ci (le *liking*). Le système dopaminergique interviendrait tout particulièrement dans la dimension du *wanting*.

Cette conception de l'addiction permettrait d'expliquer l'usage compulsif de dopamine chez les patients parkinsoniens souffrant du Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique (tolérance aux effets agréables du traitement qu'ils réclament néanmoins de plus en plus).

- La dérégulation de l'homéostasie hédonique (DHH)

Quelques modèles de l'addiction suggèrent également que les patients souffrant d'addiction sont motivés par la prise de drogue, pas seulement pour le plaisir, mais aussi -et peut-être surtout- par le désir d'éviter les symptômes déplaisants du sevrage.

La théorie des « **processus opposants** » propose que les doses plaisantes d'une drogue activent un processus dose-dépendant « a » dans les circuits cérébraux de la récompense, qui déclenchent en retour l'activation d'un processus déplaisant « b », afin de restaurer l'homéostasie. L'état subjectif d'un individu correspond à l'addition des processus « a » et « b ». Le processus « a » est responsable de l'euphorie, le processus « b » se manifeste initialement comme le déclin de l'euphorie après le pic initial. Avec l'utilisation répétée de drogue, le processus « b » se renforce et se manifeste une tolérance à l'euphorie. Les sensations désagréables du sevrage surviennent lorsque l'effet de la drogue s'estompe et que le processus « b » dure plus longtemps que le processus « a ». Seul le processus « b » gagne en amplitude et en durée lors d'une consommation répétée de drogue. Une simple dose suffit à réinstaller ce processus et à déclencher le sevrage. L'abstinence en drogue permet un retour à la normale de l'équilibre entre les processus « a » et « b ».

Le modèle de dérégulation de l'homéostasie hédonique proposé par Koob et Le Moal (69) est une variante de la théorie des processus opposants basée sur une adaptation allostatique, plutôt qu'homéostatique (*Figure*). Les substances dites “toxicomanogènes” augmentent l'activité électrique du système hédonique indirectement en abaissant le seuil d'activation ou seuil hédonique. Ce phénomène a été observé après administration de tous les toxiques dont l'homme abuse, y compris l'alcool et la nicotine. Cet effet modulateur des drogues sur le système hédonique dépend en partie de la transmission dopaminergique du cerveau. L'abaissement du seuil hédonique est suivi assez rapidement d'un effet rebond, c'est-à-dire d'une élévation temporaire du seuil d'activation suivie d'un retour plus ou moins rapide à la normale. Cet effet rebond constituerait une contre-réaction physiologique à l'activation anormalement élevée du système hédonique déclenchée par la drogue. La diminution des niveaux de base de la dopamine est telle, que les stimuli de récompense « naturels » sont moins aptes à augmenter la transmission dopaminergique. Ces changements pourraient expliquer les symptômes émotionnels négatifs observés lors du sevrage à l'alcool, la morphine, la cocaïne et la nicotine. Cette réponse tardive évolue au fur et à mesure des épisodes de sevrage répétés et tient un rôle important dans l'escalade des consommations de drogue.

Les administrations répétées de substances psychotropes conduisent à une sommation temporelle des réactions opposantes. Ce phénomène de sommation entraîne au gré des jours une élévation considérable du seuil hédonique au-dessus du seuil initial. Il y a progressivement une dérégulation de l'homéostasie hédonique (DHH). L'élévation du seuil hédonique précède et est fortement corrélée avec l'escalade de la consommation de drogue. Une fois le niveau maximal atteint, l'élévation du seuil hédonique persiste plusieurs jours sans signe évident de récupération fonctionnelle. Tout se passe comme si, après escalade, la régulation du seuil s'effectuait autour d'une nouvelle norme physiologique : l'allostasie.

Au cours du passage de l'usage à la dépendance, le système hédonique du cerveau devient de moins en moins réceptif aux stimulations de l'environnement. Le seuil hédonique augmentant, la drogue apparaît progressivement à l'utilisateur comme le seul moyen de recouvrer rapidement son état normal (dépendance). Dans le même temps, les doses initiales ne suffisent plus à abaisser le seuil au niveau atteint lors des premières expériences avec la drogue (tolérance), ce qui

pousserait l'utilisateur à augmenter les doses. La dépendance et la tolérance aux drogues sont deux aspects différents d'un même déficit fonctionnel dans le système hédonique. Une diminution de l'effet hédonique de la drogue survient suite à la tolérance qui se développe dans le système de la récompense.

- La théorie de l'habitude

Cette théorie correspond à une approche récente de l'addiction qui minimise la part des émotions afin de mettre l'accent sur les mécanismes d'apprentissage. Les phénomènes addictifs ont des similarités frappantes avec les phénomènes de récompense naturelle retrouvés dans la motivation, l'apprentissage et la mémoire. Les processus cellulaires/moléculaires et les cibles génomiques de l'addiction seraient induits par les mêmes facteurs neurotrophiques que dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire.

Une habitude est une action automatique effectuée dans une situation donnée, sans lien direct avec le but de cette action. Les prémisses de cette théorie sont qu'au cours d'une consommation répétée de drogue, il y a une éventuelle progression vers une forme de comportement automatique, où le contrôle volontaire sur la prise de drogue est perdu. La dopamine striatale est clairement impliquée dans le développement et le renforcement des réponses automatiques aux habitudes. Les neurones dopaminergiques signalent les erreurs dans la prédiction des récompenses. Cette étape est essentielle à l'apprentissage. Or, l'exposition répétée aux psychostimulants facilite l'apprentissage et déclenche des neuroadaptations dans le système dopaminergique et les voies de signalisation intra-cellulaire similaires à celles rencontrées dans l'apprentissage. La consommation de drogue devient un processus automatisé des fonctions cérébrales. Ce dysfonctionnement rappelle fortement le « punding » rencontré chez les patients parkinsoniens. Ce type de stéréotypie correspond au traitement aberrant des stratégies procédurales automatisées précédemment apprises. Les individus deviennent incapables de contrôler les réponses motrices sélectionnées. Les neuroadaptations observées dans l'apprentissage des comportements de l'addiction impliqueraient la voie dopaminergique mésocorticale avec des dysfonctionnement au niveau du cortex préfrontal et de l'amygdale.

- Le modèle de l'Ordalie

Cette théorie psychocomportementale, à la frontière de la psychanalyse, fournit des éléments de compréhension des processus psychologiques entourant l'addiction, et plus particulièrement les addictions comportementales.

La conduite addictive comporterait, en proportions variables, deux versants opposés : d'une part la recherche de sécurité à travers la routine de l'habitude puis l'instauration de la dépendance physiologique ; d'autre part la recherche de sensations et de risque, constituant la dimension ordalique des addictions. Ce modèle, proposé en 1981 par Charles-Nicolas et Valleur, constitue une approche psychopathologique particulière des toxicomanies.(158)

L'ordalie est le terme qui désigne « toute épreuve juridique usitée au Moyen-Age sous le nom de *Jugement de Dieu* » et implicitement l'acceptation et la condamnation des actes.

La conduite ordalique désigne le fait, pour un sujet, de s'engager de façon plus ou moins répétitives dans des épreuves comportant un risque souvent mortel. Le fantasme ordalique serait le fait de se remettre à l'Autre, au hasard, à la chance, pour le maîtriser ou être l'élu, et par sa survie de prouver tout son droit à la vie, son caractère exceptionnel.

Cette conduite ordalique est donc à deux faces : abandon ou soumission au verdict du destin mais aussi tentative de maîtrise, de reprise du contrôle sur sa vie. Elle implique une relation subjective très particulière au risque. Le « risque ordalique » présente certaines caractéristiques :

- Un rapport subjectif positif au risque : il s'agit d'un risque choisi et non d'un risque subi et le sujet en attend consciemment ou non un mieux-être. La prise de risque est vécue comme une épreuve que l'on peut traverser avec succès, voire comme une séquence de mort suivie de résurrection.
- Une relation « animiste » à la chance, au hasard, au destin : fantasmatiquement, cette épreuve, bien que solitaire et auto-imposée, a toujours un juge.
- Un sentiment d'emprise sur la situation : le paradoxe de la conduite ordalique est de s'en remettre totalement à l'autre mais avec l'idée de le maîtriser et, à un niveau ultime et de façon magique, la mort-renaissance devient alors auto-engendrement.
- Un versant transgressif : la prise de risque, dans le mouvement ordalique, est une façon d'invalider tous les dépositaires de la loi, comme si le fait de risquer l'enjeu suprême plaçait le sujet au-dessus de toute règle et de toute convention. L'usage de drogues interdites tente les jeunes par l'attrait même de l'interdit et l'exposition au danger redouble la transgression d'une attaque aux valeurs aujourd'hui sacrées que sont le corps, la santé, la jeunesse...
- Un appel à la loi : le refus de règle et l'invalidation des dépositaires de la loi se doublent d'un appel à une loi supérieure en quelque sorte plus légitime. De même que l'importance des sacrifices consentis par obéissance à une religion démontre la puissance sacrée des dogmes, c'est ici l'importance de la prise de risque qui témoigne de la légitimité de la conduite et de la revendication implicite du sujet.

Si l'on fait de la conduite ordalique une dimension des constellations addictives, les diverses formes d'addictions peuvent s'ordonner selon leur « gradient ordalique », c'est-à-dire selon la part active, choisie, du risque encouru. Dans cette classification des addictions, le tabagisme, encore aujourd'hui plutôt vécu comme habitude et dépendance pure que comme transgression et prise de risque, s'opposera aux toxicomanies « historiques » : héroïnomanie ou cocaïnomanie, dans lesquelles les dimensions ordaliques sont souvent au premier plan.

Le jeu pathologique, addiction sans drogue la plus universellement admise, occupe une place centrale dans ce qui serait une classification des addictions selon un axe dépendance/conduite ordalique.(159) Le risque y est en effet perçu de façon très aiguë, même s'il ne s'agit pas, comme dans l'imagerie de l'overdose, d'un risque immédiatement vital. Le jeu est en effet un parfait laboratoire pour explorer les relations du sujet au hasard et au risque. Ce modèle est parfaitement transposable à l'ensemble des addictions comportementales.

- Les addictions comportementales

Les approches théoriques comportementales se fondent sur le modèle du conditionnement opérant: les renforcements positifs du jeu pathologique sont principalement le gain et la résistance à l'extinction malgré la répétition des pertes. Mais aussi ceux fournis par l'ambiance du lieu où se déroule le jeu (casino, cercle,...), les interactions positives avec les autres joueurs, les « near misses » (presque-gain) qui ne rapportent au joueur que l'émotion de s'être rapproché de la fortune. Les renforcements négatifs sont liés à l'anxiété et à la dépression qui favorisent le recours auto-thérapeutique au jeu. Et également au fait de continuer à jouer pour éviter les affects pénibles liés aux pertes. Le niveau d'impulsivité constitue un facteur prédictif de la sévérité des symptômes chez le joueur pathologique.

Les théories cognitives du jeu pathologique mettent en évidence le rôle de cognitions erronées multiples dans les processus du jeu. L'illusion de contrôle est fondée sur la croyance d'une influence possible du joueur sur de stricts phénomènes de hasard : l'« illusion de prédictibilité ». Le jeu procure une euphorie. Il représente un moyen de modifier un état interne d'anxiété, de dépression et de stress.

Actuellement, l'essentiel des données publiées dans le domaine des neurosciences concerne les addictions dues aux substances psychoactives ; cependant, l'addiction au jeu (en particulier aux jeux d'argent et les cyberaddictions) pose aux neurosciences un problème du plus grand intérêt. La caractéristique essentielle à l'œuvre chez les joueurs est la rapidité entre perception et exécution. La prise de décision repose bien évidemment sur des connaissances, un savoir faire, des souvenirs dont la qualité et la pertinence rendent vraisemblablement compte de la rapidité de décision et d'action. La mise en jeu de schémas mentaux préétablis existe également avec les drogues d'abus et sont à l'origine des rechutes. Les indices de l'environnement mais aussi des représentations mentales déclenchent quasi immédiatement une consommation impérieuse, impulsive, compulsive, et même un syndrome de sevrage. Les recherches neurobiologiques s'orientent vers l'identification des substrats mis en jeu dans les associations stimuli-réponses dans le cadre de mémoires, de connaissances et de systèmes cognitifs.

D'autre part, la très grande majorité des joueurs excessifs souffre de pathologies associées. Ces pathologies, en particulier la présence d'addiction à des produits comme le tabac et l'alcool qui se développent parallèlement à la conduite de jeu excessif, pourraient peut-être rendre compte de la forme pathologique du jeu. Cependant, les psychiatres indiquent qu'il existe des joueurs pathologiques n'ayant aucune addiction ni aucun autre trouble psychique associés. On ne peut donc exclure que le simple fait de s'adonner au jeu puisse, comme le ferait une drogue d'abus, entraîner des modifications du fonctionnement du système nerveux central. Une des hypothèses qui pourrait être proposée serait que, chez certaines personnes, le stress et l'angoisse que peut engendrer le jeu augmentent de façon chronique la sécrétion de glucocorticoïdes et reproduisent, en l'absence de produit, des activations neuronales et un découplage analogues à ce qui est obtenu avec les substances addictives. Il reste à démontrer si des situations de stress chronique ou la sécrétion de molécules endogènes comme les glucocorticoïdes peuvent, à elles seules, reproduire les effets neurochimiques que produisent les drogues d'abus.

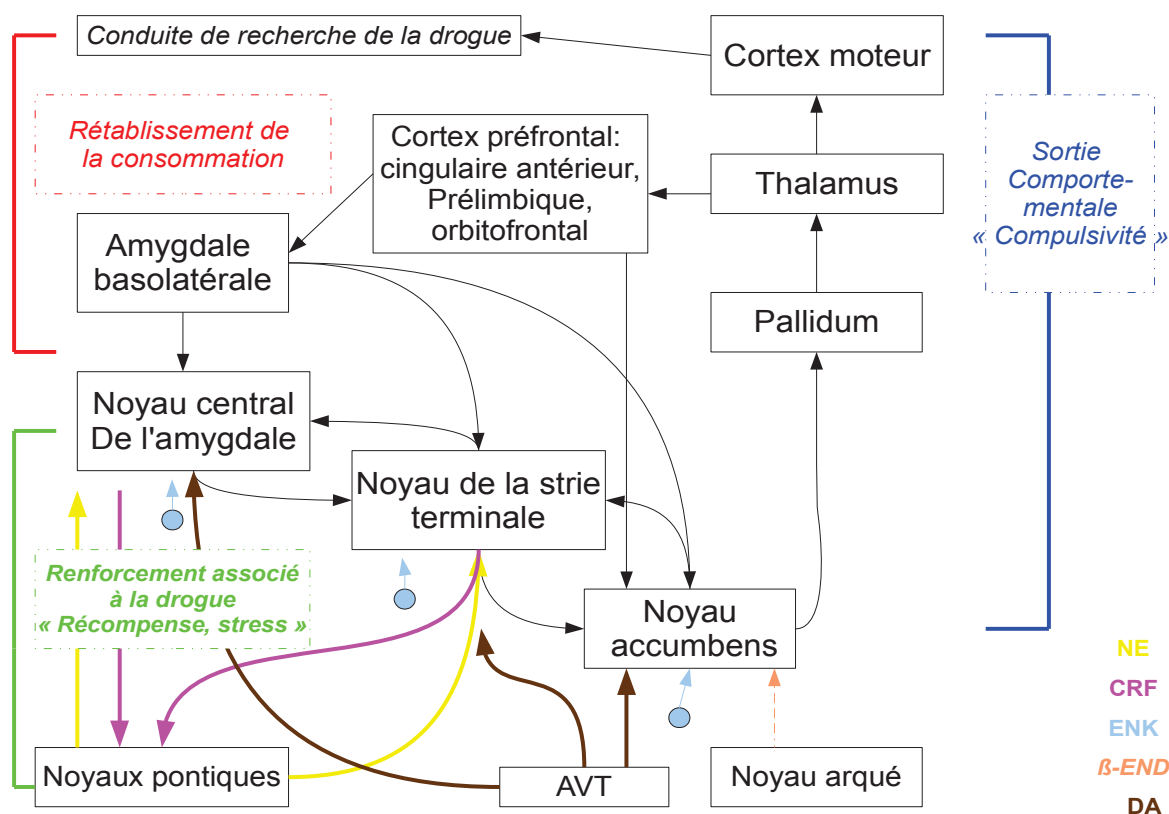
## ANNEXE 6

### Les dysfonctionnements neurobiologiques de l'addiction

L'administration chronique de drogue entraîne à long terme des changements structuraux neuronaux au niveau du système de la récompense. Ces modifications du fonctionnement du système mésocorticolimbique sont la traduction des modifications synaptiques, cellulaires et intracellulaires des neurones composant ce système.

En résumé, la figure 1 représente d'une manière minimaliste les circuits associés à l'effet aigu des drogues, les systèmes neuronaux impliqués dans les transformations neuronales associées à la transition du mésusage vers la dépendance et enfin les associations neuronales rendant compte de la rechute.

**Figure 1: Circuits principaux impliqués dans la prise de drogue et l'addiction (Koob, Le Moal)(69)**



Trois circuits essentiels sont identifiés: **un premier circuit**, essentiellement l'amygdale étendue, est impliqué dans les processus de renforcement, récompense, stress et inclut le noyau central de l'amygdale, le noyau de strie terminale et la partie périphérique de l'accumbens (shell). Un grand nombre de neurotransmetteurs modulent ce circuit, en font partie et proviennent de l'aire tegmentale ventrale (ATV), du noyau arqué de l'hypothalamus, des noyaux pontiques. L'amygdale étendue joue un rôle dans l'intégration des stimuli de récompense ou des stimuli ayant une valence incitative positive ou aversive négative. Durant l'intoxication aiguë, les stimuli sont évalués en raison de valeurs positives. Mais au fur et à mesure que la dépendance se développe, les stimuli à

valence aversive dominant; **un deuxième circuit** est impliqué dans le rétablissement de la consommation après abstinence, la rechute et dans le besoin impérieux de reprendre de la drogue (craving) déclenché par un indice ou un stimulus environnemental, ou une prise même faible du produit.

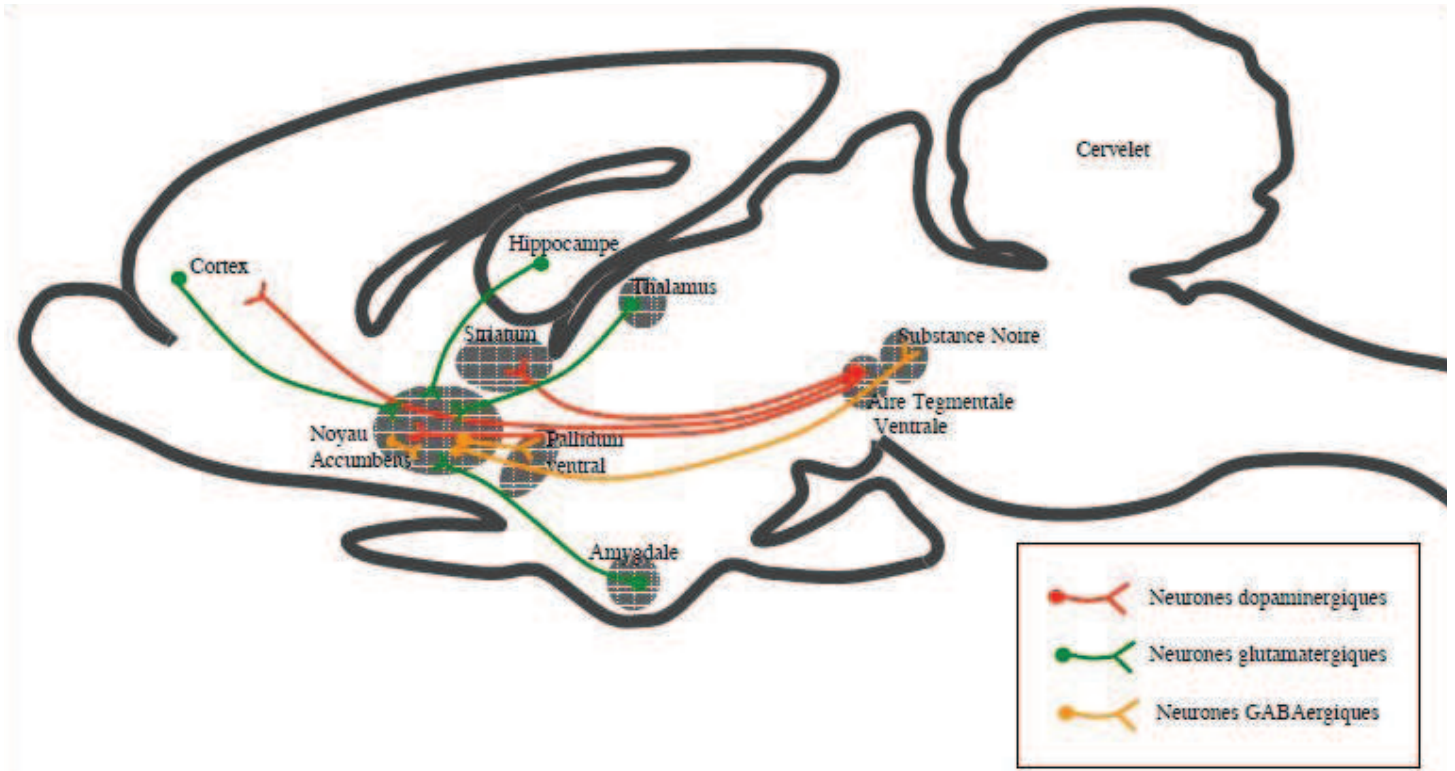
Ce circuit comprend certaines régions du cortex préfrontal (cingulaire antérieur, prélimbique, orbitofrontal) pour la prise de la drogue et la région basolatérale de l'amygdale, pour le traitement des associations avec les stimuli environnementaux. L'imagerie cérébrale a bien identifié le rôle du cortex préfrontal dans les situations de besoins impérieux de consommer; enfin, un **troisième circuit** rend compte des conduites compulsives. Il comprend l'accumbens, le pallidum ventral, le thalamus, le cortex orbitofrontal; cette boucle est connectée à une sortie motrice pour organiser la recherche et la consommation de drogue. L'hippocampe, très important pour les mémoires contextuelles, n'est pas représentée.

ENK: enképhaline; CRF: facteur de libération de la corticolibérine; b-end: b-endorphine

## ANNEXE 7

### Les systèmes de neurotransmetteurs modulant l'activité dopaminergique

(1,160)



**Figure 1 :** Représentation schématique des connexions neuronales dans le système limbique

#### •Système glutamatergique

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur. Il agit sur quatre types de récepteurs. Trois sont des récepteurs ionotropiques (AMPA, NMDA et kainate) dépendant du système dopaminergique. Le quatrième type (mGluR) est métabotrope (couplé à une protéine G et à un système de second messager) indépendant du système dopaminergique. Bien que ces types de récepteurs glutamatergiques répondent au même neurotransmetteur, ils exercent des fonctions très différentes. Les récepteurs glutamatergiques ionotropiques utilisent les canaux ioniques pour créer un potentiel post synaptique excitateur (ppse) alors que les récepteurs glutamatergiques métabotropiques modulent la taille et la nature de cette réponse. Tous les types de récepteurs sont importants pour la plasticité synaptique mais ce sont les récepteurs AMPA et NMDA qui sont les plus étudiés. Ils interviennent dans les processus de mémoire.

Les neurones glutamatergiques du cortex préfrontal et de l'amygdale projettent vers le circuit mésolimbique, d'où naissent réciproquement des projections dopaminergiques. Le firing des neurones dopaminergiques mésencéphalique dépend des afférences excitatrices qui active les récepteurs glutamatergiques ionotropiques des cellules dopaminergiques. Le glutamate, en activant les récepteurs NMDA et non-NMDA, augmente la libération de dopamine au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Les taux de dopamine dans le noyau accumbens et l'activité locomotrice sont également augmentés. Le récepteur métabotrope au



glutamate jouerait un rôle modulateur dans la neurotransmission excitatrice en diminuant le taux de glutamate au niveau des neurones dopaminergiques.

La transmission glutamatergique est impliquée dans la physiopathologie de l'addiction puisque cette voie de transmission intervient dans l'induction et l'expression du processus de sensibilisation. L'augmentation de la densité des récepteurs NMDA en cas d'usage répété de substances toxiques, en particulier l'alcool, sous-tend en grande partie l'expression du syndrome de sevrage, qui entretient le phénomène de craving. Ce rôle de la voie glutamatergique au cours de l'addiction explique que sa modulation soit une des pistes pharmacologiques de sa prise en charge thérapeutique, en particulier grâce à l'utilisation d'antagonistes des récepteurs NMDA. Les antagonistes NMDA pourraient offrir des avantages supplémentaires dans le traitement de l'addiction, que ce soit en termes de neuroprotection vis-à-vis des effets neurotoxiques des substances utilisées ou vis-à-vis des désordres cognitifs souvent présents chez les patients dépendants.

#### •Système GABAergique

L'acide gamma aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. Il a un rôle inhibiteur direct sur les neurones dopaminergiques (neurones principaux) et excitateur indirect en désinhibant les neurones secondaires. Il joue un rôle clef dans la modulation de nombreux processus physiologiques et psychologiques. Le GABA est notamment impliqué dans la régulation du système de la récompense et sa modulation constitue une piste pour le traitement de l'addiction.

Il existe deux classes de récepteurs GABAergiques : les récepteurs GABAergiques ionotropiques, comprenant les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>C</sub>, et les récepteurs GABAergiques metabotropiques, incluant uniquement les récepteurs GABA<sub>B</sub>. Les neurones GABAergiques ont leurs corps cellulaires dans le noyau accumbens. Leurs projections sont dirigées dans le noyau accumbens, lui-même, mais aussi vers le pallidum ventral et la substance noire.

De nombreuses études ont montré que les récepteurs GABA<sub>B</sub> étaient impliqués dans de nombreuses psychopathologies, comme l'anxiété, la dépression et l'addiction. L'utilisation d'agonistes des récepteurs GABA-A se heurte au problème de pharmacodépendance à laquelle exposent ces produits. Les benzodiazépines sont utilisées dans le sevrage de la dépendance à l'alcool, essentiellement en raison de leurs propriétés anticonvulsivantes et anxiolytiques et de leur capacité à contrebalancer l'excitotoxicité du sevrage à l'alcool. Des données expérimentales et cliniques sous-tendent l'intérêt potentiel des agonistes du récepteur GABA-B, de type baclofène, même si le niveau de preuve reste faible dans l'addiction à la cocaïne, au tabac et à l'alcool.

#### •Système opioïde endogène (161)

Le système opioïde endogène est représenté par des peptides opioïdes et des récepteurs opioïdes qui sont très largement distribués dans le système nerveux central ainsi que dans plusieurs tissus périphériques. Il existe trois types différents de récepteurs opioïdes: mu, delta et kappa. Les récepteurs opioïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires, couplés à des protéines Gi/Go, dont l'activation induit dans les cellules des effets inhibiteurs: diminution de la synthèse d'AMPc, de l'activité des canaux Ca<sup>2+</sup> voltage dépendant et ouverture de canaux K<sup>+</sup>. Un quatrième membre de la famille des récepteurs opioïdes, le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL1) a été cloné. Ce récepteur montre une forte homologie avec les autres récepteurs opioïdes mais n'a pas d'affinité pour les ligands classiques de ces récepteurs. Par ailleurs, trois précurseurs différents des peptides opioïdes endogènes ont été identifiés et clonés: pro-opiomélanocortine, proenképhaline et prodynorphine.

Ces trois précurseurs génèrent divers peptides opioïdes: la bêta-endorphine, les met- et leu-enképhalines, les dynorphines et néoendorphines.

Les peptides opioïdes endogènes ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde. Ces peptides sont inactivés par un mécanisme de dégradation enzymatique: l'endopeptidase neutre et l'aminopeptidase N.

Le système opioïde endogène joue un rôle très important dans le contrôle physiologique des circuits cérébraux de la récompense. Les récepteurs et peptides opioïdes sont largement distribués dans les structures cérébrales associées aux circuits de la récompense et de la motivation tels que l'ATV, le Nac, l'amygdale dans son extension la plus large et le cortex préfrontal.

Les systèmes opioïdes endogènes sont principalement actifs au niveau d'interneurones très souvent connectés à des neurones GABAergiques qu'ils désactivent et que l'on trouve dans toutes les structures où agissent les diverses drogues (essentiellement noyau accumbens et ATV pour la nicotine, la cocaïne et les psychostimulants auxquels il faut ajouter l'amygdale pour le THC et l'alcool). Les opioïdes entraînent une libération de dopamine par des mécanismes indirects, diminuant l'activité des interneurones inhibiteurs GABAergiques dans l'aire tegmentale ventrale.

Le système opioïde endogène représente un substrat neurobiologique commun pour certaines composantes des processus addictifs induits par l'ensemble des drogues. Ainsi, les récepteurs opioïdes mu sont directement impliqués dans les propriétés renforçantes des opiacés, de l'alcool, de la nicotine, des cannabinoïdes et peut-être aussi des psychostimulants. Ces récepteurs mu sont également responsables de la composante physique de la dépendance induite par les opiacés et jouent un rôle important dans la dépendance physique suscitée par les cannabinoïdes et la nicotine. Les récepteurs opioïdes delta semblent jouer un rôle complémentaire à celui des récepteurs mu et participent à la modulation des effets renforçants des opiacés, de l'alcool, de la nicotine et des psychostimulants. Les peptides opioïdes qui interviennent dans cet ensemble de réponses ont été également identifiés. La bêta-endorphine est impliquée dans les effets renforçants de l'alcool et de la nicotine. Quant aux enképhalines endogènes, elles sont nécessaires afin d'obtenir les effets renforçants des cannabinoïdes et de la nicotine.

Le système dynorphine/récepteur kappa joue un rôle opposé à celui des autres composantes du système opioïde. Ainsi, l'activité des récepteurs kappa et de la dynorphine est augmentée par l'administration des différentes drogues. La dynorphine augmente dans le noyau accumbens en réponse à l'activation dopaminergique et, en retour, l'hyperactivité du système de la dynorphine peut diminuer les fonctions dopaminergiques mésolimbique. Le sevrage en cocaïne, opioïdes et alcool est associé à une augmentation de dynorphine dans le noyau accumbens et/ou l'amygdale. La dynorphine appartient au système des neuropeptides opposants et intervient dans les effets aversifs de l'abstinence aux drogues.

Ce système des neuropeptides opposants englobe les enképhalines et  $\beta$ -endorphine, pour ce qui est du renforcement positif (plaisir) et la dynorphine et cholécystokinine (CCK), et à un moindre degré le neuropeptide FF pour l'aversion. La dynorphine fortement dysphorique et anxiogène agit à la fois localement au niveau du noyau accumbens et par projection depuis cette structure sur l'ATV par activation des récepteurs kappa. La stimulation des récepteurs centraux par le CCK engendre une anxiété, une augmentation de la vigilance et des processus mnésiques. Ces effets contraires seraient indispensables à la régulation homéostatique émotionnelle et comportementale. Le modèle des processus opposants trouve dès lors un support neurobiologique aux processus addictifs consistant en une altération de la balance entre opioïdes renforçants et

neuropeptides aversifs.(162)

La dépendance à l'héroïne viendrait d'une stimulation excessive des récepteurs opioïdes de type mu, engendrant d'abord sédation et euphorie, limitées par une libération contre-productive des peptides opposants objectivée par l'excès de vigilance anxiogénique et l'hyperalgie associée au manque. Cette balance serait durablement altérée lors de la consommation chronique d'opioïdes, générant tension intérieure et agressivité.

L'importance de ce système endogène dans l'addiction ouvre des perspectives pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

#### •Système noradrénergique

Il existe des connexions entre les terminaisons noradrénergiques et les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. La noradrénaline en agissant sur les  $\alpha_1$ -adrénergiques modulerait le firing dopaminergique de ces neurones, en le rendant plus régulier sans en affecter le seuil. La transmission cérébrale noradrénergique a également été impliquée dans le processus addictif avec une modification inverse de celle de la dopamine : diminution de l'activité sous l'effet de la substance toxique et hyperactivité noradrénergique lors du sevrage. Ce profil explique que des médicaments capables de diminuer la transmission noradrénergique centrale, comme la clonidine, un agoniste des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques, aient été proposés dans le sevrage de différentes formes d'addiction (opioïdes, nicotine). Les bêtabloquants peuvent atténuer les symptômes physiques et les manifestations anxieuses du sevrage dans les addictions à la cocaïne, au tabac ou à l'alcool, favorisant le maintien de l'abstinence. Mais le niveau de preuve reste faible.

#### •Système nicotinique et muscarinique

L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans de nombreuses fonctions cérébrales comme la motricité, la mémoire, l'attention ou l'anxiété. La plupart des récepteurs à l'acétylcholine sont des sous-types nicotiques et muscariniques. Son rôle dans l'addiction est principalement évoqué dans la dépendance tabagique. La nicotine agirait sur les récepteurs cholinergiques  $\alpha_7$  de type nicotinique localisés sur des afférences glutamatergiques projetant vers l'ATV. L'administration de nicotine augmenterait les taux de glutamate dans plusieurs régions du cerveau, incluant le striatum et le Nac. Lors du sevrage et de l'utilisation chronique de nicotine, on a une diminution de l'activité dopaminergique, notamment dans le Nac. Un agoniste partiel sur les récepteurs nicotiques  $\alpha_4/\beta_2$ , la varénicline, stimule la libération de dopamine dans le Nac, tout en diminuant les effets de récompense et de renforcement du tabagisme. Ce profil d'action est prometteur, malgré les effets secondaires non négligeables qu'il provoque.

#### •Système endocannabinoïde

Deux types de récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes ont été identifiés: CB1 et CB2. Ces récepteurs sont de structure légèrement différente, tous deux couplés à la protéine G.

Les récepteurs CB1 sont fortement concentrés dans les structures anatomiques cérébrales impliquées dans la mémoire et la coordination motrice. Les récepteurs CB2 seraient plutôt périphériques, situés dans l'ensemble du système immunitaire (ganglions lymphatiques, rate, thymus, lymphocytes et cellules hématopoïétiques). Ce profil de distribution serait associé aux effets immunomodulateurs des cannabinoïdes.

L'activation des récepteurs CB1 supprime le relargage d'un certain nombre de neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, dopamine, sérotonine, GABA et glutamate). Ces récepteurs CB1 sont notamment impliqués dans l'addiction au cannabis. Ils sont présents en quantité très importante dans différentes structures du système limbique et jouent ainsi un rôle majeur dans la régulation

des émotions. Leur distribution recouvre dans de nombreuses régions celles des récepteurs dopaminergiques. L'interaction des deux systèmes de neurotransmetteur explique en partie les propriétés hédonistes et euphorisantes du cannabis. Les troubles de la mémoire et de la cognition associés à une consommation chronique de cannabis semblent liés à la présence de récepteurs CB1 dans le cortex et surtout dans l'hippocampe. Enfin, la présence de récepteur dans le thalamus, relais des informations sensorielles d'origine périphérique, est probablement en rapport avec la modification des perceptions sensorielles souvent évoquée par les usagers de cannabis.

#### •Système sérotoninergique

Alors que l'administration de drogue tend à augmenter la disponibilité des monoamines, leur abus chronique conduit à une down-regulation du système sérotoninergique qui pourrait être impliquée dans les manifestations dépressives et le craving observés lors du sevrage.

Si le rôle de la sérotonine dans le processus d'addiction est moins bien étayé que celui de la dopamine ou des systèmes opioïdes, il n'en demeure pas moins que la sérotonine peut être impliquée dans le phénomène de craving, ainsi que dans l'impulsivité corrélée à la perte de contrôle vis-à-vis de la prise de drogue (taux bas de sérotonine). La sérotonine semble particulièrement impliquée dans l'addiction à l'alcool. Comme pour la dopamine, la transmission sérotoninergique peut être modulée de deux façons : soit en inhibant la recapture de la sérotonine afin d'augmenter les taux synaptiques, soit en modulant certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT1A, 5-HT3). Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, sélectifs ou non, ont été testés dans les différentes formes d'addiction sans apporter des preuves sérieuses d'efficacité. L'efficacité ne pourrait concerner que certaines formes pathologiques et leurs propriétés thymiques pourraient expliquer leur effet dans la prise en charge de la dépendance chez des patients déprimés.

Les recherches actuelles portent une attention particulière aux récepteurs 5-HT1B. Ces récepteurs sont localisés sur de nombreuses terminaisons axonales, dont les neurones GABAergiques qui projettent du Nac vers l'ATV. L'activation des 5-HT1B inhibe la libération du GABA dans l'ATV. On assiste à une désinhibition des neurones dopaminergiques mésolimbiques : il y a potentialisation des effets dopaminergiques. Ainsi, les récepteurs 5-HT1B semblent contribuer à la vulnérabilité aux addiction. Ils constituent une cible thérapeutique intéressante de la dépendance.

## ANNEXE 8

### Caractérisation des différentes étapes du cycle de l'addiction (55)

- La recherche compulsive de drogue ou « Craving »

Le craving est l'un des problèmes majeurs des addictions. Il peut-être induit par les symptômes désagréables du sevrage et être déclenché par des facteurs environnementaux extérieurs tels que : des stimulations visuelles, auditives ou des situations sociales en relation avec la drogue. Le craving peut entraîner une rechute et ceci des mois, voire des années, après l'arrêt de la drogue.

La recherche de drogue serait due à deux phénomènes reliés: à l'augmentation des qualités incitatives et motivationnelles des drogues et des stimuli associés en raison de la dysfonction des mécanismes limbiques-amygdaliens, et aux conduites impulsives liées au dérèglement des contrôles inhibiteurs en raison de dysfonctions corticales frontales. L'amygdale et le cortex pré-frontal participent aux apprentissages et mémoires concernant les associations entre la drogues et les indices externes et internes.

L'amygdale participe au contrôle du comportement par le fait que cette région intervient dans les apprentissages et l'évaluation de la valence incitative des stimuli conditionnés. Les projections limbiques des neurones à dopamine jouent un rôle dans ces mécanismes. Durant la prise de drogue, la libération de dopamine s'accroît dans l'amygdale et permet les associations entre la qualité des récompenses et les stimuli extéroceptifs. Dans un contexte de dépendance, l'augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens entraîne un accroissement de la valence des indices renforçants conditionnés et des associations stimuli-récompense. Ces processus sont sous-tendus par des modifications structurales progressives au sein de l'amygdale.

Au niveau du cortex pré-frontal, les neurones se trouvent hypo-actifs lors de l'arrêt de la consommation avec une activité basale réduite et une sensibilité accrue aux stimuli liés à la consommation. Ce sont les transmissions glutamatergiques cortico-mésencéphaliques qui sont altérées ce qui accentue encore la diminution du tonus dopaminergique due aux changements dopaminergiques qui interviennent parallèlement au niveau de la voie mésolimbique. Cette hypofrontalité pourrait expliquer les troubles cognitifs et mnésiques observés chez la majeure partie des toxicomanes.

Le dérèglement des systèmes pré-frontaux associé à l'augmentation des perturbations d'origines amygdalienne débouche sur un état dans lequel les stimuli représentatifs des états de dépendance canalisent l'essentiel des conduites. L'imagerie cérébrale et les données expérimentales vont dans le même sens. L'un des résultats les plus robustes de l'imagerie cérébrale dans l'addiction est la mise en évidence d'anomalies graves du fonctionnement des cortex préfrontal et cingulaire, et la détérioration des contrôles inhibiteurs et des prises de décision, amenant le malade à choisir sans frein les récompenses immédiates et non à différer une conduite. Il apparaît avec le développement de la maladie un dérèglement de la capacité d'attribuer à un renforçateur commun une valence attractive normale en raison de l'attribution de ces valences attractives aux drogues d'usage qui usurpent d'une certaine manière toutes les capacités de choix – ou de libre arbitre – du sujet.

- Le sevrage

Le sevrage ou « syndrome de manque » survient suivant l'arrêt de la prise de drogue et est associé à la survenue d'états émotionnels négatifs, tels que la dysphorie, l'anxiété, l'irritabilité ou encore la perte de plaisir. Ceux-ci semblent fournir une forme de renforcement négatif, motivant le sujet à reprendre de la drogue afin de diminuer ces aspects négatifs du sevrage. Cependant, le sevrage

pourrait avoir un rôle dans l'utilisation compulsive de drogue autre que le simple désir d'éviter ces sensations déplaisantes. Les états de sevrage peuvent être vu comme des équivalents aux états motivationnels naturels. La motivation intense de l'addiction suppose donc que l'état de sevrage induit par la privation en drogue augmente la valeur incitative de la drogue au point que la recherche de drogue devient le comportement majoritaire.

Les changements fonctionnels qui contribuent à ces changements de comportements incluent l'altération du relargage de certains neurotransmetteurs et des changements dans l'expression des récepteurs. Pour toutes les drogues, on constate une diminution des taux de dopamine et de sérotonine dans le noyau accumbens. Ces perturbations seraient en relation avec la dysphorie, la dépression et les troubles anxieux ; tout comme les discrètes variations des niveaux de GABA, du NPY, et de la dynorphine. Lors du sevrage, on constate également des altérations significatives des systèmes cérébraux du stress, au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire adrénérgique (HPA). Les taux élevés d'ACTH, de corticostérone et de CRF semblent expliquer l'anxiété précipitant le sujet à la rechute.

- La Rechute

La toxicomanie est une pathologie qui, une fois installée, persiste pendant plusieurs années. Elle se caractérise par l'alternance d'épisodes de dépendance pendant lesquels le sujet consomme de façon compulsive la drogue, et d'épisodes de sevrages suivis de périodes d'abstinence plus ou moins longues. La rechute est un des aspects essentiels de la toxicomanie. Pour cette raison, les toxicomanies sont considérées comme des maladies chroniques. S'il est relativement facile de devenir abstinent d'une drogue (licite ou illicite), le rester est le plus difficile.

Etudier les déterminants de la rechute est indispensable non seulement pour mieux comprendre la toxicomanie mais aussi pour développer des modalités thérapeutiques centrées sur la prévention à long terme de la rechute. La plupart des désadaptations comportementales caractérisant la rechute sont la résultante de plusieurs processus interactifs entre un état prédisposant conférant une certaine vulnérabilité de l'organisme et la rencontre de facteurs précipitant faisant naître une situation dépassant les capacités d'ajustement de l'individu.

Les facteurs prédisposant à la rechute sont mal connus. La sévérité et la chronicité de la prise de drogue, les conditions socio-économiques, la présence de désordres psychiatriques associés et la motivation initiale à s'abstenir modifient certainement les effets d'un traitement et le pronostic de la rechute. Mais la relation de causalité est mal connue. Parmi ces facteurs, il est également possible de citer des prédispositions génétiques ou des prédispositions acquises au cours du développement par l'exposition à certains agents environnementaux, viraux ou certains toxiques ou bien par des modifications de certains marqueurs biologiques (hormones sexuelles, corticoïdes).

Les facteurs précipitant de la rechute sont mieux connus. Trois grands facteurs semblent jouer un rôle prépondérant : la drogue elle-même, le stress et les effets conditionnés, c'est-à-dire les stimuli associés de façon répétée à la prise de drogue ou aux épisodes de manque. En effet, certaines situations environnementales sont capables de déclencher, par leur seule présence, un besoin impérieux de drogue («craving») qui va entraîner la rechute du sujet, même si celui-ci est abstinent depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois. Il s'agit de situations contextuelles qui ont été dans le passé associées aux effets agréables de la drogue ou au contraire aux effets aversifs de l'état de manque.

La sensibilisation comportementale, en raison de la persistance d'une mémoire des phénomènes neuroadaptatifs mis en jeu, constitue également un facteur précipitant de la rechute. Elle conduit à

la possibilité de reproduire un effet maximal lors d'une nouvelle prise survenant après une période d'abstinence, le sujet restant sensibilisé à la drogue ou aux stimulus qui l'accompagnent. L'existence d'une réponse aussi intense lors de la rechute peut expliquer la prolongation de la période de rechute. La recherche de drogue pourrait être liée à un besoin de reproduire les réponses renforçantes des mécanismes moléculaires de la sensibilisation. La « réactivité croisée aux psychostimulants » constitue un facteur de risque supplémentaire de rechute. En effet, un individu préalablement sensibilisé à un psychostimulant témoigne de réponses accrues à l'administration d'un autre stimulant ou de drogues appartenant à une autre classe (morphine, nicotine, cannabis), mais aussi à la survenue de stress physiologiques ou environnementaux.

D'autre part, lors d'un sevrage prolongé (nicotine, alcool, cannabinoïdes, opiacés), l'imagerie médicale a montré une hypofonction de la voie dopaminergique, démontrée par une diminution de l'expression des récepteurs dopaminergiques de type D2 et des taux de dopamine dans le noyau accumbens. Cette hypoactivité dopaminergique enregistrée lors de la phase aiguë de l'abstinence, pourrait être responsable de troubles psycho-comportementaux (apathie, anhédonie, dépression, anxiété) associés à l'état de manque, et ceux-ci pourraient être des facteurs déclenchant la reprise de la consommation du toxique.

Au niveau neuronal, la voie modélisant le besoin de reprise de la consommation converge sur la région du cortex préfrontal-cortex cingulaire antérieur et « sort » par le noyau accumbens, en particulier par sa région centrale. Ces événements provoquant la reprise de la consommation emprunteraient une voie glutamatergique cortico-accumbens. Les changements du système glutamatergique seraient les clés de la rechute. En effet, l'efficacité partielle des stratégies de restauration de la transmission dopaminergique pour prévenir la rechute vient suggérer que d'autres systèmes pourraient contribuer à ce phénomène. Ainsi, la contribution de la neuroplasticité au sein des circuits glutamatergiques pourraient expliquer les comportements de recherche de drogue qui persistent malgré une période soutenue d'abstinence. Le glutamate compte pour près de 70% de la neurotransmission cérébrale et des projections glutamatergiques sont retrouvées sur plusieurs composantes des circuits dopaminergiques en jeu dans la toxicomanie (ATV, Nac, CPF et amygdale).

Le système cannabinoïde pourrait aussi être une cible dans le traitement du craving et de la rechute. La modulation directe des systèmes dopaminergique et glutamatergique s'est avérée jusqu'à maintenant inconsistante comme stratégie de traitement du craving. Une stratégie alternative serait donc de moduler indirectement, mais de façon plus spécifique, la transmission glutamatergique et/ou dopaminergique au sein du système mésocorticolimbique. Le système endocannabinoïde, un régulateur critique de la fonction synaptique, pourrait être une cible prometteuse. Les récepteurs cannabinoïdes CB1 sont localisés sur les neurones glutamatergiques du système mésocorticolimbique impliqués dans la rechute et le craving, et ont la capacité de moduler leur fonctionnement.

## ANNEXE 9

### La sensibilisation comportementale et la LTP/LTD

En physiologie, le terme de sensibilisation désigne le développement au cours du temps d'une réponse exagérée voire pathologique à un stimulus initialement dépourvu de tels effets. Le phénomène de sensibilisation comportementale, à l'opposé de la tolérance, est un processus général par lequel la stimulation répétée des récepteurs cérébraux d'un neurotransmetteur par des substances psychoactives administrées à dose constante, provoque une augmentation progressive de la réponse comportementale à cette substance. Cet effet apparaît après plusieurs jours d'abstinence, et peut durer plusieurs années. La sensibilisation peut également survenir après une seule administration de substance psychoactive et être maintenue longtemps après l'arrêt d'une période de traitement : phénomène de *Priming* ou d'amorçage. Une plasticité neuronale à long terme se met en place.

D'abord utilisés pour mieux conceptualiser divers aspects de l'évolution des troubles affectifs, les modèles de sensibilisation comportementale ont été ultérieurement appliqués à la physiopathologie de l'addiction, suite à une meilleure connaissance de leurs bases neurobiologiques.(157) D'autres syndromes psychiatriques, tels que les troubles anxieux ou la schizophrénie, sont également concernés. Les modèles ont trouvé de nombreuses applications dans le domaine psychopharmacologique. Le Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique du parkinsonien en est un autre exemple. L'hypodopaminergie, liée à la dénervation mésocorticolimbique, induit une diminution de la réactivité des terminaisons neuronales dopaminergiques. L'état d'hyperdopaminergie consécutif à l'administration chronique de médicaments dopaminergiques crée une hyper-sensibilisation des récepteurs mésocorticolimbiques, responsables de troubles du comportement.

L'addiction pourrait résulter d'une sensibilisation des systèmes de récompense, de motivation ou d'impulsivité lors de la prise de drogue, conférant à cette dernière une valence plus positive que lors d'une prise unique. C'est l'hyperdopaminergie causée par la drogue puis l'hypodopaminergie consécutive au retrait de la drogue des récepteurs, avec un laps de temps sans stimulation, qui induit la sensibilisation. Il y a une intensification du désir de la drogue. Cette sensibilisation favorise le passage d'une consommation de substance à la chronicité et serait impliquée dans la rechute du toxicomane.

Deux types de mécanismes peuvent intervenir dans le développement d'une sensibilisation comportementale : les mécanismes d'initiation, qui expliquent le développement de la sensibilisation comportementale et les mécanismes d'expression, qui sous-tendent son expression comportementale. La phase d'induction correspond aux changements transitoires cellulaires et moléculaires survenant suite à l'administration répétée de psychostimulants. La phase d'expression correspond aux altérations durables de la fonction neuronale après la période de sevrage. Ces deux axes mécanistiques impliquent la transmission dopaminergique et les récepteurs dopaminergiques mais à des niveaux anatomiques différents des voies mésocorticolimbiques. Ces deux processus sont non seulement temporellement mais aussi anatomiquement et biochimiquement distincts(163).



- Les mécanismes d'induction

La phase d'induction nécessite une stimulation des corps cellulaires dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV). Cet effet semble sous la dépendance des récepteurs de type D1. Ces processus conduisent à une augmentation de l'activité neurochimique des voies dopaminergiques dont l'expression se manifeste par une augmentation des réponses comportementales. Plus récemment, il a été montré que l'activation du récepteur D1 provoquait une augmentation de l'AMPC, responsable de l'activation de la protéine kinase A et de la protéine CREB. L'activation de cette voie de signalisation intracellulaire aboutit à une modification de la libération de la dynorphine qui contrôle la libération de dopamine et augmente la sensibilité des terminaisons nerveuses dopaminergiques. La libération de dopamine, via les récepteurs D1, pourrait aussi modifier l'influence d'autres voies de transmission ; notamment celle du GABA ou du glutamate.

- Les mécanismes d'expression

À la différence de l'induction, l'expression de la sensibilisation dépend de la stimulation des terminaisons dopaminergiques. Ainsi l'administration d'agonistes dopaminergiques de façon systémique ou directement dans le striatum (mais pas dans l'ATV) provoque une augmentation des réponses comportementales chez des animaux préalablement sensibilisés. Cet effet semble conduit par les récepteurs dopaminergiques de type D2 puisqu'il est induit par des agonistes sélectifs D2 mais ne l'est pas par des agonistes sélectifs D1. Les antagonistes D2 provoquent un blocage partiel de l'effet. Si les afférences glutamatergiques semblent intervenir dans l'initiation du processus de sensibilisation comportementale, leur activation participe également à son expression. La sérotonine est également impliquée dans l'expression de la sensibilisation comportementale via ses récepteurs 5-HT2 et 5-HT3.

- Interaction D1/D3 dans l'induction et l'expression de la sensibilisation comportementale

L'induction de la sensibilisation comportementale est reliée à l'induction de l'expression du RD3. Dans le phénomène de sensibilisation comportementale, il y a une sur-expression du récepteur D3 au sein du noyau accumbens et une induction ectopique de son expression dans le striatum dorsal (région du cerveau où il est normalement absent). Cet effet est produit par la stimulation du RD1 dans des neurones exprimant la substance P de la voie striato-nigrale directe ; ce qui provoque une augmentation de l'expression du BDNF. L'expression du récepteur dopaminergique D3 dans le noyau accumbens est dépendante d'un facteur neurotrophique : le BDNF. Ce facteur modifie le niveau d'expression du gène du récepteur D3 (164).

- Le couplage Noradrénaline/Sérotonine dans la sensibilisation comportementale (165)

L'effet de stimulation psychomotrice des drogues d'abus était supposée être dû à l'activation des neurones dopaminergiques. Cependant, ces neurones dopaminergiques semblent être activés plus par un message sensoriel prédisant la récompense que par la réception de la récompense. L'augmentation de la transmission dopaminergique sous-corticale ne serait donc pas nécessaire pour obtenir l'hyperactivité locomotrice. Cette augmentation de la transmission dopaminergique sous-corticale serait plutôt une conséquence, parmi d'autres, de l'augmentation de la transmission noradrénergique corticale.

En effet, l'hyperactivité locomotrice induite par les drogues provient de l'activation des neurones noradrénergiques et de la stimulation d'un sous-type de récepteur noradrénergique, le récepteur  $\alpha 1b$ -adrénergique. Les travaux réalisés sur des souris dépourvues de récepteurs  $\alpha 1b$ -adrénergique

ont montré une activité locomotrice considérablement réduite. L'utilisation d'un antagoniste  $\alpha$ 1-adrénergique, la prazosine, inhibe l'expression et l'induction de la sensibilisation comportementale à des doses modérées d'amphétamines et de cocaïne alors qu'il ne réduit que l'expression de la sensibilisation comportementale à la morphine sans affecter son induction. Ceci suggère l'existence d'au moins une autre composante que la composante  $\alpha$ 1b-adrénergique. Cette autre composante concerne les récepteurs sérotoninergique de type 5-HT2A.

Le blocage pharmacologique des récepteurs 5-HT2A chez les souris dépourvues de récepteur  $\alpha$ 1b-adrénergique, ainsi que le blocage pharmacologique des deux récepteurs  $\alpha$ 1b-adrénergique et 5-HT2A chez des souris sauvages, faisaient totalement disparaître non seulement les réponses comportementales aux drogues mais aussi la libération de dopamine.(166) Ces résultats mettent en évidence l'existence d'une régulation réciproque entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, par l'intermédiaire respectivement des récepteurs 5-HT2A et  $\alpha$ 1b-adrénergiques. L'absence d'un récepteur (par exemple 5-HT2A) chez une souris mutée entraînerait l'hyper-réactivité de l'ensemble neuronal complémentaire (dans ce cas les neurones noradrénergiques). Ce couplage entre les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques permettrait à chaque ensemble neuronal de limiter ou d'augmenter l'activation de l'autre ensemble.

Cependant, l'injection répétée de psychostimulants ou d'opiacés induit une sensibilisation comportementale et modifie les effets inhibiteurs des antagonistes des récepteurs  $\alpha$ 1b-adrénergiques et 5-HT2A, indiquant un changement dans la relation réciproque entre les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. Les réponses locomotrices induites par les psychostimulants et les opiacés sont co-activées par la stimulation des récepteurs  $\alpha$ 1b-adrénergiques et 5-HT2A chez les animaux naïfs. Chez les animaux sensibilisés par un traitement répété avec une drogue d'abus, chaque composante devient indépendante (cad découplée et non limitée par l'autre composante), expliquant ainsi une plus grande réactivité aux psychostimulants et aux opiacés observée chez les animaux sensibilisés. La pharmaco-dépendance est due à la rupture de cette régulation mutuelle entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques. Les deux ensembles neuronaux réagissent alors de façon non limitée et désynchronisée. Leur hyper-réactivité pourrait expliquer l'extrême sensibilité des toxicomanes aux émotions.

Ce découplage perdure après la dernière administration et pourrait être à l'origine de la sensibilisation comportementale généralement observée après administration répétée de cocaïne. Les mécanismes responsables de cette dérégulation ne sont pas encore élucidés. Si les conséquences de ce découplage en terme de réponses comportementales semblent relativement bien établies, en revanche les différentes étapes conduisant in fine à cette sensibilisation comportementale restent à élucider. La libération importante dans le cortex de noradrénaline et de sérotonine pourrait stimuler les cellules pyramidales glutamatergiques. Ces neurones exciteraient ensuite les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, ainsi que les neurones épineux GABAergiques du noyau accumbens.

Ainsi, les neurones monoaminergiques ne réagissent pas aux stimuli extérieurs de façon indépendante. Une activation des neurones noradrénergiques est couplée à une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques sous-corticaux alors que les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques sont couplés de telle façon qu'ils s'activent ou se limitent mutuellement en fonction des stimuli externes. Leur découplage entraîne une autonomisation des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques. Reprendre de la drogue permettrait un recouplage artificiel de ces neurones, créant ainsi un soulagement temporaire susceptible d'expliquer la

rechute. Ce découplage entre les systèmes de la noradrénaline et de la sérotonine est probablement un dysfonctionnement commun à l'ensemble des produits toxicomanes. Les traitements futurs des addictions devraient par conséquent s'attacher à développer des produits susceptibles de recoupler les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques.

### Les phénomènes de potentialisation et de dépression à long terme (LTP et LTD) dans le circuit de la récompense

Les substances d'abus semblent affecter de manière importante les processus cellulaires et moléculaires de la plasticité synaptique impliqués dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Elles peuvent affecter le contenu moléculaire des épines dendritiques et modifier la plasticité synaptique glutamatergique afin d'orienter le circuit de renforcement vers un fonctionnement anormal. La plasticité synaptique peut à la fois se traduire par une augmentation ou une diminution de l'efficacité synaptique, appelées respectivement, la potentialisation à long terme (LTP) et la dépression à long terme (LTD). La LTP et la LTD sont des propriétés basiques de la plupart des synapses excitatrices dans le système nerveux central et sont utilisées dans de multiples fonctions cérébrales en plus de l'apprentissage et la mémoire.

Dans les conditions physiologiques, l'innervation dopaminergique joue le rôle d'amortisseur sur les influx glutamatergiques de l'ATV et limiterait ainsi le développement de la LTP. Il y a une modulation des influx glutamatergiques par le système dopaminergique, avec une sélection des stimuli excitateurs provenant simultanément de différentes régions du complexe cortex préfrontal/système limbique. Cependant, ce système de filtration dopaminergique est altéré suite à l'exposition chronique aux psychostimulants d'où l'établissement de plasticités synaptiques anormales favorisant le détournement du système de renforcement et la production de comportements anormaux tels que la sensibilisation comportementale.

La neurotransmission glutamatergique participe à la plasticité synaptique via les récepteurs NMDA qui s'ouvrent suite à une forte dépolarisation induite par les récepteurs AMPA. Il se produit alors une entrée massive de  $Ca^{2+}$ . Divers systèmes de transduction sont alors activés qui pourront modifier l'expression de certains gènes ou l'activité de protéines déjà présentes. La finalité principale de ces modifications intracellulaires est de moduler l'efficacité de la transmission synaptique glutamatergique : LTP ou LTD. Le mécanisme assurant ces variations d'efficacité consiste à moduler le nombre de récepteurs AMPA fonctionnels au niveau de l'élément post-synaptique.

À la suite d'une administration chronique de psychostimulants, on observe l'établissement d'une dépression à long terme (LTD-like state) dans les neurones du NAc ainsi qu'une réduction des réponses postsynaptiques au glutamate. Ceci pourrait intervenir en partie par une altération de la transmission glutamatergique en conséquence de la sur-stimulation dopaminergique du circuit de la récompense. D'autre part, l'administration chronique de psychostimulants induirait une LTP dans l'ATV. En effet, les effets addictifs des psychostimulants sont bloqués par l'administration d'antagonistes glutamatergiques dans l'ATV. De plus, les neurones de l'ATV de souris traitées à la cocaïne de manière chronique présentent un enrichissement postsynaptique en récepteurs AMPA au niveau des synapses situées entre les neurones dopaminergiques et les axones glutamatergiques du cortex préfrontal. Cette LTP expliquerait ainsi le développement de la dépendance psychologique et l'expression du phénomène de sensibilisation comportementale. La corrélation entre LTP induite par les psychostimulants et la dépendance est confirmée par le fait que l'administration d'antagonistes NMDA bloque non seulement l'apparition de la LTP dans l'ATV, mais empêche aussi le développement d'un comportement dépendant vis-à-vis de la cocaïne.

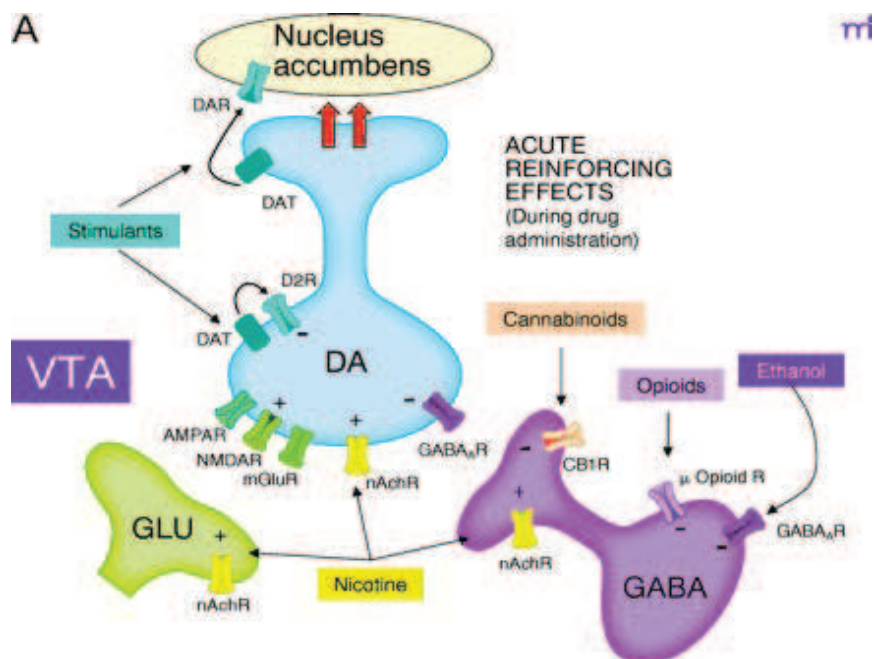
## ANNEXE 10

### Les principales drogues et leurs propriétés (55)

#### 1. Les cibles neurobiologiques des principales substances psychoactives licites ou illicites

Les nombreuses substances addictives (nicotine, alcool, cannabis, opiacés, stimulants...) divergent par leurs structures chimiques et leurs modes d'action sur une multitude de cibles moléculaires.

**Figure 1: Modes d'action des drogues (Blake ; 2005)**



L'amphétamine et la cocaïne (les psychostimulants) agissent directement sur le système dopaminergique pour élever les concentrations de dopamine extracellulaires dans le noyau accumbens. Elles agissent dans le striatum ventral en bloquant le transporteur de la dopamine localisé sur les terminaisons pré-synaptiques, inhibant par la suite la recapture de la dopamine par le transporteur. Elles augmentent donc le niveau de la dopamine dans la fente synaptique, renforçant alors l'activité dopaminergique post-synaptique. L'hyperactivité dopaminergique se traduit, au plan clinique, par l'augmentation de l'activité psychomotrice

- La cocaïne agit également sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs comme la noradrénaline et la sérotonine ; elle inhibe leur recapture et accroît ainsi le contenu extracellulaire en sérotonine et noradrénaline. Elle provoque une hyperactivation qui induit l'euphorie (dopamine), le sentiment de confiance (sérotonine) et l'énergie (noradrénaline) qui sont typiques de la prise de cocaïne. Mais les conséquences d'un usage répété conduisent à un niveau de complexité encore supérieur, amenant à considérer l'ensemble des aires cérébrales impliquées (aire tegmentale ventrale, noyau accumbens, cortex préfrontal) ainsi que deux autres neuromédiateurs qui sont le glutamate et le GABA.
- Les amphétamines agiraient aussi par plusieurs autres mécanismes. Un des mécanismes essentiels des amphétamines est leur capacité à « vidanger » les vésicules pré-synaptiques contenant la dopamine. Elles entrent dans le bouton pré-synaptique par les transporteurs à

dopamine. Une fois à l'intérieur du neurone pré-synaptique, les amphétamines empêchent l'encapsulation de la dopamine dans leurs vésicules de stockage et expulsent celles-ci dans la fente synaptique en inversant le fonctionnement du transporteur de la dopamine qui va donc libérer la dopamine au lieu de la recapter. D'autre part, à forte concentration, elles inhiberaient la monoamine oxydase A (MAO-A). Elles pourraient aussi faciliter l'excitation des neurones dopaminergiques par l'entremise des neurones au glutamate, en levant l'inhibition glutamatergique sur les neurones dopaminergiques.

La nicotine agit sur les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nAChR) localisés dans la région somato-dendritique des neurones dopaminergiques et active directement la libération de dopamine. Elle agit également au niveau pré-synaptique des terminaisons glutamatergiques dans l'aire tegmentale ventrale. La transmission glutamatergique est ainsi facilitée, activant par la suite les neurones dopaminergiques.

### Les opiacés

Les peptides opioïdes endogènes possèdent des récepteurs endogènes couplés à une protéine Gi qui sont les récepteurs mu, delta et kappa. Les opiacés comme l'héroïne et la morphine produisent leurs effets récompensants en agissant principalement sur les récepteurs opioïdes de type  $\mu$  situés sur les neurones GABAergiques dans l'aire tegmentale ventrale. Leur action vise à augmenter indirectement la concentration de la dopamine dans le noyau accumbens en levant l'inhibition qu'exerce le GABA sur les neurones dopaminergiques.

### Les cannabinoïdes

Ils agissent au niveau des récepteurs CB1 des endocannabinoïdes pré-synaptiques situés sur les neurones GABAergiques dans l'aire tegmentale ventrale. Le cannabis va provoquer une levée de l'inhibition des neurones au GABA et par conséquent activer les neurones à dopamine.

### L'alcool

Il a des effets à plusieurs niveaux sur les neurones : il modifie leurs membranes ainsi que certains de leurs canaux ioniques, enzymes et récepteurs. L'alcool se lie directement sur les récepteurs de l'acétylcholine, de la sérotonine, du GABA et sur les récepteurs NMDA du glutamate.

Le GABA a pour effet de diminuer l'activité neuronale en permettant aux ions chlore de pénétrer à l'intérieur du neurone post-synaptique. Le chlore contribue à rendre le neurone moins excitable. Cet effet physiologique sera amplifié par la fixation d'alcool sur le récepteur, probablement en permettant au canal ionique de rester ouvert plus longtemps et de faire ainsi entrer plus de Cl<sup>-</sup> dans la cellule. L'alcool augmente donc les courants post-synaptiques inhibiteurs dus aux récepteurs GABAA. De plus, il réduit les courants post-synaptiques excitateurs dus aux récepteurs NMDA. L'activité neuronale s'en trouverait donc davantage diminuée, d'où l'effet sédatif de l'alcool. L'alcool contribue aussi à l'augmentation de la libération de dopamine par un processus encore mal compris mais qui impliquerait l'inhibition des monoamines oxydases (enzymes de dégradation des monoamines). Il augmenterait, par ce même mode d'action, les taux extracellulaires de sérotonine (effet activateur direct sur les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) dans le noyau accumbens.

Cependant, une consommation chronique d'alcool amène progressivement à une "hypersensibilité" des récepteurs NMDA au glutamate ainsi qu'une "désensibilisation" des récepteurs GABAergiques. C'est ce type de désadaptation qui causerait l'état d'excitation caractéristique du sevrage à l'alcool.

## 2. Effets recherchés des drogues d'abus

**La nicotine, les amphétamines, la cocaïne et le crack sont des stimulants. Le cannabis à forte dose (huile), l'ecstasy et le LSD sont des hallucinogènes. Le cannabis à dose modérée (marijuana, haschich), l'alcool et les opiacés sont des sédatifs. Cette palette d'effets des substances psychoactives conditionne l'entrée dans l'addiction des sujets les plus vulnérables qui trouvent dans l'emploi de chacune de ces drogues un moyen de pallier, temporairement puis de façon chronique, à leur « mal ».**

### ALCOOL

- dépresseur du SN central
- effets sédatifs et sociabilisants, mais les effets de l'alcool ne sont pas uniformes

### COCAINE

- Chlorhydrate de cocaïne
- Stimulant du système nerveux : effet euphorisant, réduction de la fatigue, sensation de compétence intellectuelle, synonyme de réussite, propriétés récréative et intégrative. Risque de psychose avec angoisse, variations rapide de l'humeur, hallucinations et idées de persécution.
- Une des drogues les plus addictives. La forme inhalée (crack) et IV, par leur rapidité d'action, sont à l'origine d'une dépendance plus sévère que lorsqu'elle est prise. Peu de dépendance physique mais une dépendance psychique importante (surtout si la cocaïne est injectée). La prise par voie nasale a un effet limité par la surface d'absorption et par l'effet vasoconstricteur: effet plus lent, moins intense, plus long(15 à 30min) que par voie I.V.(intoxication très grave)

### CRACK

- Cocaïne base. Il est fumé: surface d'absorption plus grande, effet plus intense, action plus rapide mais plus courte (15mn) que la cocaïne.
- « cocaïne du pauvre », au fort pouvoir addictif, synonyme de violence et de désocialisation.
- Grande dépendance psychologique, descente très douloureuse, reprise très fréquente. Désocialisation forte car les usagers maîtrisent mal le produit et en perdent vite le contrôle. Leurs repères disparaissent. Le crack est responsable d'une grande marginalisation.

### AMPHETAMINES

- ce sont des psychostimulants et anorexigènes puissants, utilisées récemment encore comme coupe-faim. Donne la sensation de supprimer la fatigue et l'illusion d'être invincible.
- toxicité et dépendance psychique importantes
- elles se présentent généralement sous la forme de poudre à sniffer et parfois de comprimés. Il existe un dérivé puissant de l'amphétamine aux effets particulièrement dangereux : la métamphétamine, appelée encore crystal ou ice, et dont la consommation est très marginale en France.
- Leur consommation peut entraîner des crises de tétanie et d'angoisse. La "descente" après une prise d'amphétamine peut induire un sentiment de découragement, voire un état dépressif. Une consommation régulière peut entraîner une altération de l'état général du fait de la dénutrition et du manque de sommeil. Elle conduit à l'épuisement de l'organisme, une grande nervosité et des troubles psychiques, notamment des délires.

## ECSTASY (Dérivé de l'amphétamine)

- ce sont des produits de synthèse recherchés pour leurs effets stimulants, particulièrement dans les milieux festifs. L'ecstasy désigne un produit comprenant une molécule de la famille chimique des amphétamines, la MDMA (méthylènedioxymétamphétamine), responsable des effets psychoactifs qui combinent certains effets des stimulants et ceux des hallucinogènes.
- Stimulation avec une augmentation de l'estime de soi (desinhibition, sensation d'acuité mentale), hyperactivité motrice, euphorie sexuelle et sociale (hyper activité sociale et résistance à la fatigue), hallucinations.
- Action psychotrope comme neurotoxine sérotoninergique sélective : elle vidange les réserves neuronales de sérotonine (stimulation, comportements répétitifs) et ralentit sa capacité de synthèse (tristesse, mauvaise humeur et de dépression lors de la descente).

## OPIACES

- Puissants dépresseurs du système nerveux central.
- Activité analgésique intense, hypnotique, anxiolytique, sédatif, euphorisante, désinhibitrice
- L'héroïne provoque très rapidement l'apaisement, l'euphorie et une sensation d'extase. Cet effet immédiat de plaisir intense est suivi d'une sensation de somnolence, accompagnée parfois de nausées, de vertiges et d'un ralentissement du rythme cardiaque. L'héroïne agit ponctuellement comme anxiolytique puissant et comme antidépresseur.
- La dépendance s'installe rapidement dans la majorité des cas. L'héroïnomane oscille alors entre des états de soulagement euphoriques et des états de manque qui provoquent anxiété et agitation. La dépendance à l'héroïne entraîne presque toujours des risques importants de marginalisation sociale. Des troubles apparaissent très vite, dont l'anorexie et l'insomnie.

## CANNABIS

- Substance psycho-active généralement fumée mais elle peut-être injectée (I.V.), prise sous forme de comprimé, voire mélangé à des préparations culinaires.
- Actions, lors d'une prise unique : euphorie et relaxation avec une sensation de modification de la pensée, du temps et de l'espace. Diminution des performances psychomotrices lors de tâches complexes. Elle apparaît dès le début de la consommation et peut durer 24 heures. Altérations cognitives.
- Actions, lors de prises régulières : les capacités de libre choix, l'esprit critique, l'authenticité et la spontanéité sont réduits. Altérations persistantes de l'attention, de la mémoire, de l'intégration et de l'organisation des informations.
- Syndrome de sevrage très frustré: irritabilité, anxiété, agitation, troubles du sommeil, humeur dépressive, discrète perte d'appétit, pouvant durer quelques semaines.

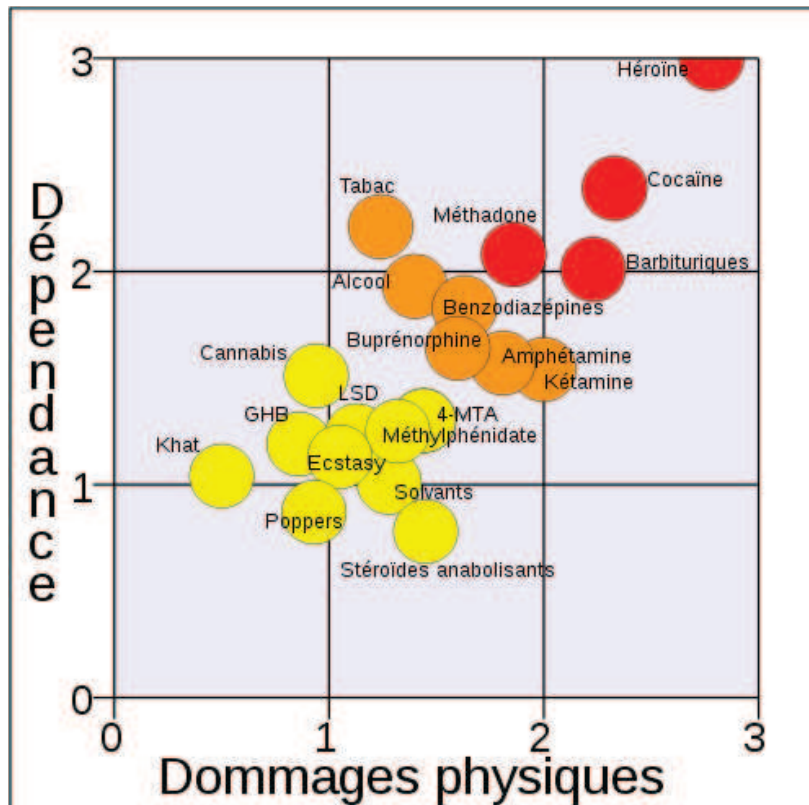
## NICOTINE

- Elle possède un effet "éveillant", anxiolytique et coupe-faim.
- Les produits du tabac sont composés d'additifs (humectants, goût, saveur.). La combustion de ces produits crée de nouveaux composants (monoxyde de carbone, goudrons...) nocifs pour la santé : risques de complications cardiovasculaire et respiratoire.

### 3. Propriétés addictives des substances d'abus

Les substances psychoactives présentent toutes un potentiel d'abus et de dépendance important. Le risque de développer une addiction diffère d'un produit à l'autre, en fonction du *potentiel addictif* de chaque substance. (Figure 2) Ce potentiel addictif ou *risque toxicomane* est propre à chaque produit et peut être évalué sur la rapidité d'installation de la dépendance et sur les caractéristiques de cette dépendance.

**Figure 2 :** *Le potentiel addictifs des substances d'abus*



*Nutt et al. ; Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse / Lancet 2007.*

Les substances psychoactives peuvent induire une dépendance physique et/ou psychique, en lien avec la stimulation et les voies de neurotransmission cérébrales impliquées dans les effets de chaque substance. La dépendance psychique se définit par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir que la substance apporte au consommateur mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit. Cette dépendance psychique a pour traduction principale le «craving». La dépendance physique est définie par un besoin irrésistible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage et par l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée). (Tableau 1)



Ainsi, la dépendance aux opiacés (héroïne) induit une forte dépendance physique et psychique qui complique la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, la dépendance physique interfère avec certains mécanismes psychiques car elle est, pour l'essentiel, liée à l'occupation prolongée par la drogue des récepteurs naturels aux opiacés. Cette occupation provoque leur désensibilisation et l'arrêt de la synthèse de leurs agonistes naturels, les enképhalines. Or, ces récepteurs interviennent entre autres dans la nociception. Ce dérèglement du circuit sensoriel neurovégétatif va être brutalement révélé par l'arrêt de la consommation de produit avec l'apparition de douleurs caractéristiques de l'effet de manque. Les enképhalines seront à nouveau synthétisées au bout de quatre ou cinq jours. Cela mettra une dizaine de jours avec les produits de substitution aux opiacés (méthadone, buprénorphine).

Dans le cas des psychostimulants, la cocaïne et les amphétamines ne créent pas de dépendance physiques mais une importante dépendance psychique. Le système nerveux central a appris à repérer, au moment des prises de produit, les signaux annonciateurs de récompense. La mémoire de ces signaux va être conservée à l'insu du sujet pendant des mois et des années. Il va donc rester extrêmement sensible aux stimuli mémorisés. Cette activation du système de récompense non suivie de la récompense donne naissance à une frustration douloureuse, extrêmement difficile à supporter étant donné que le signal initial était plus intense qu'un signal physiologique.

Le profil toxicomagène et les caractéristiques de la dépendance d'une substance sont des éléments majeurs à considérer dans la prise en charge thérapeutique de l'addiction du patient.

**Tableau 1: Caractéristiques du risque toxicomagène des principales substances psychoactives**

Produit	Dépendance Psychique	Dépendance Physique	Tolérance
Opiacés	+++	+++	++++
Cocaïne	+++	+	+++
Alcool	++	++	+++
Cannabis	+	+/-	+
Amphétamines	+	+	+++
Nicotine	++	++	++

Sources : Dépendances (Nutt et al ; Lancet 2007), Tolérance (Rapport Pelletier ; 1978)

Les propriétés pharmacocinétiques des drogues, qui influencent la vitesse de diffusion dans le cerveau et aussi la durée de leur action, sont des éléments clef de leur potentiel addictif. Ces propriétés déterminent la dose, la voie d'administration et la fréquence d'utilisation au cours d'une période donnée d'intoxication. Par exemple, la cocaïne et les amphétamines arrivent toutes deux vite au cerveau, mais la cocaïne disparaît plus vite (10 vs 90 min).

Ceci aide à expliquer pourquoi la cocaïne est prise toutes les 30-60 min lors d'une intoxication alors que les amphétamines sont prises après quelques heures. Ceci explique aussi pourquoi la plus part des drogues sont injectées, fumées ou sniffées. La délivrance de la drogue au cerveau est plus rapide par le réseau sanguin que par la voie orale.

## ANNEXE 11

### Principaux avantages et limites des traitements couramment utilisés dans le traitement de la dépendance aux substances

Médicament	Avantages	Limites
<b>→ Dépendance aux opiacés</b>		
Buprénorphine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution des symptômes de sevrage et de la consommation</li> <li>- Amélioration du fonctionnement psychosocial</li> <li>- Diminution du risque d'infection et de la mortalité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puissance pharmacologique limitée</li> <li>- Risque de détournement d'utilisation</li> <li>- Abandon du traitement fréquent</li> <li>- Effet peu étudié sur le craving</li> </ul>
Méthadone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution des symptômes de sevrage et de la consommation</li> <li>- Amélioration du fonctionnement psychosocial</li> <li>- Diminution du risque d'infection et de la mortalité</li> <li>- Diminution de la criminalité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistance du craving</li> <li>- Risque de détournement</li> <li>- Abandon du traitement fréquent</li> <li>- Risque de surdose mortelle</li> <li>- Effets indésirables ++</li> </ul>
Naltrexone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la consommation</li> <li>- Risque minimal de diversion et /ou d'intoxication</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistance du craving</li> <li>- Abandon du traitement fréquent</li> <li>- Persistance de symptômes de sevrage</li> </ul>
<b>→ Dépendance à la nicotine</b>		
Bupropion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du taux de sevrage</li> <li>- Diminution du gain de poids associé à l'arrêt du tabagisme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistance de la vulnérabilité au craving</li> </ul>
TSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution des symptômes de sevrage et de la consommation</li> <li>- Augmentation du taux de sevrage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistance du craving et de l'effet hédonique de la nicotine</li> <li>- Risque de rechute élevé</li> </ul>
Varenicline	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du taux de sevrage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque de rechute significatifs</li> <li>- Effets indésirables ++</li> <li>- Efficacité limitée sur le craving</li> </ul>
<b>→ Dépendance à l'alcool</b>		
Acamprosate	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de l'abstinence</li> <li>- Diminution de la sévérité de la rechute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistance du craving</li> <li>- Effet mitigé sur la consommation</li> </ul>
Disulfirame	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de l'utilisation d'alcool</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistance du craving</li> <li>- Abandon du traitement fréquent</li> <li>- Risque de rechute élevé</li> </ul>
Naltrexone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution du craving et de l'effet hédonique de l'alcoolisme</li> <li>- Augmentation de l'abstinence</li> <li>- Diminution de la consommation sévère d'alcool</li> <li>- Diminution de la sévérité de la rechute</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abandon du traitement fréquent</li> </ul>

TSN : Traitement Substitutif Nicotinique

## **ANNEXE 12**

### **Les échelles diagnostiques des troubles neuropsychiatriques**

#### ➤ **MESURE DE L'AHNEDONIE**

La mesure du plaisir et de l'anhédonie se fait à partir de techniques psychométriques et plus particulièrement à partir de questionnaires et d'échelles d'évaluation. Le plaisir et l'anhédonie constituent souvent un critère diagnostique ou un item dans un certain nombre d'instruments utilisés dans l'évaluation de la dépression, la schizophrénie ou des émotions. Il existe également des échelles spécifiques d'évaluation du plaisir et de l'anhédonie.

L'**Echelle d'Anhédonie Sociale (Social Anhedonia Scale, SAS)**, révisée à 40 items, étudie la dimension sociale de l'anhédonie. Deux autres échelles de mesure de l'anhédonie existent: l'**Echelle d'Anhédonie Physique de Chapman (PAS)** à 61 items et l'**Echelle de Plaisir de Fawcett** à 36 items. Toutes deux explorent la réponse du sujet en termes d'anhédonie/hédonie vis-à-vis d'expériences sociales, sensorielles et/ou physiques.

On peut aussi citer les échelles de plaisir de **Snaith et Hamilton (SHAPS)** et l'**échelle d'expérience temporelle du plaisir (EETP)**.

#### ➤ **MESURE DE L'APATHIE**

##### **Echelle d'Evaluation de l'Apathie (Apathy Evaluation Scale, AES).**

L'AES est un outil comprenant 18 items. Il est utilisé pour mesurer la présence ou l'absence de l'apathie chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, d'accidents vasculaires cérébraux et de dépression, ainsi que dans le vieillissement normal. Plusieurs versions de cet outil existent: une pour le patient, une pour l'informateur (un membre de la famille) et une pour le clinicien. Il peut être administré directement au sujet (AES-S), à un membre de la famille ou un autre informateur (AES-I), ou complété par un clinicien après une interview semi-structurée avec le patient (AES-C).

On peut également citer l'**Apathy Scale de Starkstein** (1992). Ou encore, l'**Echelle d'Apathie de Lille (LARS : Lille Apathy Rating Scale)** proposée en 2006 par Sockeel et Dujardin. L'outil comprend 33 questions regroupées en neuf domaines. L'évaluation de l'apathie à l'aide de cet outil débute par une description des activités de la vie quotidienne. Ensuite, le sujet est interrogé sur ses centres d'intérêt. Les items suivants concernent la prise spontanée d'initiatives, et l'intérêt pour la nouveauté (novelty seeking). Le besoin de faire des efforts volontaires ainsi que la persistance dans l'accomplissement des activités sont évalués en fonction de la difficulté subjective de réussir dans les activités du quotidien et la tendance à y renoncer. D'autres items évaluent l'intensité des émotions et des réactions émotionnelles. Les derniers domaines évalués sont le comportement social et la capacité d'autocritique.

#### ➤ **MESURE DE L'ALEXITHYMIE**

L'étude de l'alexithymie a nécessité la mise au point d'instruments de mesure afin de permettre de quantifier le phénomène et d'assurer la vérification et la reproductibilité des travaux.

- **La Toronto Alexithymia Scale (TAS et TAS 20) (167)**

Echelle d'autoévaluation composée de 26 assertions. Elle est l'échelle qui présente les meilleurs paramètres métrologiques retrouvés dans de nombreux pays, ce qui atteste de la bonne validité transculturelle.

L'alexithymie peut être conceptualisée soit comme une dimension continue et le score à l'échelle traduit alors l'intensité du phénomène. Elle peut aussi être considérée sur un plan catégoriel et à ce titre les auteurs ont proposé des valeurs de coupures. Ces notes seuils permettent de catégoriser les sujets et d'étudier de manière comparative les fréquences d'alexithymie entre divers groupes de sujets, sains ou malades.

Afin d'améliorer les paramètres métrologiques de leur échelle, les auteurs ont proposé une version modifiée de la TAS, l'échelle d'alexithymie de Toronto, à 20 items (TAS-20, Bagby 1994). Les items de la dimension rêverie corrélant peu avec le score total, il est apparu opportun de les exclure.

- **Le Beth Israël Questionnaire (BIQ)** a été forgé par Sifneos en même temps (1973) que le concept d'alexithymie. C'est le seul instrument d'évaluation externe. Le BIQ consiste en un questionnaire coté par l'investigateur après un entretien semi-structuré d'une demi-heure environ (hétéro-évaluation). Les paramètres métrologiques n'ont pas été publiés à ce jour, notamment la fidélité inter-juge.
- **La Schalling Sifneos Personality Scale (SSPS)** a été proposée en 1979 par Sifneos et Schalling. Il s'agit d'un autoquestionnaire qui a connu trois versions successives. La SSPS-R ne semble pas posséder non plus de propriétés métrologiques satisfaisantes.

➤ MESURE DE L'ANXIETE ET DE LA DEPRESSION

**Échelle d'anxiété d'Hamilton**

C'est l'échelle d'anxiété la plus utilisée. Elle mesure la sévérité de l'anxiété-état. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 4. Le score total est la somme des notes obtenues à chacun des items. Il est possible d'avoir deux scores partiels : un score d'anxiété psychique (somme des notes des items 1-2-3-4-5-6- 14) et un score d'anxiété somatique (somme des notes des items de 7 à 13).

**Hospital Anxiety and Depression (HAD)**

L'objectif de la HAD est d'évaluer le niveau de la symptomatologie dépressive et anxieuse en éliminant les symptômes somatiques susceptibles de fausser les évaluations (problèmes organiques). L'échelle HAD a été mise au point afin de mettre à la disposition des médecins pratiquant dans des services hospitaliers non psychiatriques un outil de dépistage ou de diagnostique précoce des troubles de l'humeur. Sa finalité ne consiste donc pas à discriminer les divers types de dépression ou d'états anxieux. Son but est d'identifier l'existence d'une symptomatologie et d'en évaluer la sévérité.

Il s'agit d'un auto-questionnaire structuré de 14 items (7 items évaluant la dépression et 7 items évaluant l'anxiété). Les items de la sous échelle dépression comprennent un item évaluant la dysphorie, un autre le ralentissement et les cinq autres la dimension anhédonique qui, pour les auteurs, est très spécifique de la dépression et dont la sévérité implique l'indication d'un traitement antidépresseur.

### **Beck Depression Inventory (BDI)**

L'objectif de l'échelle Beck Depression Inventory est d'identifier la présence de symptômes dépressifs et d'en évaluer la sévérité chez les adolescents à partir de 13 ans et chez les adultes.

L'échelle comprend 21 items : tristesse ; pessimisme envers l'avenir ; sentiment d'échec ; manque de satisfaction/plaisir ; sentiment de faute, de peine, de haine à l'égard de soi-même, de reproche à l'égard de soi-même ; idées suicidaires ; crise de larmes ; irritabilité ; intérêt social ; indécision ; image corporelle ; travail ; troubles du sommeil ; fatigue ; appétit ; perte de poids ; attention à l'égard de sa santé et libido. Chaque catégorie décrit une manifestation du comportement spécifique de la dépression et est composée d'une série de 4 à 5 états. Les propositions ont été classées en fonction du degré de gravité allant de « absence de symptômes » à très grave. Une valeur numérique allant de zéro à trois est donnée à chaque proposition afin d'évaluer la sévérité du symptôme.

### **Center of Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)**

Echelle d'auto-évaluation dont l'objectif est de dépister des cas potentiels de dépression et d'évaluer l'intensité de la symptomatologie dépressive.

### **Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS)**

Cette échelle est très utilisée pour évaluer la présence d'un trouble dépressif. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide. Cette échelle comprend 10 items (tristesse, trouble de l'appétit, trouble du sommeil, lassitude, difficultés de concentration, ...).

#### ➤ MESURE DES TROUBLES PSYCHIATRIQUES

### **Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)**

C'est un questionnaire structuré d'interview à visée diagnostique. Le MINI est un outil qui permet d'identifier les troubles suivants selon les critères du DSM-III-R et de la CIM-10 : l'épisode de dépression majeure, les épisodes maniaques, le trouble panique, l'agoraphobie, la phobie simple et la phobie sociale, l'anxiété généralisée, les désordres obsessionnels compulsifs, les troubles psychotiques, le risque suicidaire, l'abus d'alcool et l'alcoolodépendance, l'abus et la dépendance de drogues, l'anorexie, la boulimie et l'ESPT.

Le MINI permet de déterminer une prévalence actuelle ou ponctuelle (basée sur les quinze derniers jours) des différents troubles. Il ne s'agit pas d'un outil basé sur la vie entière. Toutefois pour certains troubles, le MINI peut faire des diagnostics sur la vie. Par contre, il n'identifie pas l'âge de début. L'intégralité du MINI contient 120 questions. Le MINI, comme le CIDI ou le DIS, est un instrument modulaire, c'est-à-dire que chaque module peut être administré séparément.

### **Composite International Diagnostic Interview (CIDI)**

Le Composite International Diagnostic Interview (CIDI) est un outil d'entretien diagnostique structuré. La dernière version de cet instrument (version 2.1, 1996) permet de poser des diagnostics psychiatriques conformes aux définitions du DSM-IV et du CIM-10. Cet instrument peut diagnostiquer 40 troubles tels que la dépression majeure, la manie, les troubles liés à l'utilisation de substances (alcool, drogues, médicament, ...), etc. Cet entretien permet également une approche dimensionnelle (fréquence et sévérité des symptômes par diagnostic). Il s'agit d'un entretien structuré qui permet d'estimer, dans une population, la prévalence des troubles sur la vie entière et au cours des 12 derniers mois.

### **Diagnostic Interview Schedule (DIS)**

Il s'agit d'un entretien structuré qui permet d'établir des diagnostics à partir de symptômes psychiatriques, en se basant sur les critères du DSM III. Le DIS couvre notamment les diagnostics suivants : la démence sénile, la schizophrénie, la dépression majeure, les troubles liés à l'utilisation d'une substance, l'abus et la dépendance (alcool, drogues, médicaments ...). Tous les diagnostics sont réalisés en se basant sur la vie entière mais pour chaque trouble, une question permet de déterminer le caractère récent ou non de l'apparition des troubles. Cet entretien permet également une approche dimensionnelle dans la mesure où il détermine le nombre total de symptômes pour chaque diagnostic ainsi que le nombre de critères rencontrés.

### **Substance Abuse Treatment Scale (SATS)**

Il s'agit d'un outil d'évaluation du niveau d'engagement de la personne à entreprendre des changements pour lutter contre sa dépendance. Cet outil est adapté aux patients présentant des troubles mentaux sévères et persistants. Il permet de suivre la progression vers l'abstinence en substances psychoactives.

#### ➤ MESURE DE L'IMPULSIVITE

### **Barratt Impulsive Scale (BIS)**

Ce questionnaire est divisé en 3 sous-échelles : l'impulsivité nonplanning (NP), l'impulsivité motrice (M), et l'impulsivité cognitive (C) auquel les sujets doivent répondre selon leur façon d'agir et de penser. Il n'y a aucune référence de temps ou de période. L'échelle contient 34 items cotés selon une échelle de type Likert en 4 points, allant de 1 (Rarement ou jamais) à 4 (Toujours ou presque toujours). Elle ne permet donc pas au sujet de répondre de façon neutre. Les scores les plus hauts indiquent une forte impulsivité.

L'autoquestionnaire d'impulsivité de Barratt constitue à ce jour l'outil psychométrique de référence pour l'évaluation de l'impulsivité. Toutefois, les dimensions abordant les aspects antisociaux ou non conformistes des comportements impulsifs n'étaient pas abordés dans cette échelle.

**L'échelle d'impulsivité/non conformité de Chapman** a pour avantage de prendre en compte cet aspect. Une corrélation significative entre l'échelle d'impulsivité de Barratt et de l'échelle d'impulsivité non conformité de Chapman a été observée ( $r = 0,65$ ). Ces résultats indiquent que la version française de l'échelle d'impulsivité/non conformité est valide et peut être utilisée désormais en France dans la pratique courante et pour la recherche.

#### ➤ EVALUATION DES TROUBLES DE LA PERSONNALITE

### **Questionnaire de personnalité tridimensionnel (TPQ)**

Parmi les échelles dimensionnelles mesurant la personnalité, le TPQ (Tridimensional Personality Questionnaire) de R. Cloninger occupe une place à part dans la littérature, puisque les hypothèses sur lesquelles il repose sont notamment biologiques. Ce questionnaire (100 items binaires à choix forcé) comporte trois axes: « recherche de nouveauté », « évitement du danger » et dépendance à la récompense. Tous incluent quatre sous-échelles mineures. Chacun d'eux est lié en théorie à un neuromédiateur préférentiel, respectivement la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline.

Autres questionnaires d'évaluation de la personnalité :

- SIDP-IV (Structured Interview for DSM-IV Personality Disorders)
- IPDE (International Personality Disorders Examination)

- SCID II (Structured Clinical Interview for Disorders)
- PAS (Personality Assessment Schedule)

### **L'échelle de recherche de sensations de Zuckerman**

Elle est composée de 40 items répartis en 4 sous-échelles. Le score total est représentatif de l'aspect dimensionnel de la recherche de sensations.

1. La composante *Désinhibition* décrit l'adoption de comportements extravertis et socialement « désinhibés ». Avec notamment la recherche de stimulation par l'utilisation de substances psychoactives ou par des comportements particuliers (jeu pathologiques, hypersexualité) (10 items).
2. La composante *Recherche de danger et d'aventures* propose un ensemble d'activités et de sports comprenant une dimension de prise de risque (10 items).
3. La composante *Recherche d'expériences* désigne une recherche de nouvelles expériences intellectuelles ou sensorielles ainsi qu'un style de vie non conventionnel (10 items).
4. La composante *Susceptibilité à l'ennui* indique un dégoût des activités routinières et répétitives traduisant une intolérance à la monotonie (10 items).

### ➤ **LES ECHELLES DE QUALITE DE VIE**

Évaluer la qualité de vie d'un individu permet de juger du degré de répercussion d'un traumatisme sur la santé (troubles de santé mentale) et sur le fonctionnement social ou au travail. Ceci permet d'évaluer également le besoin de soins des individus et d'améliorer leur prise en charge thérapeutique. Plusieurs outils standardisés existent à l'heure actuelle.

### **Medical Outcome Study Short Form (MOS-SF-36)**

C'est une échelle d'auto-évaluation de la qualité de vie, liée à la santé. Cette échelle est issue de la « Medical Outcome Study 5 » (Ware and Sherbourne 1992). L'outil original était constitué de 149 items ; l'échelle dérivée n'en contient plus que 36.

Le SF-36 doit sa notoriété à un projet international (International Quality of Life Assessment) qui a adapté et validé cet outil dans 15 pays différents, dont la France (Leplege, Ecosse et al. 1998). Il s'agit d'une échelle de qualité de vie générique qui explore la santé physique, émotionnelle et sociale. On n'y trouve ni le bien-être matériel, ni les valeurs, ni la satisfaction globale de la vie.

### **World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL-BREF ou WHOQOL-26)**

Le WHO-QOL 26 correspond à la définition de la qualité de vie de l'OMS. Les 4 domaines évalués sont : la santé physique, la santé psychologique, les relations sociales et l'environnement.

Il s'agit d'un auto-questionnaire rempli par le sujet (en 8 à 12 minutes) en fonction de son ressenti par rapport à son état au cours des quatre dernières semaines. Cette échelle assez récente et de plus en plus utilisée. Les nombreuses traductions permettront bientôt d'effectuer des études de comparaisons internationales.



# **Serment de Galien**

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**



## Les médicaments dopaminergiques : **de la maladie de Parkinson aux traitements des addictions**

Les malades parkinsoniens souffrent d'un déficit en dopamine cérébrale liée à une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigro-strié. Le traitement médical de la maladie de Parkinson consiste à restaurer la transmission dopaminergique devenue déficiente par l'administration de médicaments dopaminergiques. Cependant, la maladie de Parkinson et son traitement pharmacologique peuvent être associés à une longue liste de complications thymiques, cognitives et comportementales. De nombreuses études ont révélé que les patients sous traitement dopaminergique substitutif développaient des troubles du contrôle des impulsions et des addictions comportementales (jeu pathologique, hypersexualité, etc). Ces «addictions comportementales » sont largement décrites dans le *Syndrome de Dysrégulation Dopaminergique* du patient parkinsonien. Ce syndrome est défini par une utilisation compulsive des médicaments dopaminergiques par le patient parkinsonien, au-delà des besoins justifiés par son état moteur. Il est responsable de nombreux troubles du comportement. Ces modifications psychiques semblent dépendre du traitement dopaminergique du patient, et plus exactement de l'état d'hyper- ou d'hypodopaminergie cérébral du malade.

La reconnaissance de l'impact neuropsychiatrique du traitement dopaminergique substitutif chez les malades Parkinsoniens apporte un éclairage nouveau sur la compréhension des troubles de l'addiction. En effet, la dopamine cérébrale constitue l'élément central de la physiopathologie de l'addiction. Toutes les drogues augmentent le niveau de la dopamine cérébrale. Les troubles de l'addiction sont asservis aux fluctuations dopaminergiques du système mésocorticolimbique. Tout comme les patients parkinsoniens, les patients souffrants d'addiction passent par des états d'hypo- et d'hyperdopaminergie, en fonction de la stimulation des systèmes dopaminergiques cérébraux par les drogues d'abus. La « labilité » des systèmes dopaminergiques cérébraux, sous l'influence d'une substance psychoactive, conditionne les troubles du comportement rencontrés chez les patients toxicomanes (impulsivité, dépression, anhédonie) et précipite les sujets dans la spirale de l'addiction.

A la lumière des récentes découvertes concernant la gestion des troubles du comportement et de l'humeur chez les patients parkinsoniens, nous verrons que les traitements (médicaments, stimulation cérébrale) agissant, directement ou indirectement, sur le système dopaminergique mésocorticolimbique ainsi que les tests pharmacologiques de labilité du système dopaminergique et l'imagerie médicale sont autant de pistes thérapeutiques sérieusement envisagées pour la stabilisation de l'équilibre dopaminergique des patients souffrants d'addiction et la résolution de leurs troubles neuropsychiatriques.

Mots clefs : dopamine, maladie de Parkinson, addictions, troubles du comportement

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Cécile CHEVALLIER  
269, montée de la mollard  
74 400 CHAMONIX