

Existe-t-il une prédisposition génétique dans l'addiction à l'héroïne ?

Pierre-Laurent Aracil

▶ **To cite this version:**

Pierre-Laurent Aracil. Existe-t-il une prédisposition génétique dans l'addiction à l'héroïne ?. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01067542

HAL Id: dumas-01067542

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01067542

Submitted on 23 Sep 2014

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.

Université Joseph Fourier
GRENOBLE
PHARMACIE

SICD1
Bibliothèques
de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

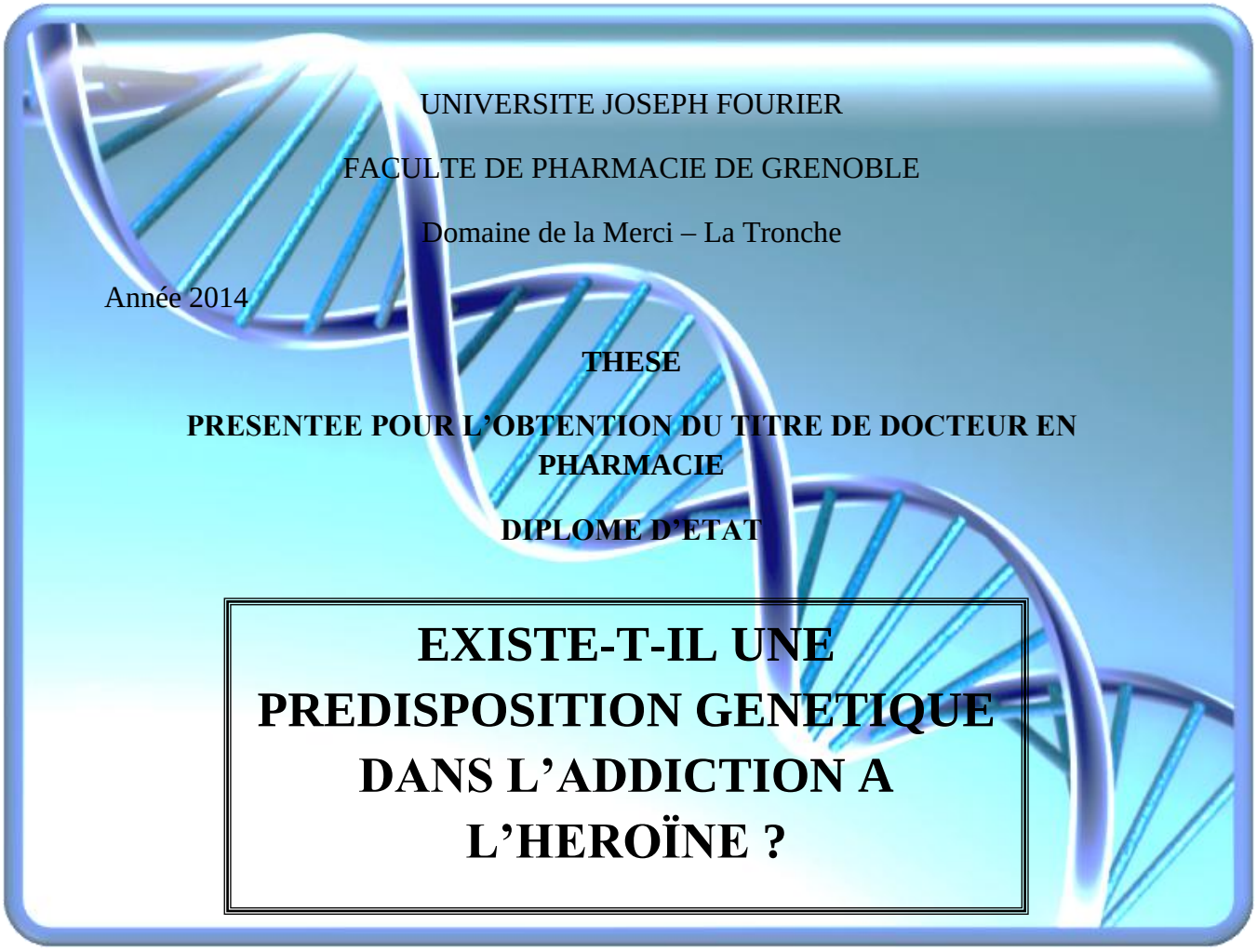
D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci – La Tronche

Année 2014

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

EXISTE-T-IL UNE PREDISPOSITION GENETIQUE DANS L'ADDICTION A L'HEROÏNE ?

Aracil Pierre-Laurent

Né le 10 Juin 1986 à Strasbourg (67)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE – le vendredi 19 septembre 2014

Président du jury :

Le Dr Vincent Danel

Directeur de thèse :

Le Dr Xavier Decleves

Membres du jury :

Le Dr Marie Faure

Le Dr Diane Godin-Ribuot

Le Dr Matthieu Roustit

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Université Joseph Fourier GRENOBLE

Secteur Santé
UFR de Pharmacie

Domaine de la Merci - BP 170 La Tronche
38042 Grenoble Cedex 9 - France
Téléphone : 04 76 63 71 00 - Fax : 04 76 63 71 70

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DPT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	THEREX-TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCH	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU

***D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»**
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 1juillet 2014

PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S UMR 5075 CNRS
ATER	FALLECKER	Catherine	D5	HP2- INSERM U1042
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
AHU	FILIOL (VAN NOOLEN)	Laetitia	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	THEREX, TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaële	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
ATER	GRAS	Emmanuelle	D5	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	THEREX -TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	iRTSV UMR 5249 CEACNRSUJF
ATER	LEHMANN	Sylvia	D1	-
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
PU	MARTIN	Donald	D1	SyNaBi-TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A

***D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»**
D2 : Département «Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Mise à jour le 1juillet 2014

MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	IAB-CR INSERM / UJF U823
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

AGIM : Age – Imagerie – Modélisation
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
IAB : Institut Albert Bonniot
IBS : Institut de Biologie Structurale
CEA : Centre Energie Atomique
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse
EAM : équipe d'accueil mixte
EMBL : European Molecular Biology Laboratory
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot,
IBS : Institut de Biologie Structurale
iRTSV : Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
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
MCU : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SIS : Santé-Individu-Société
SMUR : Service mobile d'urgence et de réanimation
SyNaBi : Systèmes Nanobiotechnologiques, Biomimetiques et Biotechnologies
THEMAS : Epidémiologie et méthodologie de la recherche clinique
THEREX : Thérapeutique Recombinante Expérimentale
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

***D1** : **Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT)»**
D2 : **Département «Bases Physicochimiques du Médicament »**
D3 : **Département «Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »**
D4 : **Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »**
D5 : **Département « Médicaments et Produits de Santé »**
D6 : **Département « Anglais »**

Mise à jour le 1juillet 2014

Remerciements

A Mr Xavier Decleves, Directeur de thèse,

Pour m'avoir encadré, soutenu et guidé tout au long de mon travail de recherche et d'écriture de cette thèse qui représente pour moi l'aboutissement de toutes ces années d'études de pharmacie.

A Mr Vincent Danel, Président du jury,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepté la présidence du jury de ma thèse.

A Mme Marie Faure, Mme Diane Godin-Ribuot et Mr Matthieu Roustit,

Tous mes remerciements pour avoir aaccepté de participer au sein du jury de ma thèse.

La fin de mon cursus m'a fait quitter l'Isère pour m'installer en Ile de France afin d'étudier au sein de l'université Paris Descartes. Cette situation ayant rendu la recherche de mon directeur de thèse très complexe, je tenais à remercier tout particulièrement Mr Xavier Decleves, pour avoir accepté de m'encadrer, et m'avoir proposé ce sujet qui fut passionnant.

Je souhaiterais ajouter que c'est un honneur et une joie de pouvoir retourner à Grenoble au sein de l'université Joseph Fourier afin de présenter cette thèse devant mes anciens professeurs composant mon jury.

Je tenais enfin à remercier l'ensemble de ma famille, pour m'avoir soutenu tout au long de mes études de Pharmacie.

Table des matières

Remerciements 2
Table des matières 6
Liste des figures : 8
Liste des tableaux : 10
PARTIE 1 11
L'addiction à l'héroïne 11
1 Le concept de l'addiction 13
1.1 De l'usage simple à la dépendance 13
1.2 Le stade de la dépendance 14
2 L'addiction à l'héroïne 16
2.1 Epidémiologie – Le cas de la France 16
2.1.1 Les consommateurs – des populations très diverses[6] 17
2.2 Les Opiacés et l'Héroïne 21
2.3 Pureté de l'héroïne 23
2.4 La Dépendance – Le syndrome de sevrage aux opiacés 24
2.5 Neuroanatomie 25
2.5.1 Le circuit de la récompense 25
2.5.2 Les opioïdes endogènes 28
2.5.3 L'héroïne, un opioïde exogène et la dopamine 29
2.6 La prise en charge des patients 31
2.6.1 Centres de soins classiques / spécialisés (CSAPA) ; Les CAARUD 31
2.6.2 Les traitements de substitution aux opiacés 33
2.7 Les risques associées à l'addiction à l'héroïne 39
2.7.1 Mortalité liée à l'overdose 40
2.7.2 Risques liés aux infections 41
2.7.3 Des pathologies liées à l'injection 41
2.7.4 Troubles psychiatriques 41

2.7.5 Complications sociales 42
PARTIE 2 43
La prédisposition génétique de l'addiction à l'héroïne 43
1 La vulnérabilité à la dépendance 44
1.1 Des facteurs favorisant la survenue d'une addiction / dépendance 45
2 Qu'observe-t-on au niveau du système nerveux ? 45
2.1 L'AMPc au cœur des mécanismes d'adaptation de l'organisme ... 46
2.1.1 Mécanisme détaillé 46
3 Le génome et les polymorphismes génétiques 47
3.1 L'organisation du génome 48
3.2 Le polymorphisme génétique 52
4 L'environnement et la personnalité de chaque individu 55
4.1 L'impulsivité 56
4.2 La prise de risque 57
4.3 La réponse face au stress 57
4.4 L'environnement 61
5 Qu'observe-t-on au niveau génétique ? 67
5.1 Des gènes potentiellement impliqués dans l'addiction 67
5.2 OPRM1 68
5.2.1 SNP A118G (single nucleotide polymorphism) 71
5.3 OPRK1 78
5.4 OPRD1 80
5.5 PENK 86
5.6 PDYN 87
5.7 DRD2 92
5.8 SLC6A3 (=Dopamine transporter gene) 93
5.9 SLC6A4 (=Serotonin transporter gene) 94
Conclusion 97
Bibliographie : 99

Liste des figures :

Figure 1 : Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers dans l'année de substances psychoactives parmi les 18-64ans en France en 2010 (en %) 17
Figure 2 : Evolutions de l'expérimentation de poppers et de produits à inhaler à 17 ans depuis 2000, en métropole – Ref : Estimation 2011 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans ; OFDT 25/11/11 actualisée 06/2012 20
Figure 3 : Évolutions des principales drogues illicites entre 2000 et 2011 à 17 ans, en métropole (%) – Ref : Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011 ; OFDT Tendance n°79 Février 2012 ; Maud Pousset et Al 21
Figure 4 : Papaver somniferum - molécule d'héroïne 22
Figure 5 : Teneur en héroïne des 369 échantillons 24
Figure 6 : Modèle du neurone 26
Figure 7 : Deux neurones interagissant Figure 8 : Détails de la fente synaptique 26
Figure 9 : La voie de la récompense 27
Figure 10 : Le circuit de la dopamine 28
Figure 11 : Récepteur opioïde kappa 28
Figure 12 : Interneurone au GABA ; Neurone dopaminergique 30
Figure 13 : Interneurone au GABA ; Neurone dopaminergique 31
Figure 14 : Mécanisme détaillé de la consommation chronique d'opiacés – Noyau coeruleus 46
Figure 15 : Représentation schématique des chromosomes (à droite) ; Caryotype (à gauche) 48
Figure 16 : L'organisation du génome 49
Figure 17 : La formation des nucléotides à la base de l'ADN 50
Figure 18 : Les bases de l'ADN 50
Figure 19 : Structure et caractéristiques de l'ADN 51
Figure 20 : La synthèse des protéines 52
Figure 21 : Les Exons / Introns 52
Figure 22 : polymorphisme par nombre variable de séquences répétées en tandem 53
Figure 23 : Exemple de mutation synonyme / non-synonyme / non sens 55
Figure 24 : Les facteurs favorisants les 3 stades de la consommation de drogue 56
Figure 25 : l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien 58
Figure 26 : schéma de l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien et de ses messagers chimiques 58
Figure 27 : : Mécanisme détaillé d'une réaction face à un facteur de stress au niveau de l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien 59
Figure 28 : relation entre l'activité de MAOA, la maltraitance durant l'enfance et la survenue d'un comportement antisocial – Résultats en % - graphiques A et B 62
Figure 29 : relation entre l'activité de MAOA, la maltraitance durant l'enfance et la survenue d'un comportement antisocial – Résultats en % - graphiques C et D 63
Figure 30 : Evaluation des symptômes dépressifs rapportés par les sujets par rapport au nombre d'évènements stressants survenus et à leur génotype. 65
Figure 31 : Etude de l'interaction entre la probabilité de développement d'un syndrome dépressif important / le nombre d'évènements stressants survenues dans la vie / et le génotype des individus. 65
Figure 32 : Etude de l'interaction Maltraitance durant l'enfance / Génotype / Développement épisode dépressif 66
Figure 33 : Localisation du gène OPRM1 sur le chromosome 6 (bande rouge) 68
Figure 34 : Métabolisation par l'organisme de l'héroïne en 6-monoacétylmorphine 69
Figure 35 : Schéma de la cascade de réactions du recepteur mu aux opiacés 70

Figure 36 : Rapport entre ELK1 phosphorylé et activé versus ELK1 total – CTL=population contrôle ; HER=population addict à l'héroïne. 71
Figure 37 : localisation du gène OPRK1 sur le chromosome 8 (bande rouge) 78
Figure 38 : Gène codant pour le récepteur kappa aux opiacés – polymorphismes identifiés 79
Figure 39 : Polymorphismes identifiés sur le gène OPRK1 – Fréquences alléliques au sein des différentes ethnies 80
Figure 40 : localisation du gène OPRD1 sur le chromosome 1 (bande rouge) 81
Figure 41 : Représentation schématique du gène OPRD1 82
Figure 42 : Schéma de la technique d'analyse basée sur les gènes rapporteurs 82
Figure 43 : Résultats de l'EMSA 84
Figure 44 : Mesure de l'intensité des bandes des puits 5 et 8 - scan 400dpi quantification logiciel ImageJ22 85
Figure 45 : localisation du gène PENK sur le chromosome 1 (bande rouge) 86
Figure 46 : La molécule d'enképhaline 86
Figure 47 : Localisation du gène PDYN (bande rouge) 87
Figure 48 : Résultats du test de retard de migration électrophorétique - Gène PDYN - Test du site de liaison d'AP1 90
Figure 49 : Représentation schématique de la région promotrice du gène PDYN 91
Figure 50 : Localisation du gène DRD2 – bande rouge 92
Figure 51 : Localisation du gène SLC6A3 sur le chromosome 5 - bande rouge 93
Figure 52 : Localisation du gène SLC6A4 - bande rouge 94

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Consommation de drogues - Facteurs de risques et de protection (source OMS) 14
Tableau 2 : Effectifs étude : Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene ; Caspi et al..... 64
Tableau 3 : Nombre d'évènements stressant survenus dans la population d'étude 64
Tableau 4 : Gènes susceptibles d'être impliqués dans le développement d'une addiction au drogues..... 67
Tableau 5 : Fréquence de l'allèle issue du polymorphisme nucléotidique A118G du gène OPRM1 dans différents populations. Source : Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments ; M-J Kreek et al. ; Pharmacol Rev 57:1–26, 2005..... 72
Tableau 6 : Etude de deux critères : addiction à l'héroïne / Génotype variant (A118G)..... 73
Tableau 7 : Test du Chi 2 - Données observées..... 75
Tableau 8 : Test du Chi 2 - Données théoriques..... 75
Tableau 9 : Test de Chi 2 - Valeurs de Chi 2 75
Tableau 10 : Longueurs de la région promotrice du gène PDYN 89
Tableau 11: Rapport entre le polymorphisme TaqI A et l'efficacité d'un traitement à la méthadone 92

PARTIE 1
L'addiction à l'héroïne

INTRODUCTION – Origine du mot addiction

Le mot « addiction » trouve son étymologie dans le terme latin « addicere »[1], qui signifie dire à au sens de donner, d'attribuer quelqu'un à quelqu'un. Cela exprime donc une appartenance à quelqu'un en termes d'esclavage. Ainsi dans l'ancienne République romaine et au moyen-âge, un juge pouvait prendre une mesure pénale, contre une personne endettée incapable de rembourser autrement sa dette, en la déclarant ad dictum, c'est-à-dire " dite à " au sens où cette personne devenait en quelque sorte l'esclave de son créancier.

On retrouve cette notion d'esclavage dans le terme addiction, dans le sens où la personne souffrant d'addiction devient esclave de la consommation d'une substance psychoactive ou de la pratique d'une activité particulière. En ce sens, l'alcoolique serait celui qui est « dit à » l'alcool, tout comme le drogué est celui qui est « dit à » la drogue.

C'est à partir du XVIe siècle que l'on retrouve le terme *addiction* dans la langue anglaise pour signifier se vouer à, se consacrer à, en parlant d'un vice, d'une pratique ou d'une mauvaise habitude.

C'est dans le dernier quart du XXe siècle, que le terme est devenu synonyme de maladie, associé à une consommation excessive d'alcool ou de drogues.

De nos jours, le terme addiction est couramment employé pour décrire une personne dépendante, sous l'emprise, esclave de la consommation d'une substance ou la réalisation d'une activité.

1 Le concept de l'addiction

D'une manière générale, on peut définir une addiction comme un trouble caractérisé par un processus récurrent comprenant la répétition d'un acte puis l'installation progressive d'une dépendance. Ces signes vont s'accompagner d'une tolérance vis-à-vis de l'élément au cœur de l'addiction. Des signes liés au sevrage vont rapidement apparaitre chez les patients et ainsi un besoin compulsif de recommencer l'acte, de consommer la substance … au centre de l'addiction.

Il existe de nombreuses addictions aux conséquences plus ou moins graves. On peut définir deux types d'addictions :[2]

- ✓ Les addictions liées à des produits : tabac, alcool, médicaments, drogues
- ✓ Les addictions non liées à des produits : la dépendance au travail (aussi appelée « workaholisme »), aux jeux (jeux vidéo, jeux d'argent …), la cyberaddiction (internet, téléphone portable, ordinateur …) l'addiction au sport, au sexe …

Dans le cadre des addictions liées à des produits, on parle de substances psychoactives. Une substance psychoactive est une substance naturelle ou synthétique qui agit sur le SNC et donc sur le psychisme en modifiant son fonctionnement. Elle peut entrainer des changements dans les perceptions, l'humeur, la conscience, le comportement … . Les drogues telles que l'héroïne mais aussi certains médicaments comme les hypnotiques et les anxiolytiques contiennent des substances psychoactives.

1.1 De l'usage simple à la dépendance

Quel que soit le type d'addiction, différents niveaux précèdent celui de la dépendance :

- Usage simple : il s'agit d'une consommation ponctuelle sans complication.
- Abus : il s'agit d'une consommation répétée induisant des dommages physiques, psychiques et sociaux pour le sujet.
- Dépendance : l'addiction prend une part prépondérante dans la vie du patient. La consommation n'a pour finalité que le soulagement de la souffrance lié au manque.

De nombreux facteurs peuvent prédisposer à la consommation de substances psychoactives[3] :

Tableau 1 : Consommation de drogues - Facteurs de risques et de protection (source OMS)

Facteurs de risque	Facteurs de protection
• **Environnementaux**	• **Environnementaux**
- Disponibilité des drogues - Pauvreté - Changements sociaux - Influence de la culture des pairs - Profession - Normes et attitudes culturelles - Politiques concernant les drogues, le tabac et l'alcool	- Situation économique - Soutien social - Intégration sociale - Evénements positifs de la vie
• **Individuels**	• **Individuels**
- Prédisposition génétique - Maltraitance pendant l'enfance - Troubles de la personnalité - Structure familiale perturbée - Mauvais résultats scolaires - Exclusion sociale - Dépression et comportement suicidaire	- Capacité à surmonter les difficultés - Perception des risques et comportements favorables à la santé - Capacité à résister à la pression sociale

1.2 Le stade de la dépendance[4;5]

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV) donne une définition précise de la dépendance. Il présente la

dépendance comme un mode d'utilisation inapproprié d'un produit entraînant des signes physiques et psychiques.

Le stade de la dépendance peut être considéré comme l'élément le plus important de dangerosité d'une drogue. Le PNUCID, ou Programme des Nations Unies sur le Contrôle International des Drogues, a défini dans leur rapport mondial sur les drogues en 1996, deux facteurs ayant un rôle majeur dans l'apparition d'un état de dépendance propre à une drogue. Ces deux facteurs sont les propriétés de la drogue (pharmacologie, mode d'administration, degré de pureté) et la prédisposition de l'usager (sa personnalité, son état de santé, son statut social …). Ainsi on peut clairement affirmer que face aux drogues, tous les individus ne sont pas égaux vis-à-vis du passage de l'usage simple au stade de la dépendance. De nombreux facteurs directement liés à l'individu peuvent faciliter l'apparition d'une dépendance. On peut citer des facteurs génétiques, émotionnels tels que certains traumatismes de l'enfance pouvant déclencher une toxicomanie plus tard, certaines pathologies mentales (troubles obsessionnels compulsifs, dépressions, psychoses…) mais aussi des facteurs sociaux (désorganisation du milieu familial, conditions socioculturelles défavorables …)

Un certain nombre de paramètres permettent de décrire le stade de dépendance. Au moins, trois de ces paramètres doivent être visibles chez le sujet au cours des douze derniers mois pour pouvoir conclure à une dépendance vis-à-vis de l'addiction :

1) La Tolérance : Phénomène marquant une accoutumance de l'organisme au produit. Nécessité d'augmenter les doses pour maintenir un effet recherché.
2) Le Syndrome de sevrage : Apparition brusque de troubles consécutifs de l'arrêt de la consommation du produit.
3) Incapacité à gérer la consommation
4) Efforts infructueux pour contrôler la consommation
5) La recherche du produit prend une part de plus en plus importante dans la vie du sujet.
6) Vie sociale fortement diminuée
7) Consommation malgré les conséquences néfastes

On peut distinguer deux types de dépendances :

- La dépendance physique : Suite à une consommation prolongée du produit, l'organisme l'assimile à son propre fonctionnement. On observe un mécanisme d'adaptation de l'organisme à ce produit ainsi qu'un syndrome de sevrage caractérisé par de nombreux troubles physiques en cas de manque.
- La dépendance psychique : Consiste à retrouver le plaisir lié au produit et éviter les troubles psychologiques liés au sevrage.

Face à cette dépendance, on observe chez les patients un état d'isolement social. Toute leur vie et leurs raisons d'exister se focalisent sur le produit à consommer ainsi que sa recherche compulsive. On appelle cet état le « *craving* ». C'est là, un des obstacles difficile à surmonter dans le cadre d'une démarche de sevrage et de traitement des patients. Cet état de recherche et de consommation compulsive de la drogue peut s'expliquer par la théorie de renforcement proposée dès la fin des années 40 par le psychiatre et neurobiologiste Abraham Wikler. Cette théorie est construite sur la souffrance et le désir. On parle de renforcement négatif dans le cas où l'usager consomme la drogue afin d'éviter les symptômes liés au manque qui augmentent au fur et à mesure que les prises de drogue se répètent. Il s'agit ici d'éviter un évènement négatif. On parle de renforcement positif dans le cas où la consommation de drogue est motivée par la recherche du plaisir procuré par cette drogue. Il s'agit ici de reproduire un évènement positif.

2 L'addiction à l'héroïne

2.1 Epidémiologie – Le cas de la France[6]

Parmi les drogues illicites, le cannabis est le produit le plus fréquemment consommé. On estime le nombre de consommateurs réguliers de cannabis parmi les 11-75ans en 2010 à 1.2 millions en France[7]. Par comparaison, les chiffres relatifs aux consommateurs réguliers d'héroïne sont beaucoup plus faibles. On estime le nombre d'usagers en 2010 d'héroïne parmi les 18-64ans, inférieur à 0.5% de la population. (Source : Baromètre santé 2010 (INPES))

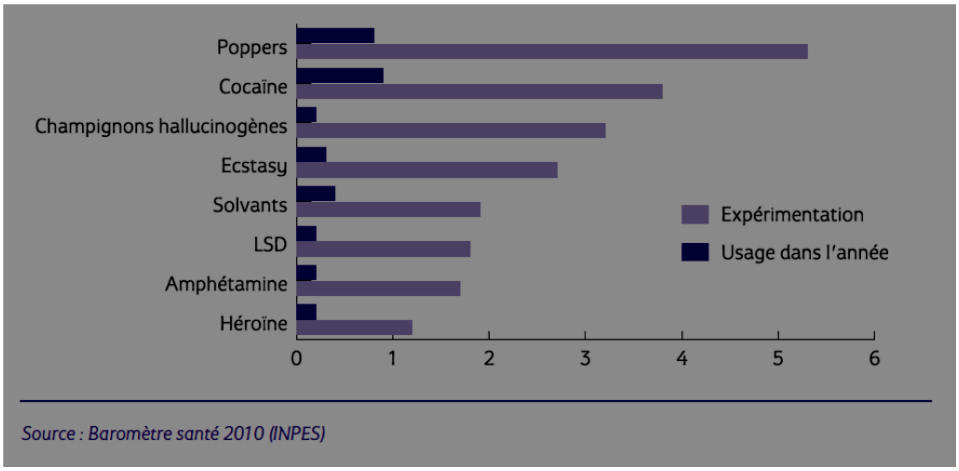


Figure 1 : Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers dans l'année de substances psychoactives parmi les 18-64ans en France en 2010 (en %) – Source : Drogues et addictions données essentielles 2013 ; OFDT

Nous analyserons dans cette partie la place de l'héroïne parmi les autres drogues illicites en France, ainsi que les différents types de populations consommatrices de ces drogues.

2.1.1 Les consommateurs – des populations très diverses[6]

Il existe, parmi les consommateurs de substances illicites, de nombreux profils. On peut distinguer différentes catégories d'usagers :

- *Les « anciens héroïnomanes sous substitution »*

Cette population comprend des personnes âgées généralement de 35 à 50ans et aux conditions sociales très diverses. Seulement certains ont eu la possibilité de se réinsérer socialement. On peut observer dans cette population, d'anciens toxicomanes ayant réussi grâce aux traitements substitutifs à stabiliser leur addiction et d'autres pouvant développer de nouvelles dépendances envers d'autres substances (alcool, cocaïne).

- *Les usagers désocialisés aux conditions de vie précaires.*

L'insertion sociale des usagers s'évalue en fonction des conditions de logement, de travail, et du tissu relationnel (famille, amis …). L'ensemble de ces critères sociaux ainsi que la possession ou non de papier d'identité, permet d'évaluer le degré de précarité de l'usager. Une part importante de ces usagers est SDF ou vit en squat.

Au sein de cette population on peut distinguer :

- Les usagers précaires fréquemment sujets à des troubles psychiatriques : Ce sont essentiellement des hommes de plus de 30 ans vivant dans un environnement très difficile (SDF, squat…). Ils consomment diverses drogues les moins onéreuses (crack…), ainsi que de grandes quantités de médicaments (Buprénorphine haut dosage, benzodiazépine, psychotropes) et d'alcool.
- Les jeunes en errance : Cette catégorie comprend des usagers plus jeunes (15-25ans), filles et garçons. Ils sont désocialisés et vivent chez des amis, en squat ou dans la rue, suite à un départ forcé ou volontaire du domicile familial ou de l'institution dans laquelle ils étaient. On retrouve parmi les substances les plus consommées : L'alcool, la cocaïne, l'ecstasy, le crack, des hallucinogènes ainsi que des médicaments le plus souvent détournés (Subutex® et génériques, méthadone, morphine, benzodiazépines).
- Les nouveaux migrants en provenance d'Europe centrale et orientale : Ces usagers sont essentiellement des hommes venant des pays de l'ex Union Soviétique (Ukraine, Géorgie …). Ils vivent dans des conditions d'extrême précarité, en squat, regroupés avec d'autres usagers souvent du même pays. On observe une consommation d'héroïne, d'amphétamine, et de médicaments (Buprénorphine haut dosage). La voie injectable est celle préférée par cette catégorie d'usagers. L'utilisation de la voie injectable, associée aux mauvaises conditions sanitaires favorisent grandement le développement d'infections. (VIH…)

❖ Des usagers insérés ou semi-insérés à profil d'usage festif

Parmi ce groupe d'usagers, on retrouve une consommation liée aux évènements festifs notamment ceux de la culture techno. En dehors de l'alcool et du cannabis très présents, on observe une consommation de stimulants - cocaïne, amphétamine (ecstasy) – de produits hallucinogènes (champignons, LSD …). Il a été constaté pendant les années 2000, le développement d'une consommation d'héroïne chez une classe de personnes insérées professionnellement. En fonction des drogues on

observe des modes d'administration différents, la voie orale mais aussi le sniff dans le cas des comprimés, poudres ou champignons, ou la voie pulmonaire dans le cas d'inhalation de vapeurs aussi appelée « chasse au dragon ». Ce groupe comprend des personnes aux catégories socioprofessionnelles très variées :

- Les teufeurs (20-40ans) : Certains sont étudiants ou disposent d'un travail stable mais nombreux d'entre eux ont une vie professionnelle plus fragile (intérim …). Ils consomment essentiellement au cours de fêtes et de rassemblements musicaux de culture techno.
- Les clubbeurs : Ce sont des usagers plus aisés et dépensant des sommes plus importantes au cours des évènements festifs auxquels ils participent.

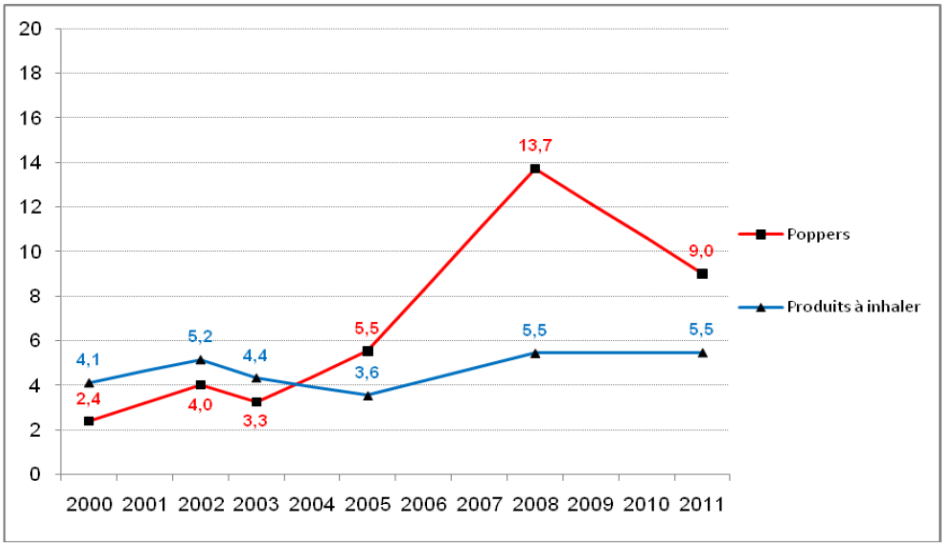
Dans le cas des jeunes adolescents (17ans), la consommation de drogues illicites se concentre principalement sur les poppers, les solvants et les champignons hallucinogènes.

Les adolescents sont des populations tout particulièrement confrontées à la consommation de drogues. L'expérimentation mais aussi le début de l'usage abusif de drogues addictives survient généralement à la période de l'adolescence. Cette période est un moment de bouleversement neurobiologique et hormonal pouvant favoriser la vulnérabilité face aux abus de drogues. L'enquête ESCAPAD[8,9] s'est intéressée à l'étude de la consommation des drogues licites et illicites en population adolescente depuis l'an 2000. Cette enquête ESCAPAD, ou Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense se déroule auprès des jeunes adolescents de 17 ans, lors du jour de l'appel de préparation à la défense. Cette enquête en population générale a lieu dans l'ensemble des centres métropolitains, ainsi que ceux de la Guyane, de la Martinique, de la Guadeloupe et de la Réunion. Les derniers résultats disponibles sont ceux de l'enquête ESCAPAD 2011 qui s'est déroulé du 14 au 22 mars 2011 et qui a rassemblé 32 249 adolescents. L'échantillon final pour l'analyse statistique n'a concerné que les 27 402 métropolitains âgés de 17ans.

Cette enquête a permis d'étudier la progression des consommations des drogues (licites et illicites) chez les jeunes, de 2000 à 2011.

Résultats :

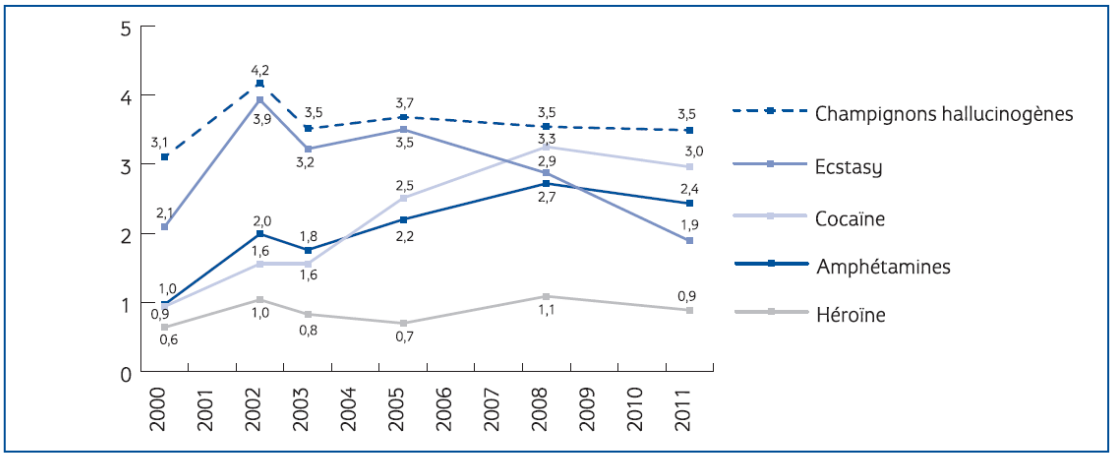
Les principales drogues illicites, les plus expérimentées par les jeunes de 17ans sont les poppers et les produits à inhaler (respectivement 9 et 5.5% en 2011).



Source : ESCAPAD 2000, 2002, 2003, 2005, 2008, 2011, OFDT.

Figure 2 : Evolutions de l'expérimentation de poppers et de produits à inhaler à 17 ans depuis 2000, en métropole – *Ref : [8] Estimation 2011 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans ; OFDT 25/11/11 actualisée 06/2012*

Il s'en suit les champignons hallucinogènes expérimentés par 3.5% des jeunes de 17ans en 2011, puis la cocaïne (3%), les amphétamines (2.4%), l'ecstasy (1.9%) et l'héroïne (0.9%).



Source : Enquête ESCAPAD, OFDT

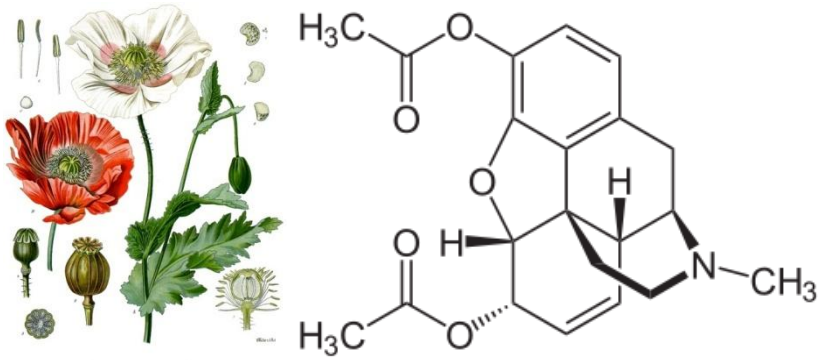
Figure 3 : Évolutions des principales drogues illicites entre 2000 et 2011 à 17 ans, en métropole (%) *– Ref : [9] Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011 ; OFDT Tendance n°79 Février 2012 ; Maud Pousset et Al*

Par rapport à l'ensemble des drogues illicites, on observe sur ces résultats que l'héroïne est depuis l'an 2000 la drogue la moins consommée chez les jeunes. Il n'apparaît pas de différences significatives parmi les expérimentateurs entre les garçons et les filles (1.0% des Garçons pour 0.8% des filles en 2011). Cependant, on peut observer depuis 2008, une légère tendance à la baisse dans la consommation d'héroïne chez les jeunes adolescents (1.1% en 2008 – 0.9% en 2011).

2.2 Les Opiacés et l'Héroïne

L'héroïne est une molécule faisant partie de la famille des opiacés. Les opiacés rassemblent un ensemble de substances issues du Pavot (*Papaver somniferum).*

Figure 4 : Papaver somniferum - molécule d'héroïne





On retrouve au sein de cette famille deux molécules importantes, la morphine et la codéine. La morphine est un puissant analgésique utilisé notamment dans les pathologies cancéreuses. La codéine est employée comme analgésique et antitussif. Elle est aussi utilisée (Néocodion®) afin de gérer les états de manque de patients souffrant d'addiction à l'héroïne. L'héroïne est la substance illicite appartenant aux opiacés, la plus recherchée en tant que drogue du fait de ses effets puissants. Il existe aussi, des médicaments de substitution aux opiacés tels que la méthadone ou la buprénorphine haut dosage permettant de traiter le syndrome de sevrage des patients traités pour une addiction à l'héroïne. Grâce à leur action prolongée ces traitements de substitution permettent aux patients de mener une vie normale, et de remplacer les consommations habituelles de drogues illicites par un traitement médicamenteux quotidien.

L'héroïne se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche, beige ou brune et plus ou moins granuleuse. Elle est préférée à la morphine chez les toxicomanes pour ses effets similaires mais plus importants (effets survenant rapidement et durant de 4 à 6 heures). L'héroïne est principalement prisée (sniffée), injectée (IV), fumée (en la mélangeant au tabac) ou inhalée (pratique appelée la « chasse au dragon »). En 2010[10], 65.1% des usagers fréquentant les CAARUD (centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues) déclarent s'être injecté un produit au moins une fois dans leur vie et 45.2% au cours du mois. L'héroïne est pour 69.4% des usagers pratiquant l'injection, le premier produit injecté dans leur vie. L'héroïne est sniffée par près d'un usager récent sur deux au cours du dernier mois. Cette pratique a évolué de 2008 à 2010 (42.0% à 47.1%). Enfin la technique de l'inhalation à chaud par vaporisation ou chasse au dragon progresse aussi.

(24.2% à 28.9%). La chasse au dragon consiste à inhaler les vapeurs produites par le chauffage (à l'aide d'un briquet) de l'héroïne déposée au préalable sur une feuille d'aluminium. Le passage du principe actif dans le sang a lieu au niveau des alvéoles pulmonaires, extrêmement perméables aux gaz, et non au niveau de la muqueuse nasale, comme le sniff, ce qui accroît à la fois la rapidité et l'intensité des effets.

L'effet recherché par le toxicomane est l'effet sédatif important de l'héroïne. Avec l'injection intraveineuse, le toxicomane peut rechercher l'effet flash propre à cette voie d'administration. L'effet flash se caractérise par une détente et un plaisir immédiat ainsi qu'un état d'euphorie très marqué.

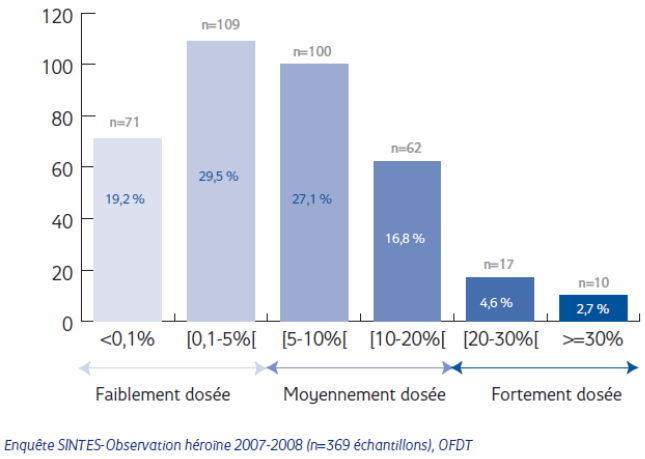
2.3 Pureté de l'héroïne[11]

La pureté de l'héroïne peut être très variable d'un échantillon à l'autre. Les échantillons sont composés d'héroïne mais aussi de nombreux produits de coupe :

On retrouve la plupart du temps du paracétamol et de la caféine (9 cas sur 10) mais aussi divers médicaments et des substances pharmacologiquement non actives (lactose, saccharose…). On peut retrouver aussi des intermédiaires de synthèse de l'héroïne à partir d'opium.

Il est important de préciser que la couleur de la poudre d'héroïne (blanche, beige voire brune) n'est pas un indicateur formel de la pureté de l'échantillon.

Le dispositif SINTES (Système National d'Identification des Toxiques et Substances) mis en place par l'OFDT a réalisé une étude en 2008 sur la pureté de l'héroïne en circulation sur le territoire français. De mars 2007 à juin 2008, 369 échantillons ont été collectés directement auprès des consommateurs (échantillons en fin de cycle de distribution n'étant plus coupés). Les taux de pureté en héroïne s'étendaient de 0% à 60% avec un taux moyen de 7.1%. Les résultats des dosages sont représentés sur le graphique ci-dessous où les échantillons ont été classés en trois groupes (faiblement, moyennement et fortement dosés).



Enquête SINTES-Observation héroïne 2007-2008 (n=369 échantillons), OFDT

Figure 5 : Teneur en héroïne des 369 échantillons – Source : Composition de l'héroïne et connaissance des usagers – Résultats de l'enquête SINTES observation (mars 2007 à juin 2008) E. Lahaie et al.

Ces résultats indiquent qu'une quantité non négligeable d'échantillons (19.2%) présentent une teneur en héroïne extrêmement faible (<0.1%). Cela s'explique par les multiples coupures que subit le produit de départ, à tel point que le produit final ne contient pratiquement plus d'héroïne mais plus que des produits de coupe. Les échantillons fortement dosés (dose > 20%) représentent une part plus faible (7.3% des collectes). Ces échantillons fortement dosés sont les responsables majoritairement des évènements d'overdoses potentiellement mortels que l'on peut observer chez les usagers habitués à prendre des doses moins concentrées en héroïne. De plus, les analyses des produits incriminés dans les cas d'overdoses révèlent la présence d'alprazolam en quantité importante. L'association héroïne – benzodiazépine favorise la survenue d'overdose, de dépression respiratoire et de coma.[12]

2.4 La Dépendance – Le syndrome de sevrage aux opiacés[13]

La dépendance se définit par une impossibilité de la part de l'usager à ne pas consommer. Comme décrit plus haut, la dépendance se caractérise par une dépendance psychique et physique. La dépendance psychique pousse l'usager à consommer pour maintenir et retrouver le plaisir lié à la drogue, mais aussi à éviter les symptômes psychiques liés au sevrage. La dépendance physique se caractérise par des symptômes physiques liés au sevrage. Le syndrome de sevrage est ainsi étroitement lié au stade de

dépendance. Au cours d'un sevrage à l'héroïne, les symptômes psychiques et physiques sont croissants jusqu'à atteindre leur paroxysme au 3e jour.

La cinétique de sevrage à l'héroïne peut être décrite ainsi :

- 12h :
  - Mydriase
  - Sueurs, anxiété, agitation
  - Bâillements, larmoiements, rhinorrhée
- 24-48h :
  - Majoration des symptômes
  - Crampes musculaires, myalgies, tremblements, frissons
  - Crampes abdominales, diarrhées, anorexie, nausées
  - Insomnie, asthénie, rhinorrhée, larmoiements
- 72h :
  - Tachycardie, hypertension artérielle
  - Vomissements, diarrhées et déshydratation
  - Angoisse importante
- 8e jour :
  - Diminution des symptômes
  - Persistance d'anxiété, insomnie, asthénie

2.5 Neuroanatomie

2.5.1 Le circuit de la récompense

Le point commun dans le développement d'une addiction à une drogue est l'activation du circuit de la récompense au niveau du cerveau.

D'une manière générale, les neurones communiquent entre eux par l'intermédiaire d'influx nerveux se déplaçant le long des axones des neurones jusqu'aux synapses (lieux d'interaction entre deux neurones).

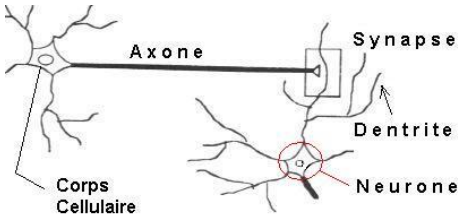


Figure 6 : Modèle du neurone

C'est par cet influx nerveux que les informations circulent au sein du système nerveux central. Pour passer d'un neurone à l'autre, l'information sous la forme d'influx nerveux se transforme en messages chimiques. Deux neurones vont donc interagir entre eux au moyen de molécules appelées neurotransmetteurs, au niveau de la fente synaptique. Ainsi, ces messagers chimiques sont libérés par le neurone qui envoie le message, ou neurone présynaptique, vers le neurone qui les reçoit, ou neurone postsynaptique. Il existe différents types de neurotransmetteurs notamment la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine … Tous ces messagers chimiques, se lient à un récepteur spécifique.

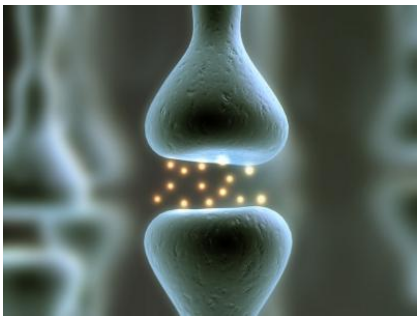


Figure 7 : Deux neurones interagissant au moyen de neurotransmetteurs

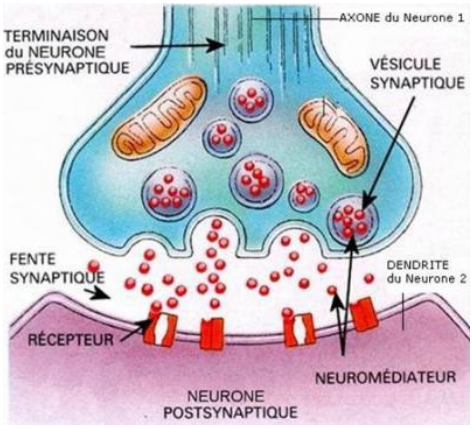


Figure 8 : Détails de la fente synaptique

C'est à ce niveau que les substances psychoactives agissent. Elles peuvent intervenir :

- Sur la sécrétion des neurotransmetteurs
- Sur la destruction par des enzymes ou la recapture des neurotransmetteurs
- Au niveau du récepteur spécifique du neurotransmetteur

La notion de dépendance fait intervenir le circuit de la récompense qui contient une zone au niveau du cerveau appelée l'aire tegmentale ventrale (ATV).

L'ATV contient des neurones à dopamine qui une fois stimulés vont libérer de la dopamine dans diverses zones du cerveau. Ces zones sont le cortex préfrontal, le noyau accumbens, le septum, l'amygdale et l'hippocampe qui communiquent ainsi avec l'ATV. Cet ensemble constitue le circuit de la récompense.

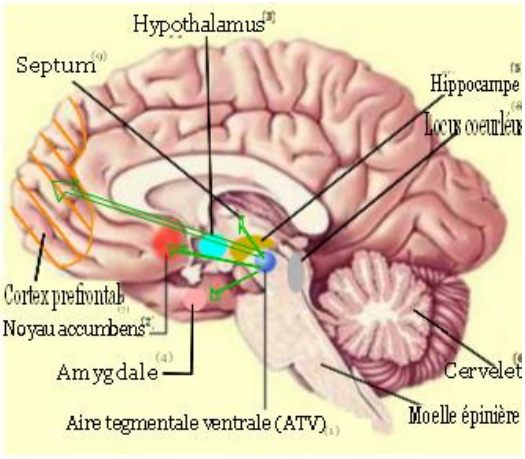


Figure 9 : La voie de la récompense

Cet ensemble constituant la voie dopaminergique mésolimbique a un rôle important dans les stimuli du renforcement et de la motivation à consommer la drogue.[14]

En prenant l'exemple d'un repas, le fait de manger active la sécrétion de dopamine au niveau du circuit de la récompense. La dopamine libérée se fixe sur les récepteurs des neurones. C'est ainsi que l'on ressent le sentiment de bien-être après avoir mangé.

Après s'être fixé sur les récepteurs du neurone cible, la dopamine est recaptée par le neurone excréteur. Le schéma ci-dessous représente le circuit de la dopamine au niveau des neurones. On y observe effectivement le phénomène de recapture à la fin du circuit.

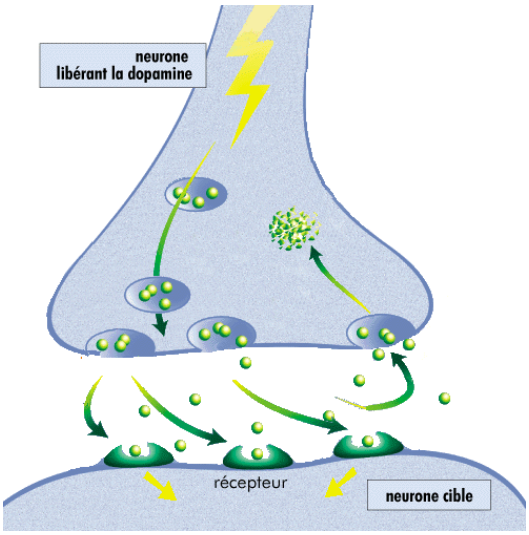


Figure 10 : Le circuit de la dopamine

L'héroïne, tout comme le tabac, l'alcool ou la cocaïne sont des produits ayant la propriété de favoriser la libération de dopamine par ces neurones de l'ATV.

2.5.2 Les opioïdes endogènes

L'organisme utilise naturellement des substances similaires aux opiacés, elles sont appelées les opioïdes endogènes. Le système opioïde endogène[15] comprend un ensemble de substances et de récepteurs associés. On distingue parmi les opioïdes endogènes les endorphines, les enképhalines et la dynorphine. Ces molécules se fixent avec une affinité différente, sur 3 types de récepteurs opioïdes : mu, delta et kappa. Ces récepteurs appartiennent à la superfamille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires. Au sein du circuit de la récompense, on retrouve ces récepteurs dans l'ATV et le noyau accumbens.

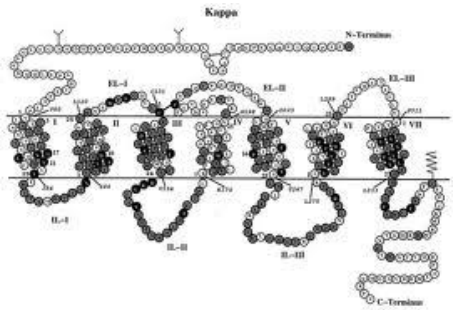


Figure 11 : Récepteur opioïde kappa

Ainsi, le système opioïde endogène, comprenant les opioïdes endogènes associés à leur récepteur spécifique, joue un rôle important dans le contrôle physiologique du circuit de la récompense.

2.5.3 L'héroïne, un opioïde exogène et la dopamine

Comme nous l'avons abordé plus haut, certaines drogues, telles que l'héroïne, ont la propriété d'augmenter la libération de dopamine dans le cerveau.

Mécanisme physiologique :

Les opiacés exogènes ont la capacité d'augmenter la libération de dopamine par deux mécanismes :

- Ils activent des récepteurs mu et delta dans le noyau accumbens, cela a pour effet d'augmenter la libération de dopamine.
- Ils inhibent l'activité GABAergique en se fixant sur les récepteurs mu des interneurones au GABA dans l'ATV.

Sur les interneurones au GABA, les opioïdes exogènes se fixent sur leurs récepteurs mu (en vert sur le schéma ci-dessous). Lorsque l'héroïne se fixe sur ces récepteurs, cela induit une diminution de la libération de GABA. On observe sur les schémas ci-dessous[16] une concentration en GABA plus faible dans la fente synaptique dans le cas où une molécule d'héroïne se fixe sur son récepteur.

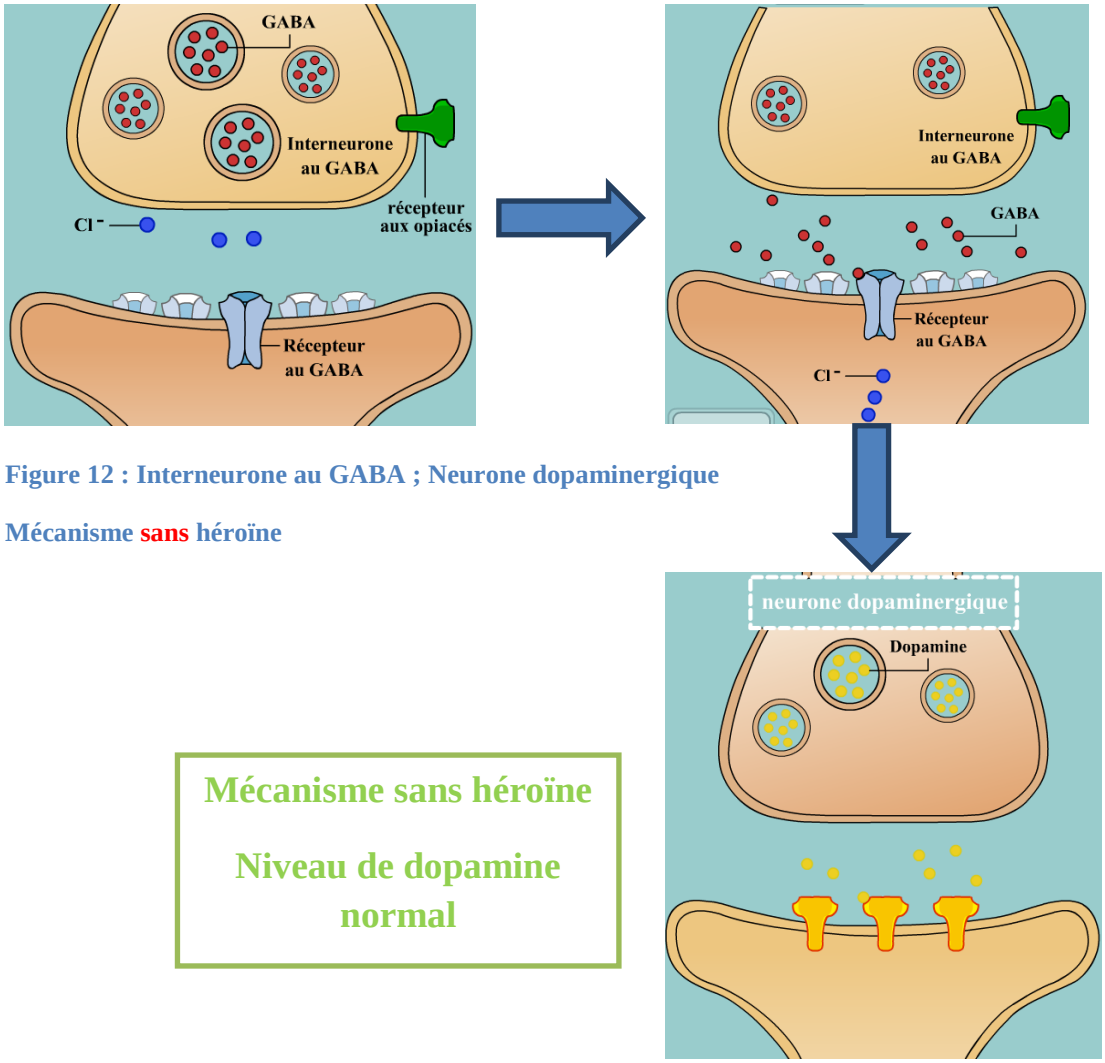


Figure 12 : Interneurone au GABA ; Neurone dopaminergique

Mécanisme sans héroïne

Mécanisme sans héroïne

Niveau de dopamine normal

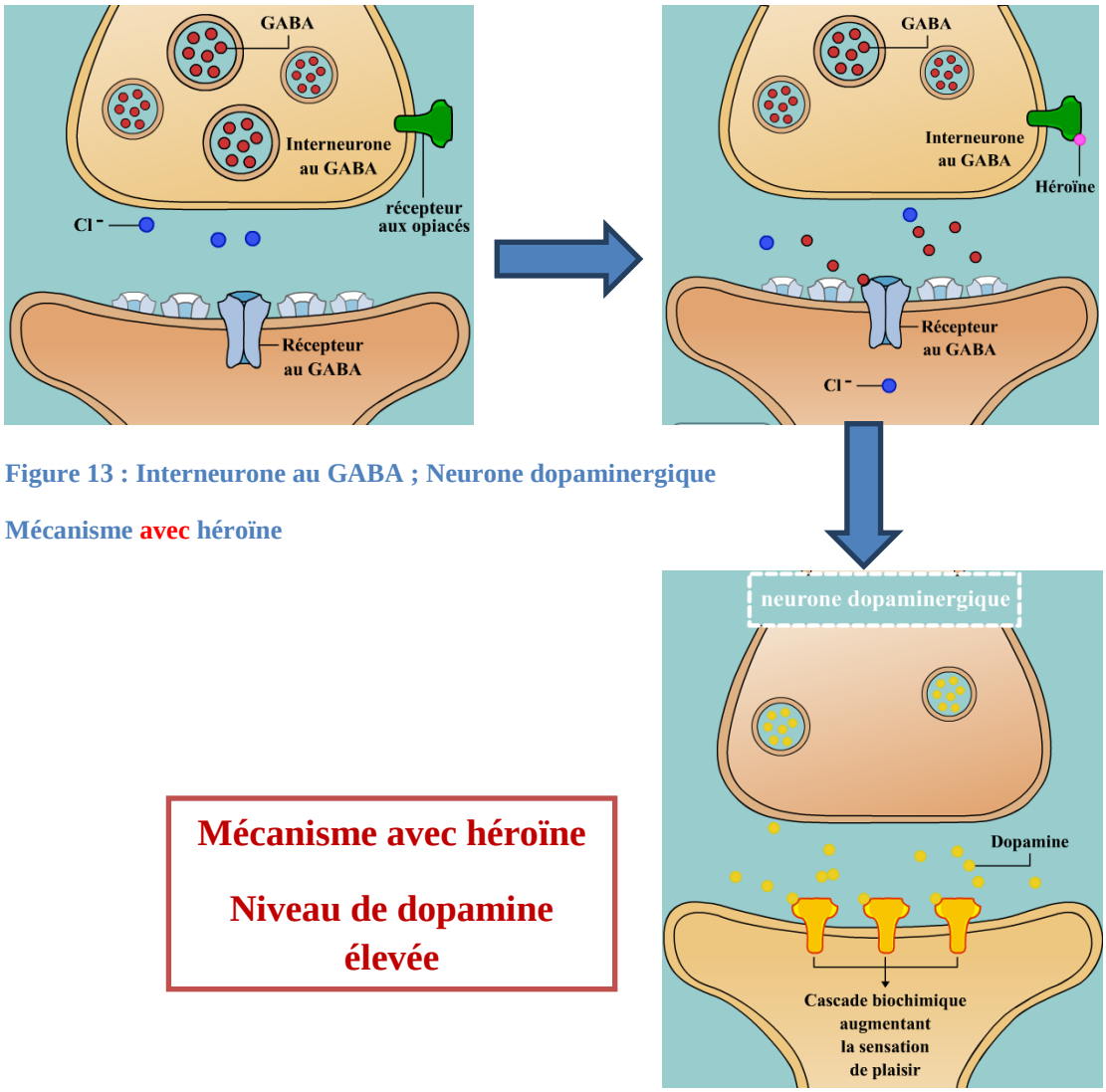


Figure 13 : Interneurone au GABA ; Neurone dopaminergique

Mécanisme avec héroïne

Le GABA permet de diminuer la libération de dopamine par les neurones dans le noyau accumbens. Cette action inhibitrice étant perturbée par l'effet de l'héroïne on observe en bout de chaine l'augmentation de la libération de dopamine et donc cette sensation de bien-être recherché par le consommateur.

2.6 La prise en charge des patients

2.6.1 Centres de soins classiques / spécialisés (CSAPA) ; Les CAARUD

Deux possibilités s'offrent aux patients souhaitant bénéficier d'une prise en charge de leur addiction. Le système de soins classique (hôpitaux,

médecins de ville) et les centres de soins spécialisés prenant en charge les patients en ambulatoire[6]. Depuis 2007, les centres de soins spécialisés ont pris le nom de centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). La prise en charge des patients est différente en fonction de la substance en rapport avec l'addiction. Dans le cas des addictions aux opiacés un traitement de substitution aux opiacés (TSO) est mis en place principalement à base de méthadone ou de buprénorphine haut dosage. Les CSAPA proposent ce type de prise en charge médicamenteuse associée à un soutien psychologique, un suivi social et à des actions de réinsertion (logement, emploi …). Il est à noter que les CSAPA peuvent être en mesure de proposer en plus des traitements en ambulatoires, des prises en charge avec hébergement sur place au sein de centres résidentiels. Les patients souffrant d'autres pathologies graves associées, d'une addiction à un degré élevé, ou vivant au sein d'un environnement défavorable peuvent profiter de ce type de prise en charge. Les CSAPA proposent des séjours de durées variables, un hébergement et des repas collectifs. Certains centres appelés centres résidentiels long séjour proposent aux patients des séjours plus long jusqu'à 2 ans. Ce type de prise en charge à long séjour, apporte aux patients un environnement sûr, exempt de drogues et une vie en communauté idéal pour lutter contre l'addiction et assurer une meilleure réinsertion sociale à la sortie du centre.

En dehors des centres spécialisés, les patients peuvent bénéficier des appartements thérapeutiques relais (ATR) pour une durée de 6 mois à 2 ans. Ces appartements, gérés par les CSAPA permettent aux patients d'acquérir une autonomie tout en profitant d'un suivi assuré par les équipes de médecins des CSAPA.

Les patients peuvent aussi bénéficier de centres d'accueil spécialisés dans la prévention des risques liés à la consommation des drogues. Ces centres sont appelés CAARUD[17] ou Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues. Par leur action, ces centres luttent pour la prévention des risques principalement infectieux liés à la consommation des drogues. Ils ont un rôle informatif et renseignent les patients des risques et des dangers de la drogue. Les patients consomment ces drogues le plus souvent dans des conditions d'hygiène déplorables propices au développement d'infections virales (matériel d'injection non stérile, souvent partagé entre plusieurs toxicomanes). Les CAARUD luttent

contre ce problème en fournissant un matériel propre et stérile afin de limiter les risques d'infections, seringues stériles, pailles, pipes à crack, mais aussi des préservatifs afin de limiter les pratiques sexuelles à risques. Ces centres ont aussi un rôle de soutien des usagers dans l'accès aux soins, au logement, et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle. Ces centres disposent de lieux d'accueil pour les usagers, cependant de nombreuses interventions à l'extérieur sont mises en place afin de rencontrer des personnes qui ne fréquentent pas les structures spécialisées (intervention dans la rue, en squat, en milieu festif, en prison …). En quelques chiffres, les CAARUD représentaient en 2010 133 centres ayant accueilli environ 55625 personnes (1 femme pour huit hommes), réalisé près de 600 000 contacts extérieurs et délivré plus de 3.8 millions de seringues.

2.6.2 Les traitements de substitution aux opiacés[18]

2.6.2.1 Historique

Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) consistent à remplacer l'usage illicite d'opiacés (héroïne par voie intraveineuse à courte durée d'action) par un usage contrôlé d'un opiacé à longue durée d'action et administré par une autre voie que la voie intraveineuse (orale, sublinguale). Le TSO va permettre de compenser le manque lié à l'arrêt de la consommation des drogues opiacées illicites. Ces traitements existent depuis la fin des années 60.

En France, jusqu'à la fin des années 80, la prise en charge des patients se résumait par le sevrage. La loi du 31 décembre 1970 régissait jusqu'alors la politique de lutte contre l'usage et le trafic de drogue. Cette loi, renforcée par la loi du 5 mars 2007 prévoit pour les usagers dépendants l'injonction thérapeutique. Afin de lutter contre la consommation des drogues illicites, l'injonction thérapeutique a apporté la gratuité et l'anonymat des soins pour les patients désireux d'être pris en charge. L'objectif de ce plan de lutte est de faciliter l'accès aux soins des patients grâce à l'anonymat, leur permettant d'éviter de futures poursuites judiciaires. La mise en place de cette loi va poser la problématique des modalités pratiques de la prise en charge thérapeutique des patients, jusqu'alors traités dans des centres

psychiatriques. On observe dès le début des années 70, le développement de centres spécialisés de prise en charge des toxicomanes. Les moyens de traitement employés sont le sevrage et l'abstinence. En 1978, le rapport Pelletier officialise la voie du traitement psychothérapeutique et du sevrage, rejetant l'option des traitements de substitution.

A la fin des années 80, la question du Sida va remettre en cause les modalités de traitement des patients par le sevrage pour l'orienter vers une approche de réduction des risques. Toujours actuellement, les pratiques de consommation des toxicomanes présentent des risques importants de contamination, notamment au virus du Sida (injection à partir de seringues contaminées, partage des seringues entre usagers). Le 11 août 1989, un décret officialise la vente libre de seringues aux majeurs. Il faudra attendre le début des années 90 pour observer un changement majeur dans la prise en charge des toxicomanes. Le plan triennal de 1993-1996 a permis la mise en place de traitements de substitution à base de méthadone afin de pallier les problèmes de manque liés au sevrage.

2.6.2.2 Objectifs du TSO

L'objectif premier du TSO est de limiter la consommation de drogues issues du marché illicite. Le traitement de substitution consiste à administrer aux toxicomanes, des médicaments opioïdes afin de lutter contre les sensations de manque liées au sevrage. Ce traitement s'inscrit au sein d'une prise en charge plus globale de l'usager. Il bénéficie d'un suivi médical permettant de prévenir ou de traiter toute pathologie associée à la toxicomanie. Enfin, le patient est pris en charge au sein de structures spécialisées qui vont œuvrer à sa réinsertion socio-professionnelle.

2.6.2.3 Les Traitements[19]

Un traitement de substitution doit avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer, la durée d'action doit être longue (min 24h) afin d'éviter les prises répétées de médicaments, il ne doit pas générer d'euphorie, ni d'effet de renforcement pour le médicament ou

la drogue. Le traitement de substitution doit de plus favoriser la voie d'administration orale ou sublinguale. D'autres voies telles que la voie intraveineuse sont à éviter. Le traitement doit aller de pair avec une qualité de vie sociale satisfaisante. Enfin le traitement doit disposer d'une AMM conforme pour l'indication du traitement de substitution.

En France, deux médicaments possèdent une AMM pour le TSO et répondent au mieux aux exigences citées ci-dessus :

- ✓ La Méthadone
- ✓ Le Subutex® ou Buprénorphine haut dosage (BHD)

On retrouve certains analgésiques morphiniques majeurs tels que le Moscotin® ou le Skenan® qui peuvent aussi être prescrit hors AMM comme traitement substitutif à l'héroïne.

Le TSO comprend une prise en charge médicale à base de méthadone ou de subutex® associé à une prise en charge sociale et psychologique. Les prescriptions de ces traitements sont faites sur des ordonnances sécurisées.

La Méthadone :

La méthadone est une substance de la famille des opioïdes. C'est un agoniste des récepteurs opiacées de type mu. Elle possède de faibles effets euphorisants et une longue durée d'action (36 à 48h). Le traitement se présente sous la forme de sirop administrable par voie orale et en récipient unidose (5, 10, 20, 40 ou 60mg de méthadone/unidose). La méthadone possède une AMM pour l'indication de TSO. On retrouve depuis 2008, la méthadone sous forme de gélules dosées à 1, 5, 10, 20 et 40mg.

Par tous ces paramètres, la méthadone est le candidat majeur employé dans le cadre de la prise en charge de patients atteint de pharmacodépendance aux opiacés et traités par TSO. Ce traitement est réservé aux adultes et adolescents volontaires et s'effectue par prescription sur ordonnance sécurisée (stupéfiant). Le traitement est soumis à une prescription initiale réservée aux médecins exerçant en centres spécialisés de soins aux toxicomanes, aux médecins hospitaliers, et nécessitant une surveillance particulière.

Avant tout début de traitement, une analyse urinaire est réalisée afin de confirmer la pharmacodépendance, et de vérifier l'absence de méthadone afin de s'assurer que le patient n'a pas plusieurs suivis avec prescription de méthadone. Au cours du traitement, des analyses urinaires sont faites (1-2 fois/semaine pendant 3mois puis 2 fois/mois) afin de contrôler la présence de méthadone, d'opiacés naturels/de synthèse, d'alcool, de cocaïne, d'amphétamine, de cannabis et de LSD.

La primo-prescription a lieu au sein de centres de soins spécialisés mais pourra se poursuivre auprès d'un médecin de ville une fois la dose équilibrée. Le médecin du centre prend contact avec un médecin de ville vers qui il orientera le patient. Il note sur l'ordonnance le nom du médecin de ville qui accueillera le patient. Par la suite, les ordonnances des prescriptions en ambulatoire par le médecin de ville ne devront pas excéder 14 jours et devront mentionner le nom du pharmacien d'officine, qui aura été contacté par le médecin au préalable, et qui délivrera les médicaments.

La Buprénorphine haut dosage ou Subutex® :[20]

La Buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes agissant sur les récepteurs mu. Chez les héroïnomanes, elle supprime les effets négatifs liés au manque, elle entraine une sensation de bien-être sans effet euphorisant, ni de sensation de flash propre à l'injection intraveineuse d'héroïne. Avec une administration adaptée (dosage, voie d'administration) on peut obtenir une durée d'action d'au moins 24 heures. La Buprénorphine est ainsi indiquée dans le TSO en alternative à la méthadone. Ce traitement est réservé aux adultes et adolescents volontaires et peut être prescrit par n'importe quel médecin (centre spécialisés de soins aux toxicomanes, médecins généralistes) et à partir d'une ordonnance sécurisée (stupéfiant). Les patients doivent bénéficier d'une surveillance particulière.

Ce médicament se présente sous la forme de comprimés sublinguaux non sécables dosés à 0.4, 2 ou 8mg de principe actif. En dehors de la phase d'initiation, le traitement est pris quotidiennement en une seule fois et à heure fixe. La posologie maximale définie par l'AMM est de 16mg/jr. Au cours du 1er mois de traitement, il est recommandé de prescrire pour une durée maximale de 7 jours. Par la suite en cas de bonne observance et

d'absence de mésusage, les prescriptions pourront s'étendre sur 28 jours. Tout comme pour les prescriptions de méthadone, le nom du pharmacien d'officine, contacté par le médecin au préalable et délivrant le traitement, doit être mentionné sur l'ordonnance.

Avant l'instauration d'un TSO à base de BHD, des entretiens sont nécessaires entre le médecin et le patient. Cela a pour objectif de définir clairement les attentes du patient, ses motivations mais aussi d'identifier d'autres conduites addictives possibles (autres drogues, alcool, caféine …), de noter la prise concomitante d'autres traitements, la présence d'autres pathologies, de préciser la situation sociale du patient … . Avec l'accord du patient, une analyse urinaire est faite afin de contrôler la consommation en opiacés (héroïne, morphine, codéine, opium, pholcodine). On contrôle aussi la présence de buprénorphine et de méthadone afin de pouvoir identifier les patients multipliant les TSO auprès de plusieurs médecins différents. La pratique de recourir à plusieurs médecins prescripteurs est connue sous le nom de « nomadisme médical » et est motivé soit par un dosage jugé insuffisant par le patient, soit pour un objectif de revente au marché noir. Les analyses urinaires seront poursuivies pendant le traitement, afin de contrôler l'observance du patient, l'absence de prise concomitante d'autres opiacés ou de stupéfiants mais aussi de vérifier l'efficacité du traitement.

La dose de la première prise est comprise entre 4 et 8 mg en fonction des patients et de l'importance de l'addiction. La posologie de stabilisation, destinée à supprimer les symptômes liés au sevrage, est atteinte en augmentant la dose quotidiennement par paliers de 2 à 4 mg, jusqu'à atteindre une dose généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour. L'AMM prévoie une dose maximale recommandée de 16mg/jour.

Le cas particulier de la grossesse et de l'allaitement :

Les données disponibles et la balance bénéfices/risques tendent à favoriser l'utilisation de la méthadone ou de la buprénorphine pendant la grossesse. En effet, le risque de survenue d'un syndrome de sevrage et d'une reprise de la consommation de la mère peut engendrer des conséquences plus graves sur le fœtus. Le TSO peut à l'accouchement, développer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. L'apparition de ce syndrome est

accompagnée de nombreux signes chez le nouveau-né : irritabilité, trémulations, cris aigus, hypertonie.

L'utilisation de la buprénorphine est possible pendant l'allaitement, en effet la dose reçue par l'enfant est très faible (1% de la dose maternelle).

Même si la méthadone et la buprénorphine passent dans le lait maternel il est conseillé de poursuivre le TSO pour éviter la survenue d'un syndrome de sevrage chez le nouveau née lié à une consommation de stupéfiant par la mère.

Les relais BHD-Méthadone et Méthadone-BHD :

Le passage de la BHD à la méthadone dans le cadre d'un relais thérapeutique, n'entraine pas de syndrome de sevrage. Il est nécessaire de prendre contact avec un centre spécialisé qui sera seul habilité à prescrire la méthadone. Il est nécessaire d'attendre au moins 12 heures ou l'apparition des premiers signes de sevrage entre la dernière prise de BHD et la première dose de méthadone.

Le passage de la méthadone au BHD présente un risque important d'apparition d'un syndrome de sevrage. C'est pour cette raison, que le relais s'effectue en diminuant progressivement les doses de méthadone jusqu'à la dose la plus faible possible. Un délai de 48 heures ainsi que l'apparition des premiers signes de sevrage permettront d'administrer les doses initiales de BHD. Ce type de relais étant particulièrement délicat, il est conseillé d'orienté le patient vers un addictologue.

L'arrêt d'un traitement par buprénorphine ou méthadone :

En cas de situation clinique particulière, ou à la demande du patient, il peut être envisagé un arrêt du traitement par buprénorphine. Dans cette situation, l'arrêt devra être progressif afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage. Ainsi la dose devra être réduite par paliers de 7 jours. Le patient devra être suivi plus régulièrement afin de contrôler la survenue possible d'un syndrome de sevrage, ou d'une reprise de la consommation d'héroïne pour pallier au manque.

2.6.2.4 Le mésusage des TSO[6]

Le mésusage des TSO regroupe différents types de pratiques :

- L'autosubstitution : Les usagers prennent de la méthadone ou de la BHD en vue de réduire ou d'arrêter leur consommation de drogue. Dans cette situation, l'objectif est thérapeutique, cependant le traitement ne s'inscrit pas dans le cadre d'une prescription faite par un médecin, où le patient aurait pu bénéficier d'un suivi médical adéquat. Cependant même s'il s'agit d'un mésusage, l'usager a un objectif de guérison, et ce stade précède donc souvent de futures consultations auprès de médecins.
- L'usage toxicomaniaque : Dans ce cas, le TSO (souvent la BHD) est utilisé comme une drogue parmi d'autres. La visée thérapeutique n'est pas recherchée par l'usager.
- Les voies d'administration inadaptées : Certains usagers sous TSO, emploient d'autres voies d'administration que celles préconisées pour un bon usage du médicament. On retrouve par exemple certains usagers ne parvenant pas à renoncer à la pratique de l'injection. Certains patients peuvent aussi employer comme mode d'administration le sniff ou plus rarement la chasse au dragon.
- L'association avec d'autres produits : L'association du TSO avec d'autres médicaments tels que les benzodiazépines à des doses excessives ou avec de l'alcool, peut favoriser la survenue d'effets indésirables (détresse respiratoire …).

2.7 Les risques associées à l'addiction à l'héroïne

Les consommateurs de drogues illicites tels que l'héroïne sont des populations particulièrement touchées par certaines pathologies. Tout d'abord certaines voies d'administration employées par les usagers sont propices au développement de maladies. L'injection intraveineuse associée à un niveau de vie précaire (vie en squat, utilisation de seringues non stériles, souvent échangées entre usagers) peut favoriser certaines pathologies infectieuses (VIH, hépatites …) ou circulatoires. Des troubles directement liés à la substance peuvent survenir tels que des troubles du

comportement ou des surdoses. Enfin des complications d'ordre sociales peuvent émerger.

2.7.1 Mortalité liée à l'overdose

Dans le cas des opiacés et notamment de l'héroïne la principale cause de mortalité des consommateurs est l'overdose. La survenue d'une overdose est essentiellement liée à la variabilité de pureté en héroïne dans les drogues illicites en circulation. Afin d'étudier le paramètre de pureté des drogues illicites présentes en France, l'OFDT a mis en place le dispositif SINTES (Système National d'Identification des Toxiques et Substances). Il vise à apporter une meilleure connaissance de la composition des substances psychoactives illicites au stade final de distribution à l'usager (stade où le produit ne sera plus coupé). La drogue est ainsi récupérée directement auprès des usagers. Les résultats de l'enquête SINTES mentionnés plus haut [2.3] ont démontré l'existence de cette variabilité de pureté d'un échantillon à l'autre. La pureté en héroïne s'étendant de 0% (échantillon composé exclusivement de produits de coupe) à 60%. Les échantillons prélevés auprès des consommateurs ont permis de constater que les doses très pures (>20% d'héroïne) sont moins fréquentes sur le marché. Il apparait donc que les usagers consomment principalement des doses faibles à moyennement pures. S'ils consomment alors une dose plus pure que d'habitude (>20% voire 30%) un phénomène grave d'overdose potentiellement mortelle peut survenir. Ce phénomène est encore plus marqué chez les personnes consommant occasionnellement de l'héroïne ou pour la première fois. Depuis quelques années, on a retrouvé dans des échantillons d'héroïne mis en cause dans des cas d'overdose, des anxiolytiques de la famille des benzodiazépines (produits de coupe). Cette association est particulièrement dangereuse car génératrice de dépression respiratoire et de coma chez l'usager.[12]

2.7.2 Risques liés aux infections

Dans le cas du sida, on observe une diminution de la mortalité chez les usagers de drogues par voie injectable. Cela est rendu possible grâce au développement et à l'efficacité des trithérapies. Dans le cas des infections de manière plus globale (Hépatite C et B, sida …) le travail de prévention de centres spécialisés tels que les CARRUD est fondamental. Ces centres fournissent aux usagers des kits d'injection propres et stériles permettant de lutter contre la transmission d'infections entre usagers.

2.7.3 Des pathologies liées à l'injection

L'utilisation de la voie injectable comme mode de consommation de drogues peut entraîner divers troubles associés. Il peut se développer des troubles circulatoires (thromboses, phlébites) mais aussi des abcès cutanés, gonflements des bras ou des jambes, septicémies, endocardites … .

2.7.4 Troubles psychiatriques[21]

D'après l'OEDT (l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies), 80% des patients toxicomanes présentent des troubles psychiatriques associés. Au sein des centres soins spécialisés, il est souvent difficile de diagnostiquer ces troubles. Ils peuvent souvent être confondus à des symptômes liés au sevrage ou à la drogue en elle-même. Parmi les troubles psychiatriques on retrouve :

- Troubles de la personnalité :
  - Trouble ‘‘borderline’’ ou état limite : état impulsif, instabilité des relations interpersonnelles
  - Trouble asocial
- Troubles dépressifs
- Angoisses
- Troubles psychotiques

La meilleure prise en charge des toxicomanes présentant une comorbidité de troubles psychiatriques doit comporter :

- ✓ Une gestion des cas individualisée : proposer un traitement au patient et l'aider dans sa thérapie ; proposer 1 traitement pour 1 patient (tenir compte que chaque patient est différent)
- ✓ Des hébergements structurés et protégés : protéger le patient de tout contact possible avec la drogue au sein d'une structure ou il est encadré et soutenu par une équipe pluridisciplinaire.
- ✓ Encadrement par une équipe pluridisciplinaire : encadrement thérapeutique, social, psychologique

2.7.5 Complications sociales

De par son fort pouvoir addictogène, l'héroïne peut entrainer des complications sociales graves. La vie de l'usager dépendant à l'héroïne se focalise sur la recherche compulsive et la consommation de la drogue. Cet état entraine une dégradation de la vie sociale et relationnelle. L'usager va s'isoler, et ne sera plus en mesure de poursuivre ou trouver un travail. Il va ainsi être confronté à une désinsertion sociale et professionnelle, à une précarité, pouvant amener certains à recourir aux délits pour subvenir à leurs besoins dont ceux liés à la consommation de drogues (vols, prostitution …)

PARTIE 2
La prédisposition génétique de l'addiction à l'héroïne

1 La vulnérabilité à la dépendance

L'addiction à l'héroïne est un problème de santé publique important. Il est souvent très difficile de la part des praticiens de soigner les patients car il y a toujours un fort risque de rechute durant les périodes d'abstinence. Cela est dû au fort pouvoir addictogène de l'héroïne pouvant générer une dépendance au produit très forte.

De nombreux facteurs peuvent favoriser le développement chez l'individu d'une dépendance. Il existe des facteurs directement liés à l'individu (biologique) mais aussi à son environnement (milieu social, familial …). Ainsi, si le patrimoine génétique d'un individu pourrait être en partie responsable de sa vulnérabilité face aux pathologies addictives, son comportement et sa personnalité ont un impact non moins important, notamment dans la motivation à consommer pour la première fois la drogue, puis d'en user de manière régulière par la suite. Dans le cas d'un patient traité pour une addiction à la drogue, ses caractéristiques génétiques mais aussi sa personnalité propre vont avoir une influence dans la sensibilité face à la rechute. C'est donc bien une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux qui favorise le développement d'une vulnérabilité face à une pathologie addictive.

Il est important de noter que face à la dépendance, toutes les personnes ne présentent pas la même sensibilité. De manière générale, au cours de notre vie, nous sommes tous confrontés à la consommation de substances susceptibles d'engendrer une dépendance (caféine, alcool, tabac …). Cependant, la consommation de ces substances ne fait pas naître obligatoirement une dépendance chez tous les individus. Il apparait ainsi qu'en dehors des facteurs sociaux et environnementaux, des facteurs génétiques propres à l'individu expliqueraient les différences interindividuelles dans le développement d'une consommation et d'une dépendance aux drogues. Un individu portant un gène de vulnérabilité serait donc plus sensible à développer une dépendance par rapport à un individu non porteur du gène.

Ce polymorphisme existant sur les gènes codant pour des protéines ayant un rôle dans les mécanismes d'action des drogues, pourrait expliquer les différences observées entre les individus. Cette variabilité génétique

pourrait expliquer de plus la sensibilité des patients face au syndrome de manque et la réussite d'un traitement de substitution.

1.1 Des facteurs favorisant la survenue d'une addiction / dépendance

L'équipe du Docteur Ming T. Tsuang de l'université d'Harvard (Massachusetts) s'est intéressée à travers plusieurs études sur les problématiques de l'addiction, de la dépendance et des facteurs favorisant la survenue de ces troubles. L'équipe a porté ses recherches sur une population de jumeaux nés entre 1939 et 1957, vétérans de la guerre du Vietnam. Elle a pu distinguer au sein de leur étude[22] deux facteurs de prédisposition : génétique et environnemental.

Une autre étude[23] menée par Merikangas et son équipe a portée sur l'addiction aux drogues au sein des familles. Cette étude a rassemblé 299 sujets souffrant d'addictions dont 89 pour l'héroïne. Une population de 332 personnes a constitué les membres des familles au premier degré de ces 89 sujets. Ainsi, l'étude a mis en évidence que 14.5% des proches des sujets addicts à l'héroïne souffrent aussi d'une addiction à une drogue dure (opioïde, cocaine …). Plus spécifiquement 10.2% des proches ont une addiction pour l'héroïne. Ces résultats amènent à la conclusion qu'il existerait des facteurs génétiques et environnementaux favorables au développement d'une addiction aux drogues.

2 Qu'observe-t-on au niveau du système nerveux ?

Au niveau du cerveau, le noyau accumbens constitué de neurones GABAergique forme la zone essentielle dans le développement de l'addiction à l'héroïne.

La consommation répétée d'héroïne impose à l'organisme de s'adapter. Cela a pour effet à long terme d'altérer le fonctionnement normal du système neuronal.

2.1 L'AMPc au cœur des mécanismes d'adaptation de l'organisme[24]

La régulation des taux d'AMPc au sein du système nerveux central est au cœur des mécanismes d'adaptation de l'organisme face à des administrations répétées d'héroïne. On observe une augmentation des taux d'AMPc mais aussi de deux enzymes, l'adenylate cyclase et la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA).

Le locus coeruleus est une zone située au niveau du tronc cérébral et responsable de l'apparition des sensations d'anxiété chez l'être humain. Cette zone du cerveau est impliquée dans les sensations de manque lié à la consommation d'opiacés.

Ainsi la consommation chronique d'opiacés augmentant les taux d'AMPc au niveau du locus coeruleus, active les neurones de cette zone et induit le syndrome de manque caractéristique chez les addicts à l'héroïne. On observe aussi que la consommation répétée d'opiacés, de cocaïne ou d'alcool augmente les taux d'AMPc au niveau du noyau accumbens.

2.1.1 Mécanisme détaillé

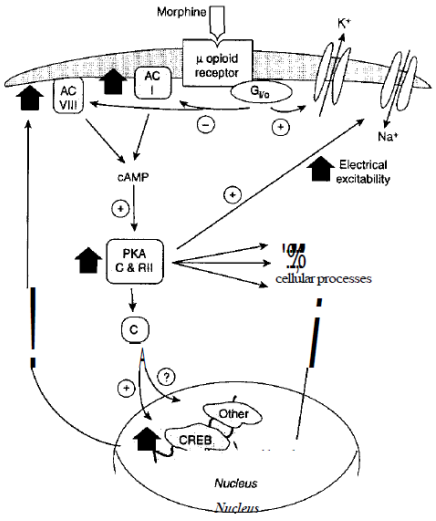


Figure 14 : Mécanisme détaillé de la consommation chronique d'opiacés – Noyau coeruleus

Ref : [24] Molecular and cellular basis of addiction ; Eric J. Nestler, George K. Aghajanian ;* Science *3 October 1997: Vol. 278 no. 5335 pp. 58-63

La fixation des opiacés sur leurs récepteurs spécifiques augmentent les taux d'adénylate cyclases de type I et VIII. La production d'adénylate cyclase

de type VIII est favorisée par un facteur de transcription : CREB. CREB pour cAMP response element-binding protein est un facteur de transcription majeur présent au niveau du cerveau et sensible à l'AMPc. Il est activé par phosphorylation et agit sur des séquences spécifiques de l'ADN nommées sites CRE.

Une expérience[25] menée sur des souris mutantes, déficientes en CREB a montrée qu'elles présentaient un syndrome de manque lié aux opiacés moins marqué que celui développé par les souris normales.

La consommation chronique d'opiacés a pour effet une augmentation des taux de pyruvate kinase A et donc de son action de phosphorylation des canaux.

Toutes ces modifications impliquant l'excitation des neurones du noyau coeruleus vont favoriser le développement de l'addiction, la tolérance et la dépendance de la personne à la drogue ainsi que le syndrome de manque en cas d'abstinence.

Au niveau des neurones GABAergique du noyau accumbens et de l'air tegmentale ventrale, les taux d'AMPc augmentent aussi en cas de consommation chronique d'opiacés. Ces zones du cerveau, ou la dopamine joue un rôle déterminant, sont impliquées dans les états de motivation et de renforcement liés à l'abus de drogues. L'excitation des neurones GABAergique par l'augmentation des taux d'AMPc libère des molécules GABA. Comme expliqué dans la partie 2.5.3, le GABA a pour effet d'inhiber la libération de dopamine dans la fente synaptique des neurones. La dopamine est le neuromédiateur responsable de la sensation de bien-être ressenti après la prise d'une dose d'héroïne chez la personne addict ou plus couramment après un bon repas. L'administration chronique d'opiacés ayant pour effet d'augmenter la libération de GABA et donc d'inhiber la libération de dopamine, le toxicomane ressent perpétuellement un syndrome de manque qu'il apaise par la prise d'une dose qui ne le soulagera que sur le moment.

3 Le génome et les polymorphismes génétiques

3.1 L'organisation du génome

Le génome contient l'ensemble du matériel génétique d'un individu. Ce matériel génétique est constitué par les chromosomes. Les êtres humains possèdent 23 paires de chromosomes (22 paires + 1 paire de chromosomes sexuels). Les chromosomes sont formés par un super enroulement d'une molécule d'ADN et sont localisés dans le noyau des cellules.

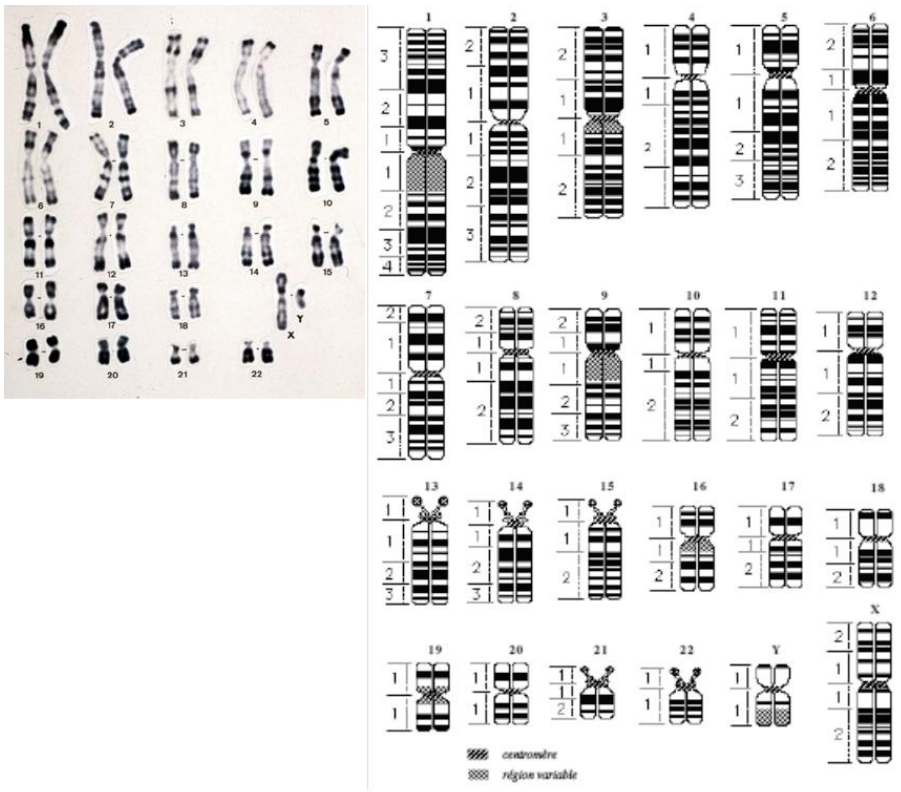


Figure 15 : Représentation schématique des chromosomes (à droite) – Source : Organisation du génome et polymorphisme génétique – Hitte Ch octobre 2009 ; Caryotype (à gauche)

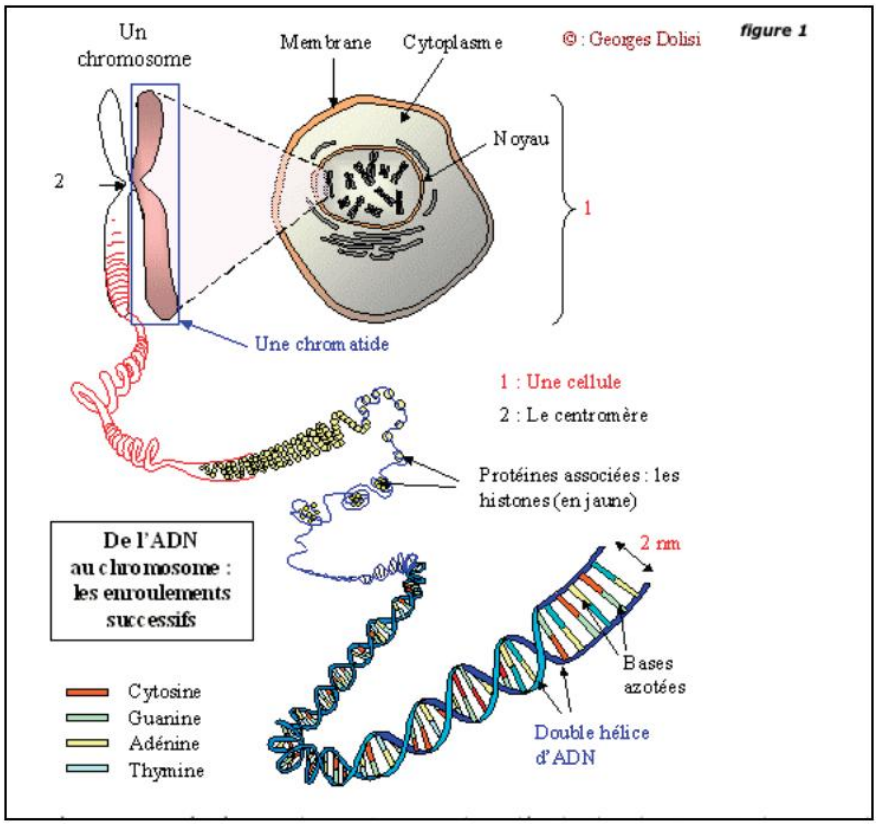


Figure 16 : L'organisation du génome

Ref : http://www.bio-top.net/Transmission_vie/2_cycle_cellule.htm

La molécule d'ADN est formée d'une double hélice constituée de nucléotides monophosphates. L'association d'un sucre (le désoxyribose) et d'une base purique (adénine ou guanine) ou pyrimidique (thymine ou cytosine) forme un nucléoside. L'ajout d'un groupement phosphate forme un nucléotide mono phosphate, le constituant fondamental de la molécule d'ADN.

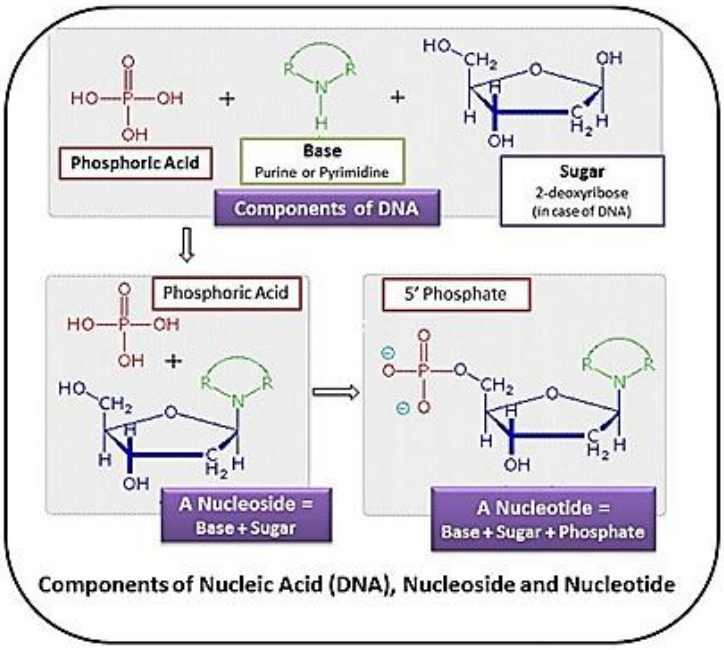


Figure 17 : La formation des nucléotides à la base de l'ADN

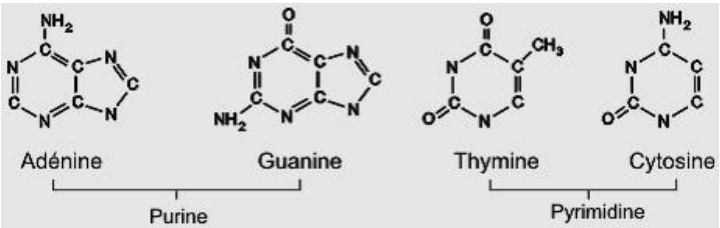


Figure 18 : Les bases de l'ADN

Les bases de l'ADN s'associent entre elles de la façon suivante,

A-T ; C-G :

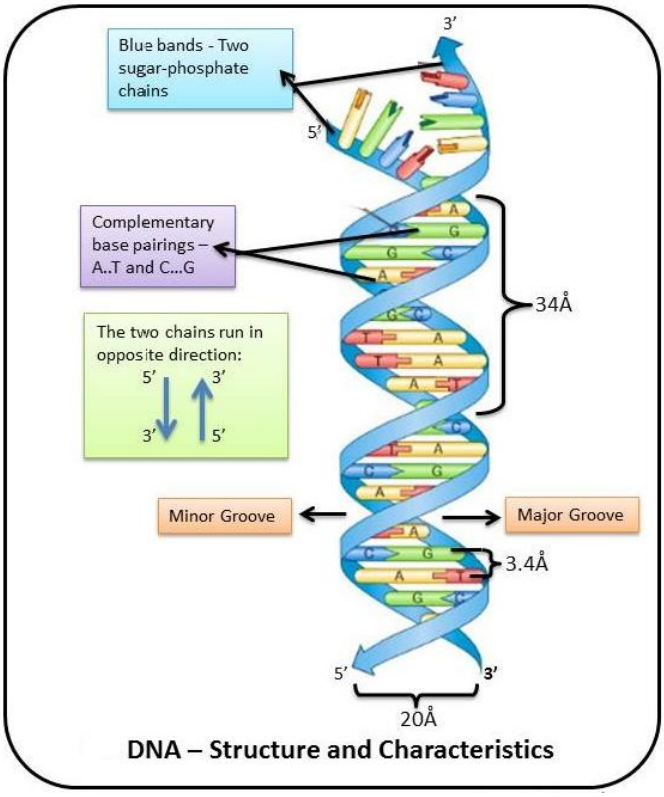


Figure 19 : Structure et caractéristiques de l'ADN

L'ADN est donc à la base du génome et contient les gènes codant pour l'ensemble des protéines nécessaires à l'organisme. La synthèse des protéines se déroule en plusieurs étapes :

1) Transcription : ADN => ARN primaire immature
2) Epissage : coupure de certaines régions de l'ARNm primaire ; ARN primaire => ARNm mature
3) Traduction : ARNm mature => protéine ; L'ARNm mature est composé d'une suite de codons. Les codons sont des triplets de nucléotides codant chacun pour un acide aminé. Les codons stop sont des triplets ne codant pour aucun acide aminé, ils indiquent la fin de la traduction de la protéine.

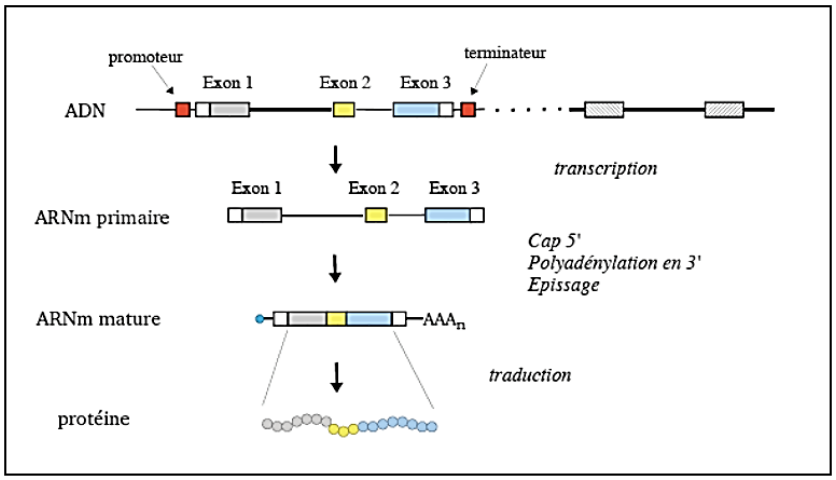


Figure 20 : La synthèse des protéines – Source : Organisation du génome et polymorphisme génétique – Hitte Ch octobre 2009

La molécule d'ADN est formée d'une suite d'exons et d'introns. Les exons sont les fragments d'un gène se retrouvant, après transcription, dans l'ARNm mature. Les introns sont situés entre deux exons, ils sont présents dans l'ARNm immature et absents dans l'ARNm mature.

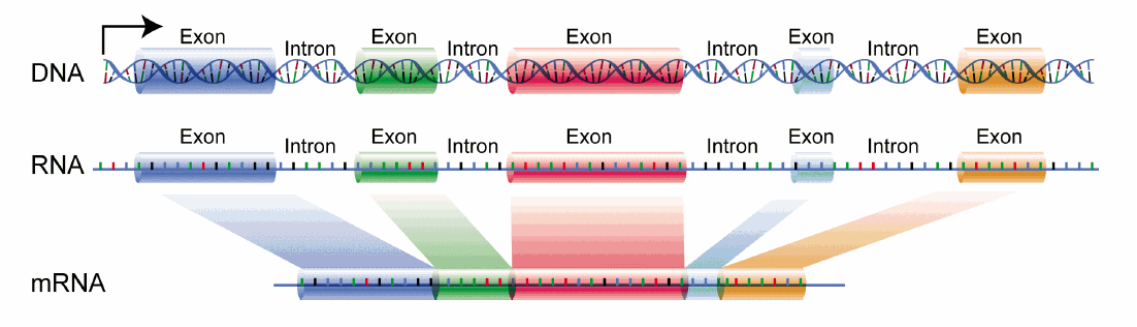


Figure 21 : Les Exons / Introns

3.2 Le polymorphisme génétique

Le polymorphisme génétique est à la base des variations génétiques. Ces variations génétiques sont importantes, car elles sont à l'origine de certaines pathologies et des variations phénotypiques entre les individus. Ces polymorphismes modifient la séquence d'ADN conduisant à l'apparition d'un allèle variant. Les allèles sont les différentes versions d'un gène liées aux variations génétiques.

Le polymorphisme génétique peut se manifester à différents niveaux :

Le polymorphisme chromosomique est une variation génétique à l'échelle du chromosome. Il existe différentes variations possibles :

- La translocation : échange de matériel chromosomique entre deux chromosomes différents.
- La fusion : fusion de deux chromosomes.
- La fission : fission d'un chromosome pour en donner deux.
- Inversion : inversion d'un segment chromosomique.

Le polymorphisme de taille est une variation affectant les microsatellites. Les microsatellites sont formés par la répétition de courtes séquences d'ADN de 1 à 4 bases. Il existe par exemple les séquences (CA)n, correspondant à la répétition d'une séquence (cytosine-adénine) n fois. Le polymorphisme de taille est un polymorphisme par nombre variable de séquences répétées en tandem (STR=Short Tandem Repeat). Il s'agit d'une variation du nombre n de répétitions de la séquence. Ci-dessous un exemple de gène présentant deux allèles qui diffèrent en fonction du nombre de répétition d'une séquence (CA)n :

- Allèle 1 : $(CA)_3$
- Allèle 2 : $(CA)_{12}$

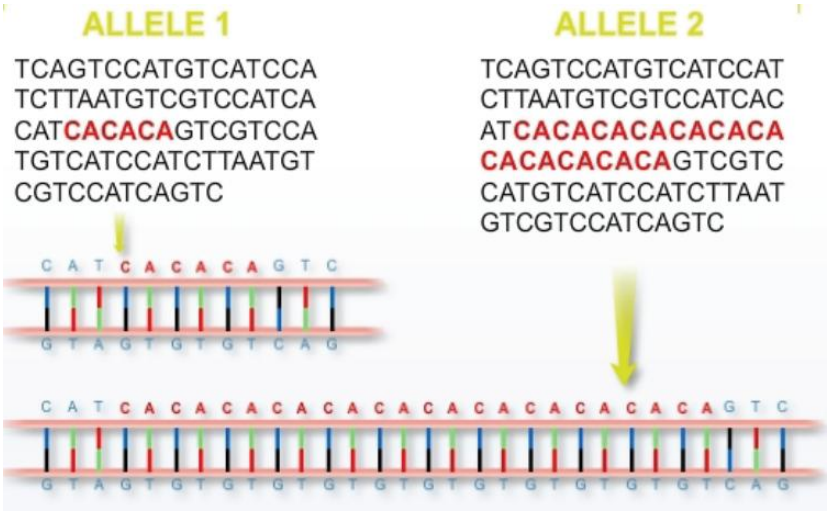


Figure 22 : polymorphisme par nombre variable de séquences répétées en tandem

On peut retrouver le polymorphisme de taille sur la répétition de motifs plus longs (6 à 100 nucléotides). Ces séquences s'appellent des minisatellites.

Le polymorphisme nucléotidique, abrégé SNP (single nucleotide polymorphism) est une variation sur un seul nucléotide. Deux types de changements sont possibles :

- La transversion : substitution d'une purine (A ; G) par une pyrimidine (C ; T) et inversement.
  A=>C ou T
  G=>C ou T
- La transition : substitution d'une purine (A ; G) par une purine ou d'une pyrimidine (C ; T) par une pyrimidine.
  A=>G
  T=>C

Les SNP peuvent affecter des séquences non codantes (introns, régions promotrices, exons non codants …) et des séquences codantes (exons codants). Dans le cas où le polymorphisme touche une région codante, plusieurs conséquences sont possibles :

- Mutation silencieuse/synonyme : la substitution d'une base par une autre n'engendre pas de modification dans la séquence primaire d'acides aminés de la protéine.
- Mutation faux sens/non synonyme : la substitution d'une base par une autre engendre le changement d'un acide aminé dans la séquence primaire de la protéine.
- Mutation non-sens : la substitution d'une base par une autre engendre la formation d'un codon-stop. La protéine qui en résulte est tronquée et généralement inactive.



Figure 23 : Exemple de mutation synonyme / non-synonyme / non sens – Source : Organisation du génome et polymorphisme génétique – Hitte Ch octobre 2009

Ces mutations ponctuelles surviennent au cours de la réplication de l'ADN lors des phases de division cellulaire et sont dues à des erreurs dans les systèmes de réparations de l'ADN.

4 L'environnement et la personnalité de chaque individu[26]

Si les caractéristiques génétiques sont à la base de la physiologie, il se pourrait que certains de ces gènes, associés à des facteurs environnementaux particuliers (familles, amis …), puissent jouer un rôle dans la personnalité d'un individu. Au cours d'une étude, les traits de caractère, le comportement et la personnalité des individus sont évalués au moyen de questionnaires spécifiques.

On peut définir trois phases dans la consommation de drogue :

- l'initiation
- Le passage de la consommation occasionnelle à la consommation régulière
- Stade d'addiction et de rechute (si TSO en cours par exemple)

Le Dr M-J Kreek et son équipe ont étudié l'importance de la personnalité et de la génétique dans la transition d'une phase à une autre.

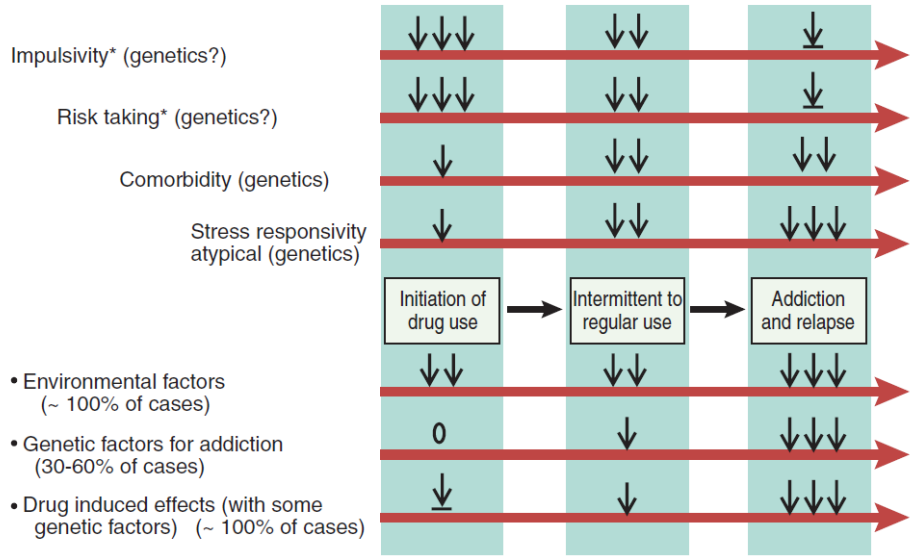


Figure 24 : Les facteurs favorisants les 3 stades de la consommation de drogue – Source : Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction ; M-J Kreek et al. ; Nature Neuroscience vol8 nb11 nov2005 p1450-1457

Il apparaît que l'impulsivité ainsi que la prise de risques sont deux caractères ayant une influence très forte dans le premier stade (début de la consommation de drogue) ainsi que dans le passage au stade de consommation régulière. Le stade de l'addiction ou la survenue de rechute sont conditionnés par la réponse au stress, les facteurs environnementaux et génétiques, ainsi que par les effets propres à la drogue.

4.1 L'impulsivité

L'impulsivité est un trait de caractère caractérisé par un comportement désinhibé de la part d'un individu agissant de manière soudaine et non préparé dans le but de satisfaire un désir. Ces personnes agissent sur l'instant, sans réfléchir sur les conséquences possibles de leurs actes. Le caractère impulsif peut dans certains cas, amener à des actes agressifs, violents ou au suicide. Au niveau biologique, l'impulsivité se caractérise par une baisse des taux de sérotonine (neurotransmetteur du système nerveux central) et de ses métabolites (notamment l'acide 5-hydroxylindolacétique).

Un gène d'intérêt a été identifié pour son éventuelle implication dans le caractère impulsif. Il s'agit du gène TPH1 codant pour la Tryptophane hydroxylase 1, enzyme intervenant dans la synthèse de la sérotonine. Des

gènes variants de TPH1 ont été identifiés et associés à une baisse des taux de sérotonine et d'acide 5-hydroxylindolacétique (métabolite de la sérotonine). Ces observations ont été reliées avec la présence chez les individus d'un caractère particulièrement impulsif, violent voire suicidaire.

4.2 La prise de risque

La prise de risque est un comportement qui se définit par la capacité à réaliser un acte sans en connaître au préalable toutes les conséquences potentiellement négatives, et donc sans disposer de plan solide et préparé pour effectuer cet acte. La recherche de la nouveauté, et notamment de nouvelles sensations provoquées par les drogues, est une composante importante de la prise de risque. C'est cette recherche de nouveauté qui va pousser un individu plus qu'un autre à tester pour la première fois une drogue.

Les récepteurs DRD4 appartiennent à la famille des récepteurs dopaminergiques couplés à une protéine G. On les retrouves notamment au sein du cortex préfrontal, site des fonctions cognitives, exécutives et de prise de décisions. D'après M-J Kreek et al.[26], si des études ont établi un lien entre la forte affinité de certains individus pour la recherche de la nouveauté et certains récepteurs DRD4 variants, d'autres études ne sont pas parvenues à reproduire et confirmer cette thèse. Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par des différences entre les populations d'étude en termes d'âge ou d'ethnie.

4.3 La réponse face au stress

Lorsque l'organisme subit une situation de stress, il s'ensuit une cascade de réactions biologiques. Le système de réponse au stress est constitué par l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien (HPS).

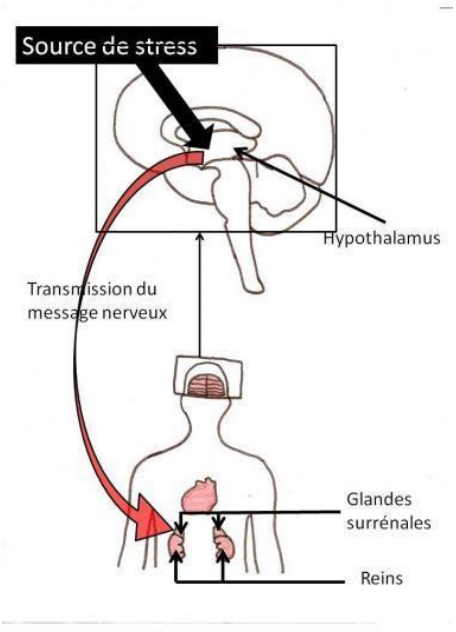


Figure 25 : l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien

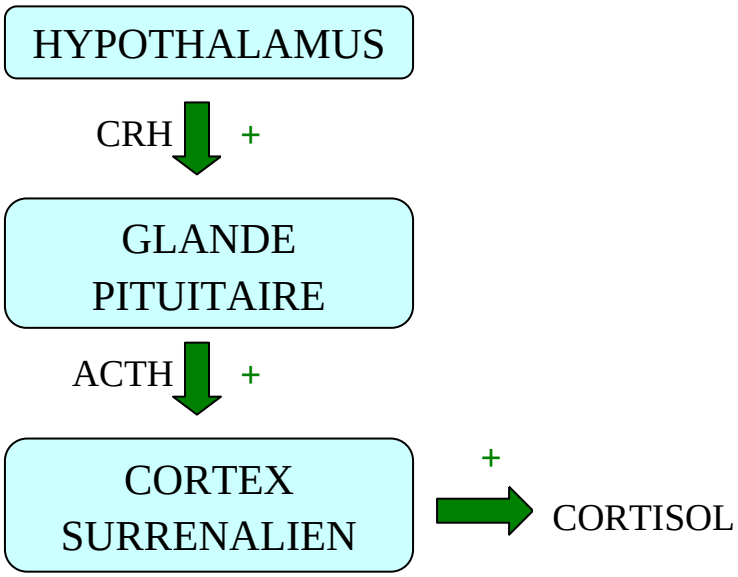


Figure 26 : schéma de l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien et de ses messagers chimiques

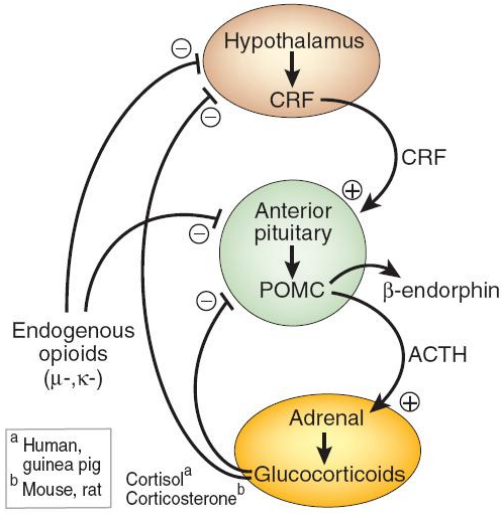


Figure 27 : : Mécanisme détaillé d'une réaction face à un facteur de stress au niveau de l'axe hypothalamo-pituito-surrénalien – Source : Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction ; M-J Kreek et al. ; Nature Neuroscience vol8 nb11 nov2005 p1450-1457

Lorsqu'un agent stressant est identifié, une petite région du cerveau nommée l'hypothalamus sécrète un messager chimique, le CRF (facteur de libération de la corticotropine) dont le rôle est d'activer la glande pituitaire. Le CRF agit en se fixant sur les récepteurs CRFR1 de la glande pituitaire. Cette glande sécrète d'autres messagers, la β-endorphine et l'ACTH (hormone adrénocorticotrophine), qui va rejoindre via la circulation sanguine les glandes surrénaliennes. Les glandes surrénaliennes, une fois stimulées, vont sécréter l'hormone de stress, le cortisol (ou la corticostérone dans le cas des souris et des rats). Le cortisol peut alors interagir avec ses récepteurs spécifiques partout dans l'organisme et permettre, par son message chimique, de réagir face à l'agent de stress. Il effectue de plus un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et la glande pituitaire. Le système opioïde endogène comprenant les récepteurs μ et κ a une action inhibitrice sur l'axe HPS.

M-J Kreek et al. ont observé au cours de leur étude[26] que les individus addicts à l'héroïne présentent une activité plus faible de l'axe HPS. Des études menées sur l'animal ont montré que des doses aigues ou chroniques de drogues causent des altérations physiologiques et moléculaires dans la cascade de réaction de l'axe HPS. On observe par exemple une augmentation des taux de corticotropine ou d'ARNm CRF après des doses aigues de drogues et une diminution de ces molécules après des doses chroniques.

Le système opioïde endogène a une action inhibitrice sur l'axe HPS en agissant directement sur l'hypothalamus et la glande pituitaire. Les récepteurs μ aux opiacés sont des cibles préférentielles pour les drogues opiacées tel que l'héroïne. Une étude menée sur des souris[30] déficientes du gène codant pour le récepteur μ révèle une absence d'analgésie mais aussi de dépendance physique suite à l'administration de drogues opiacées. Un des polymorphismes particulièrement étudié est A118G [cf 5.2.1]. Il s'agit d'un polymorphisme nucléotidique affectant le gène OPRM1 codant pour la synthèse du récepteur μ aux opiacés. Ce polymorphisme aboutit à la synthèse d'un récepteur variant avec le remplacement d'une asparagine par un acide aspartique en position 40 de la chaine d'acides aminés. Des études in vitro[32], ont dévoilé que le gène variant lié à la mutation codait pour la synthèse d'un récepteur variant avec une affinité pour la β-endorphine 3 fois supérieure. De plus, la β-endorphine active 3 fois plus fortement le récepteur variant que le récepteur non muté.

On peut donc s'interroger de l'existence d'un lien d'ordre génétique entre la capacité de réponse au stress et le développement d'une addiction. La capacité de réponse au stress d'un individu est rendu possible grâce à l'axe HPS. Le système opioïde endogène, comprenant le récepteur μ, a une action inhibitrice sur cet axe de réponse au stress [cf Figure 27]. D'après des tests in vitro, la mutation A118G amène à la synthèse de récepteurs μ avec une affinité pour la β-endorphine et une activation en résultant augmentées. Il se pourrait que les porteurs de cette mutation présentent une altération du fonctionnement normal de l'axe HPS et donc de leur capacité de réponse au stress.

Des études cliniques ont étayées cette thèse[26]. Il a été administré sur des sujets sains, de la naloxone ou de la naltrexone, deux antagonistes des récepteurs μ. En bloquant ce récepteur inhibiteur, on observe une activation de l'axe HPS (mécanisme de désinhibition). L'activation de cet axe a été beaucoup plus importante chez les sujets porteurs de l'allèle 118G par rapport aux sujets porteurs de l'allèle non muté (évaluation de l'activation de l'axe HPS par la mesure des taux sérique d'ACTH et de cortisol). Cette différence dans la capacité de réponse au stress observée entre les différentes populations et liée au polymorphisme A118G pourrait être un facteur de prédisposition au développement d'une addiction au opiacés.

4.4 L'environnement

L'étude du patrimoine génétique est une piste intéressante dans la recherche des facteurs de prédisposition au développement d'une addiction aux opiacés. Toutefois, l'environnement (familiale ou non) d'un individu, est tout aussi important comme facteur de risque de prédisposition.

Comme cela a été décrit plus haut [cf 1.1], certains facteurs de risque tels que la maltraitance pendant l'enfance, une structure familiale perturbée, une exclusion sociale ou des périodes dépressives peuvent favoriser l'initiation d'une consommation de drogue. Il a été rapporté[27] que des individus ayant subi des maltraitances au cours de leur enfance tendraient à développer un comportement antisocial à l'âge adulte, c'est à dire développer un facteur de risque à la consommation de drogue. Si cette affirmation a bien été observée dans certaines études, elle n'est cependant pas systématique. Toutes les personnes ayant subi des maltraitances durant leur enfance ne développent pas systématiquement des comportements violents, agressifs ou antisociaux plus tard.

Cette variabilité constatée entre ces individus pourrait-elle s'expliquer par une variabilité génétique ?

L'étude menée par Caspi et al.[27] s'est intéressée au gène codant pour la monoamine oxydase A (MAOA). La MAOA est une enzyme intervenant dans le métabolisme de certains neurotransmetteurs (noradrenaline, sérotonine, dopamine), les rendant inactifs. Il a été observé sur des souris knock-out pour le gène codant la MAOA, une relation entre l'augmentation des taux de noradrénaline, sérotonine, et dopamine (dû à l'inactivation du gène) et une agressivité plus importante. Si la maltraitance durant l'enfance peut être un facteur prédisposant au développement d'un caractère antisocial à l'âge adulte, il semblerait que les caractéristiques génétiques de l'individu jouent un rôle fondamental. C'est à partir de cette hypothèse que l'équipe de Caspi et al. vont étudier l'implication du gène codant pour MAOA dans le développement d'une personnalité antisociale chez des adultes ayant souffert pendant l'enfance de maltraitances. La population étudiée se distingue en 2 génotypes (forte et faible activité MAOA) et en fonction des maltraitances durant l'enfance (absentes, probables ou sévères).

Les résultats sont les suivants :

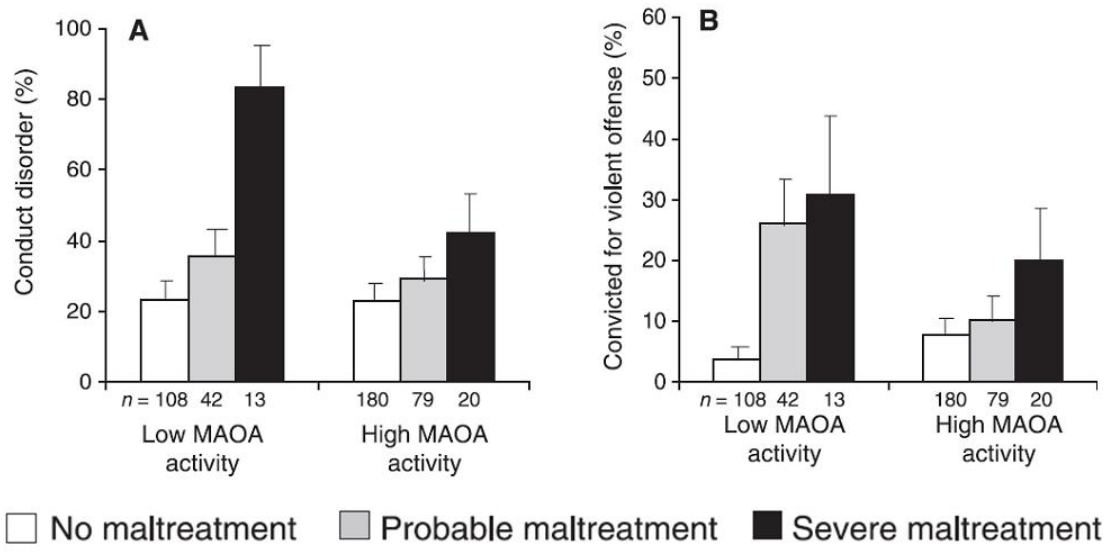


Figure 28 : relation entre l'activité de MAOA, la maltraitance durant l'enfance et la survenue d'un comportement antisocial – Résultats en % - graphiques A et B – Source : Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children ; A Caspi et al. ; SCIENCE Vol 297, 2 août 2002, p851-854.

Les calculs effectués par Caspi et al. ont pour objectif de définir si la maltraitance chez les deux populations génétiques (Low et High MAOA activity) est un facteur significatif sur le paramètre évalué en ordonnée des graphiques.

Le graphique A) représente en ordonnée le pourcentage des individus ayant eu des troubles de la conduite entre 10 et 18 ans. Les résultats des tests d'indépendance ont montré que les effets de la maltraitance étaient significatifs dans le groupe activité faible MAOA ($p<0.001$) et légèrement significatif dans le groupe activité forte MAOA ($p=0.09$). Le graphique B) indique le % d'individus âgés de 26ans, condamnés pour un crime violent. Les effets de la maltraitance sont significatifs pour le groupe faible activité MAOA ($p<0.001$) et non significatifs pour le groupe forte activité MAOA ($p=0.17$). Au sein de cette étude, la personnalité antisociale ainsi que la prédisposition à la violence d'un individu ont été évaluées au moyen d'un score (âge = 26ans). Les résultats obtenus sont les suivants :

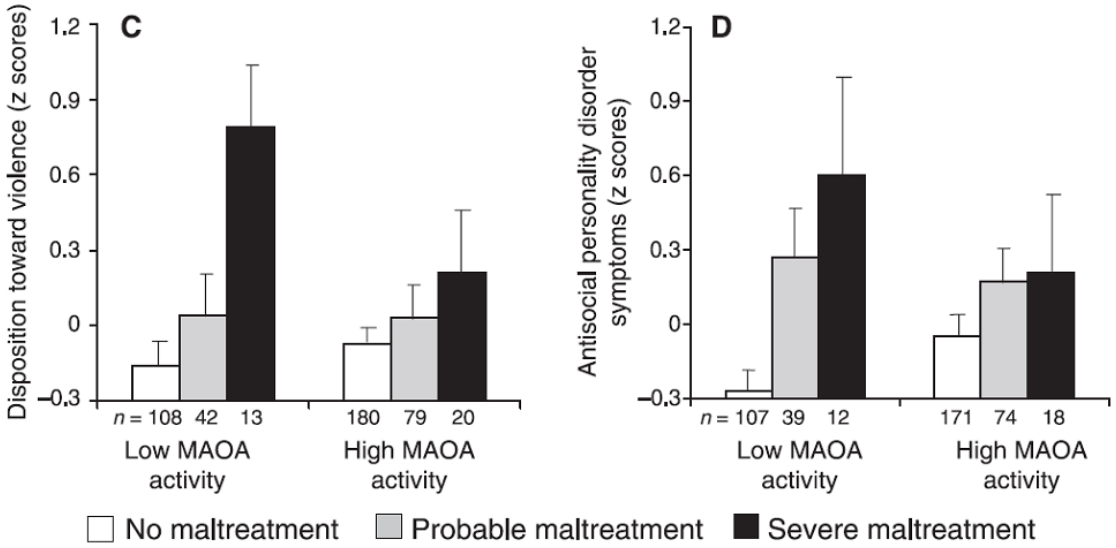


Figure 29 : relation entre l'activité de MAOA, la maltraitance durant l'enfance et la survenue d'un comportement antisocial – Résultats en % - graphiques C et D – Source : Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children ; A Caspi et al. ; SCIENCE Vol 297, 2 août 2002, p851-854.

Le graphique C) représente les scores obtenus de prédisposition à la violence à l'âge de 26 ans. Les résultats indiquent que les effets de la maltraitance sont significatifs dans la population faible activité MAOA (p=0.002). En revanche, les données concernant la population activité forte MAOA nous montrent que les effets de la maltraitance ne sont pas significatif (p=0.17).

Le graphique D) représente les scores obtenus décrivant une personnalité antisociale entre les différentes populations d'étude. Les résultats indiquent que les effets de la maltraitance sont significatifs sur le groupe faible activité MAOA (p<0.001) et non significatifs sur le groupe forte activité MAOA (p=0.12).

Il est admis qu'un environnement défavorable (maltraitance durant l'enfance, comportements antisociaux et violents…) est un facteur de risque à développer une addiction à la drogue. Cependant, il semblerait que le facteur génétique soit tout aussi impliqué, comme cela a pu être décrit ici avec le gène codant pour MAOA, dont le polymorphisme conduirait à des différences dans la puissance d'action de l'enzyme et favoriserait ce comportement antisocial.

La dépression est un autre facteur de risque à développer une addiction à l'héroïne. Les évènements stressant de la vie ont une influence sur le

développement d'une dépression chez les individus. Cependant, il semblerait qu'un polymorphisme touchant la région promotrice du gène codant pour 5-HTT, un transporteur spécifique de la sérotonine, ait une influence sur la survenue d'une dépression. C'est cette thèse que l'équipe de Caspi et al. ont étudié[28]. On peut constater que tous les individus confrontés à des évènements stressants de la vie ne souffrent pas de dépression par la suite.

Il existe un polymorphisme touchant la région promotrice du gène codant pour 5-HTT. Cette mutation amène à deux génotypes différents, un allèle court (''s'') et un allèle long (''l''). L'allèle ''s'' conduit à une faible activité de transcription par rapport à l'allèle ''l''. La population d'étude comprend 847 caucasiens.

Génotype	Effectif n	Effectif %
s/s	147	17 %
s/l	435	51 %
l/l	265	31 %

Tableau 2 : Effectifs étude : Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene ; Caspi et al.

Les évènements stressants (problèmes financiers, relationnels, de santé …) sont évalués à partir de l'âge de 21 ans jusqu'à 26 ans.

Nb d'évènements stressants survenus entre 21 et 26 ans	Effectif %
Aucun	30 %
1	25 %
2	20 %
3	11 %
4 et plus	15 %

Tableau 3 : Nombre d'évènements stressant survenus dans la population d'étude

Un test d'indépendance a révélé que le génotype et la survenue d'évènements stressants sont deux critères totalement indépendant (p=0.59). Le polymorphisme présent sur la région promotrice du gène codant 5-HTT n'influence donc pas la survenue d'évènements stressants. A l'âge de 26 ans, les patients sont examinés afin de diagnostiquer tout épisode dépressif survenu depuis leurs 21 ans. Les résultats sont les suivants :

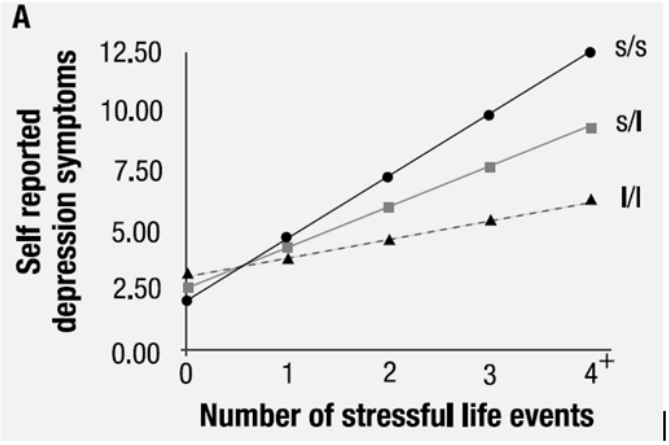


Figure 30 : Evaluation des symptômes dépressifs rapportés par les sujets par rapport au nombre d'évènements stressants survenus et à leur génotype. – Source : Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene ; A Caspi et al. ; FOCUS hiver 2005, Vol III, No 1, p156-160

Ces premières évaluations ont montré que chez les individus porteurs du génotype homozygote s/s ou hétérozygote s/l, les évènements stressants survenant au cours de la vie induisent chez ces populations, plus de symptômes dépressifs. Les deux critères génotype et symptômes dépressifs sont dépendant (p<0.001 pour les allèles s/s et s/l).

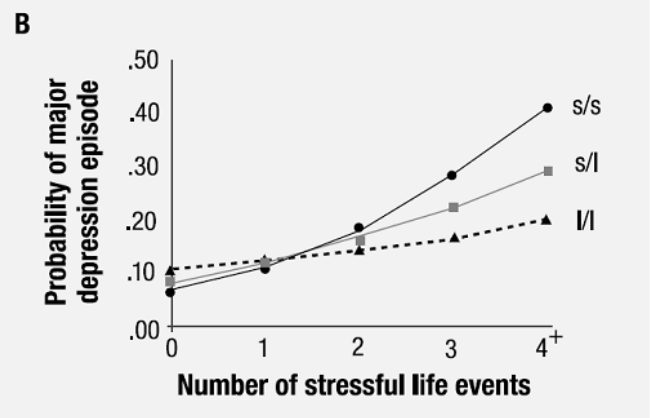


Figure 31 : Etude de l'interaction entre la probabilité de développement d'un syndrome dépressif important / le nombre d'évènements stressants survenues dans la vie / et le génotype des individus. – Source :Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene ; A Caspi et al. ; FOCUS hiver 2005, Vol III, No 1, p156-160

Les résultats mentionnés ci-dessus amènent à la conclusion que la survenue d'évènements stressants au cours de la vie augmente la probabilité de développement d'un syndrome dépressif à l'âge adulte chez les individus homozygote s/s (p=0.001) et hétérozygote s/l (p<0.001) mais pas chez les l/l (P=0.24).

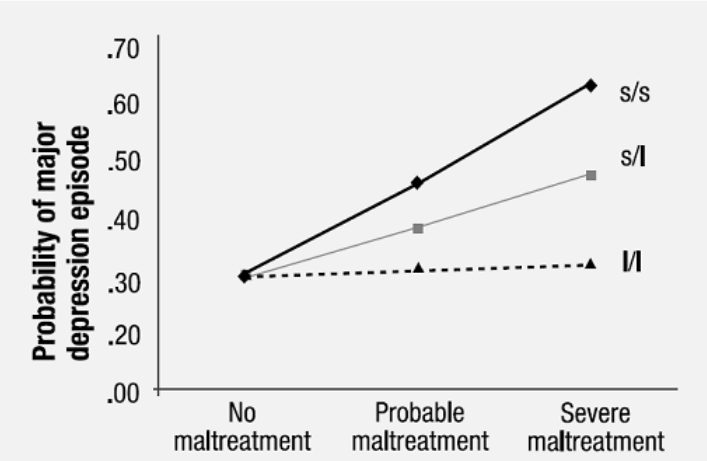


Figure 32 : Etude de l'interaction Maltraitance durant l'enfance / Génotype / Développement épisode dépressif – Source : Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene ; A Caspi et al. ; FOCUS hiver 2005, Vol III, No 1, p156-160

Les résultats des courbes de régression ci-dessus permettent d'évaluer l'association entre la probabilité de développement d'un épisode majeur de dépression, la maltraitance durant l'enfance et le génotype caractéristique codant pour 5-HTT. Ainsi, l'étude de l'interaction entre le génotype et l'environnement montre que des situations stressantes durant l'enfance telles que la maltraitance favorise le développement de syndromes dépressifs à l'âge adulte de manière significative chez les sujets s/s (P=0.02) et s/l (P=0.01) mais pas chez les sujets l/l (P=0.99).

Cette étude n'est pas parvenue à la conclusion d'un lien unique entre le gène codant 5-HTT et le développement d'épisodes dépressifs. Les résultats amènent à soutenir la thèse d'une interaction entre l'environnement (survenue d'évènements stressants au cours de la vie) et le génotype (gène 5-HTT). En effet, les résultats dévoilent qu'en l'absence du facteur environnemental (évènement stressant =0, pas de maltraitance durant l'enfance) et quel que soit le génotype des individus, leur probabilité de développer un syndrome dépressif est quasi identique.

Une autre étude[49], détaillé dans la partie *5.9 SLC6A4*, a étudié le polymorphisme affectant la région promotrice du gène codant pour le transporteur de la sérotonine 5-HTT. Les deux génotypes s/s et l/l ont été étudiés. Ils sont parvenus à la conclusion que le génotype s/s était plus présent au sein de la population addict à l'héroïne que dans la population contrôle. De plus, au sein de la population addict à l'héroïne, il est apparu que le génotype s/s était plus présent chez les individus à caractère violent.

Il semblerait donc que le facteur de risque de l'initiation d'une consommation de drogue serait une interaction entre les caractéristiques génétiques et la personnalité d'un individu avec un environnement favorable (dépression, milieu familial précaire …).

5 Qu'observe-t-on au niveau génétique ?[29]

5.1 Des gènes potentiellement impliqués dans l'addiction

Dans cette étude[29] M-J Kreek et al. ont identifié différents gènes susceptibles d'être impliqués dans le développement d'une addiction aux opiacés. Ces gènes ont été choisis pour leur polymorphisme pouvant développer différents allèles et ainsi modifier l'expression de ces gènes, mais aussi pour leur rôle direct ou indirect dans les mécanismes d'action des drogues. Les gènes sélectionnés sont les suivants :

Gène	Nom	Fonction	Système
OPRM1	Récepteur opioïde μ	Récepteur	Opioïde
OPRK1	Récepteur opioïde κ	Récepteur	Opioïde
OPRD1	Récepteur opioïde δ	Récepteur	Opioïde
PDYN	Préprodynorphine	Ligand	Opioïde
PENK	Préproenképhaline	Ligand	Opioïde
DRD2	Récepteur dopamine D2	Récepteur	Dopaminergique
SLC6A3	Transporteur dopamine	Transporteur	Dopaminergique
SLC6A4	Transporteur sérotonine	Transporteur	Sérotoninergique

Tableau 4 : Gènes susceptibles d'être impliqués dans le développement d'une addiction au drogues

Il apparaît cependant que le développement d'une addiction soit plus complexe que la simple intervention d'un gène altéré en particulier. Il

semblerait que ce soit plutôt l'intervention du polymorphisme de plusieurs gènes, associé à des facteurs environnementaux qui expliquerait le développement d'une addiction à un produit. Il existe donc différents allèles apportant au porteur une protection ou une vulnérabilité à la drogue.

Parmi les gènes intervenant au sein du mécanisme d'action de l'héroïne, on identifie les gènes codant pour les 3 types de récepteurs aux opiacés : les récepteurs μ, κ et δ. Ils appartiennent à la famille des récepteurs couplés à des protéines G et lient les peptides opioïdes endogènes et exogènes (héroïne, morphine…). La dynorphine est un opioïde endogène se fixant spécifiquement sur les récepteurs κ tout comme l'enképhaline se fixant sur les récepteurs μ et δ.

5.2 OPRM1

Le gène OPRM1 est localisé sur le chromosome n°6 (nomenclature : 6q24-q25).

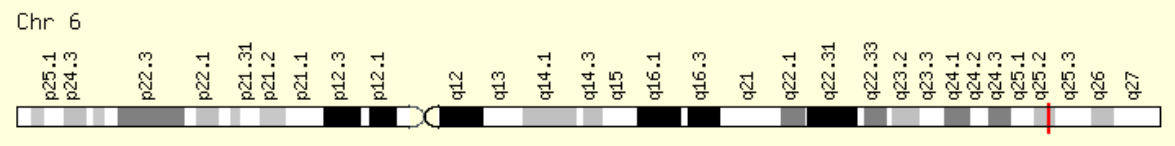


Figure 33 : Localisation du gène OPRM1 sur le chromosome 6 (bande rouge)

Il code pour la synthèse du récepteur aux opiacés de type μ. Ce récepteur est la cible de la 6-monoacétylmorphine (6-MAM), molécule issue de la métabolisation par l'organisme de l'héroïne.

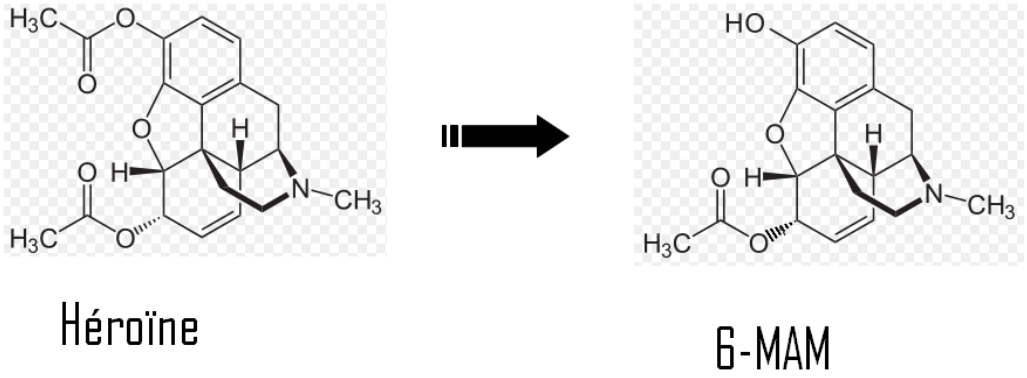


Figure 34 : Métabolisation par l'organisme de l'héroïne en 6-monoacétylmorphine

Le récepteur μ fixe aussi d'autres opiacés analgésiques utilisés en médecine (morphine, fentanyl …) mais aussi les molécules employées dans les traitements de substitution aux opiacés (méthadone, buprénorphine). De par son rôle central dans le mécanisme d'action de l'héroïne, le gène OPRM1 est un candidat fréquemment étudié par les scientifiques dans la recherche sur le développement des addictions aux opiacés.

Une étude[30] a été menée afin d'étudier le rôle possible du récepteur μ aux opioïdes dans le phénomène de dépendance aux opiacés. Pour cela, des souris déficientes sur le gène codant pour le récepteur μ aux opiacés ont été utilisées. Les résultats de cette étude ont montré que les souris déficientes du gène, perdent l'effet analgésique de la morphine et ne développent pas de symptômes de dépendance suite à des administrations répétées d'opiacés.

Silivan et al.[31] ont étudié l'implication des récepteurs μ aux opiacés au sein du striatum dans le développement d'une addiction aux opiacés (le striatum étant une zone liée au système de récompense). Silivan et al. ont identifié chez les individus addicts à l'héroïne, une altération du fonctionnement normal des récepteurs μ et de molécules ERK, des enzymes kinases ayant une activité de phosphorylation des facteurs de transcription ELK1. L'étude a été menée sur des échantillons post-mortem de cerveaux issus d'individus addicts à l'héroïne et contrôles.

La cascade de réactions issue des récepteurs μ aux opiacés est schématisée ci-dessous :

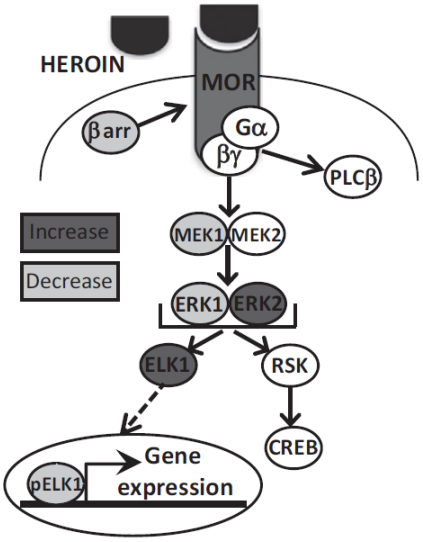


Figure 35 : Schéma de la cascade de réactions du recepteur mu aux opiacés – Source : ELK1 Transcription Factor Linked to Dysregulated Striatal Mu Opioid Receptor Signaling Network and OPRM1 Polymorphism in Human Heroïn Abusers ; Stephanie E. Sillivan et al. ; *BIOL PSYCHIATRY 2013;74:511–519*

Les résultats de l'étude ont révélés que les taux de MOR (mu opioïd receptor) et de β arrestine-2 (impliquée dans l'internalisation et la désensibilisation de MOR) étaient plus faible chez les individus addicts à l'héroïne par rapport aux sujets contrôles. MEK1/2 et ERK1/2 sont des enzymes ayant un rôle de phosphorylation et d'activation des facteurs de transcription (ELK1 et CREB). Sillivan et al ont observé que les taux d'ELK1 étaient plus élevés chez les addicts à l'héroïne. Cependant, afin de pénétrer dans le noyau des cellules, ELK1 doit être activé. Pour cela, les enzymes ERK1/2 interviennent en phosphorylant ELK1, produisant ainsi le facteur de transcription phosphorylé et activé pELK1. Il est apparu que les sujets addicts à l'héroïne présentaient des taux de pELK1 plus faible. Ainsi, il apparait que l'usage répété d'héroïne diminue le ratio pELK1/total ELK1 (égal à 100% chez les sujets contrôles).

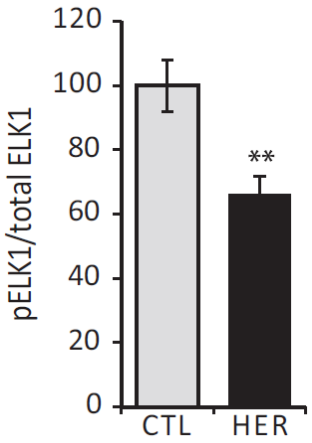


Figure 36 : Rapport entre ELK1 phosphorylé et activé versus ELK1 total – CTL=population contrôle ; HER=population addict à l'héroïne. – Source : ELK1 Transcription Factor Linked to Dysregulated Striatal Mu Opioid Receptor Signaling Network and OPRM1 Polymorphism in Human Heroïn Abusers ; Stephanie E. Sillivan et al. ; *BIOL PSYCHIATRY 2013;74:511–519*

Les résultats de cette étude semblent indiquer qu'il existe une relation entre l'évolution des taux du facteur de transcription ELK1 avec la consommation d'héroïne. D'après Sillivan et al., des doses répétées d'héroïne conduisent à une forte activation des MOR et des cascades de réactions de phosphorylations qui en résultent et régies par les kinases ERK. Face à ces perturbations, l'organisme semble y répondre par un mécanisme de régulation de la transcription du gène codant pour MOR. En effet, la phosphorylation d'ELK1 (pELK1) est l'étape essentielle pour sa pénétration au sein du noyau et son action sur la transcription du gène. Les rapports pELK1/ELK1 tot étant plus faibles chez les addicts à l'héroïne, il semblerait qu'au sein de cette population, moins de facteurs de transcription activés ne pénètrent le noyau des cellules. Il en résulterait donc une baisse de la transcription des gènes codant pour MOR.

5.2.1 SNP A118G (single nucleotide polymorphism)

Bond et al.[32] ont identifié au sein d'une population de 113 toxicomanes dépendants à l'héroïne, 5 polymorphismes nucléotidiques localisés sur le gène codant pour le récepteur μ aux opiacés. Le plus répandu est la substitution nucléotidique en position A118G présente chez 10% de la population étudiée. Cette mutation localisée sur le premier exon du gène OPRM1, code pour un récepteur mutant dont la chaine polypeptidique présente en position 40 un acide aspartique à la place d'une asparagine. Les récepteurs μ aux opiacés issus de gènes ayant subi le polymorphisme

A118G ne présentent pas de différence dans leur capacité de fixation des opiacés. Cependant cette mutation induit une très forte affinité de ces récepteurs pour la β-endorphine, un opioïde endogène ayant la capacité d'activer fortement ces récepteurs mutants. Les capacités de fixation et les signaux chimiques émis par ces récepteurs « variants » sont ainsi modifiés. Cela pourrait donc avoir une implication dans la vulnérabilité d'un individu à développer une addiction aux opiacés. En effet, les individus porteurs du gène mutant codent pour le récepteur μ variant ayant une affinité 3 fois supérieur à la β endorphine, cela impliquant une plus forte activation du récepteur. Comme cela a été décrit plus haut [4.3 La réponse face au stress + Figure 27], les récepteurs μ mutants fortement activés par la β-endorphine, vont inhiber l'axe de réponse au stress (axe hypothalamo-pituito-surrénalien). Ces individus porteurs du gène variant présentent donc des altérations des mécanismes physiologiques normaux régies par les récepteurs μ aux opiacés qui pourraient expliquer leur vulnérabilité à développer une addiction aux opiacés.

De nombreuses études[29] ont permis d'étudier la répartition et la fréquence de cet allèle issu du polymorphisme nucléotidique A118G, au sein des différentes ethnies à travers le monde. La fréquence de ce polymorphisme génétique caractéristique peut être très différent entre les populations (moins de 2% jusqu'à presque 50%).

Ethnicity or Population	Bergen et al. (1997)	Bond et al. (1998)	Gelernter et al. (1999)	Szeto et al. (2001)	Tan et al. (2003)	Bart et al. (2004a)	Bart et al. (2004b)
Caucasian							
European American	0.105 (100)	0.115 (52)	0.141 (543)				
Finnish	0.122 (324)						
Swedish						0.107 (187)	0.109 (559)
Indian					0.442 (137)		
Asian							
Japanese			0.485 (34)				
Han Chinese				0.362 (297)			
Chinese					0.351 (208)		
Thai					0.438 (56)		
Malay					0.446 (156)		
Hispanic		0.142 (67)	0.117 (47)				
African American		0.016 (31)	0.028 (144)				
Southwest Native American	0.163 (367)						
Other							
Ethiopian			0.170 (49)				
Bedouin			0.080 (43)				
Ashkenazi			0.210 (93)				

Tableau 5 : Fréquence de l'allèle issue du polymorphisme nucléotidique A118G du gène OPRM1 dans différents populations. Source : Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments ; M-J Kreek et al. ; Pharmacol Rev 57:1–26, 2005

L'étude menée par Szeto et al.[33] a permis d'apporter du poids à l'hypothèse du SNP A118G. Cette étude a rassemblé 297 sujets d'origine chinoise (200 sujets dépendants à l'héroïne et 97 sujets contrôles). Les résultats ont révélé une plus forte présence de l'allèle variant chez les sujets dépendants à l'héroïne (39.5% des 200 sujets présentaient le polymorphisme A118G) par rapport aux sujets contrôles non dépendant (29.4% des 97 sujets contrôles présentaient le polymorphisme A118G).

Une seconde étude conduite par Bart G. et al.[34] s'est aussi intéressée au SNP A118G. Cette étude a réuni des sujets suédois (170 sujets contrôles, 139 sujets dépendants à l'héroïne). Les résultats de cette expérience sont parvenus à la conclusion qu'il existe un lien entre les sujets porteurs de la mutation A118G et le développement d'une addiction à l'héroïne par rapport aux sujets contrôles non addicts. Deux critères ont été étudiés : le génotype des sujets et la présence d'une addiction à l'héroïne. Les résultats obtenus sont les suivants :

	SUJETS DE L'ETUDE		
GENOTYPES	contrôles	dépendants à l'héroïne	totaux
AA	147	98	245
AG, GG	23	41	64
totaux	170	139	309

Tableau 6 : Etude de deux critères : addiction à l'héroïne / Génotype variant (A118G)

En considérant une modèle autosomique dominant de l'allèle variant G, il serait intéressant d'étudier la dépendance du critère survenue d'une addiction à l'héroïne avec celui de la présence de l'allèle variant au sein du génotype des sujets.

Calcul du risque absolu chez les sujets exposés à l'allèle variant :

R_1= malades / exposés = 41/64 = 0.640625

D'après cette population, la probabilité qu'une personne développe une addiction à l'héroïne sachant qu'elle est exposée à l'allèle variant est de 64.06%.

Calcul du risque absolu chez les sujets non exposés à l'allèle variant :

R_0= malades/non exposés = 98/245 = 0.4

D'après cette population, la probabilité qu'une personne développe une addiction à l'héroïne sachant qu'elle n'est pas exposée à l'allèle variant est de 40%.

Calcul du risque relatif :

$RR = R_1/R_0 = (41/64)/0.4 = 1.6015625$

Le risque relatif permet de mettre en évidence une association entre un facteur de risque et une maladie, dans le cas où RR >1. Dans notre situation on peut donc supposer qu'il existe une association entre un génotype présentant l'allèle variant G et le développement d'une addiction à l'héroïne. Cependant, un test du $\chi 2$ est nécessaire pour affirmer la dépendance entre ces deux critères.

Calcul de l'odds ratio :

$OR = [R_1/(1-R_1)] / [R_0/(1-R_0)] \approx 2.643913$

L'odds ratio obtenu est supérieur à 1. Cela signifie que dans notre étude, le risque de développer une addiction à l'héroïne est plus élevé au sein de la population présentant l'allèle variant G par rapport à la population présentant l'allèle non muté.

Test du $\chi 2$:

Le test du $\chi 2$ ou test d'indépendance est le test statistique permettant d'étudier la dépendance entre deux critères. Dans le cas d'études épidémiologiques ce test permet de rechercher si la survenue d'une pathologie est liée ou non à l'exposition à un facteur particulier. Dans notre situation, ce test sera tout particulièrement utile afin d'analyser si la survenue d'une addiction à l'héroïne chez les sujets est dépendante ou non de la présence de l'allèle variant G au sein de leur génotype.

Hypothèses posées :

H0 : le fait de développer une addiction à l'héroïne ne dépend pas du fait d'avoir un génotype contenant l'allèle variant G ; hypothèse d'indépendance

H1 : les deux critères : développer une addiction à l'héroïne et avoir un génotype contenant l'allèle variant G sont liés ; hypothèse de dépendance

Tableau de données observées :

	SUJETS DE L'ETUDE		
GENOTYPES	contrôles	dépendants à l'héroïne	totaux
AA	147	98	245
AG, GG	23	41	64
totaux	170	139	309

Tableau 7 : Test du Chi 2 - Données observées

Tableau de données théoriques :

	Données théoriques		
GENOTYPES	contrôles	dépendants à l'héroïne	totaux
AA	170*245/309	139*245/309	245
AG, GG	170*64/309	139*64/309	64
totaux	170	139	309



	Données théoriques - Résultats		
GENOTYPES	contrôles	dépendants à l'héroïne	totaux
AA	134.78964	110.21036	245
AG, GG	35.21036	28.78964	64
totaux	170	139	309

Tableau 8 : Test du Chi 2 - Données théoriques

Calcul des valeurs de $\chi 2$:

Le calcul des valeurs de $\chi 2$ correspond au calcul des écarts entre les valeurs observées (réelles et issues de la population) avec les valeurs théoriques :

$\chi 2 = (\text{donnée observée} - \text{donnée théorique})^2 / \text{donnée théorique}$

Tableau des valeurs de $\chi 2$:

	Valeurs de χ2	
GENOTYPES	contrôles	dépendants à l'héroïne
AA	1.1061146	1.35280203
AG, GG	4.23434496	5.178695272

Tableau 9 : Test de Chi 2 - Valeurs de Chi 2

A partir des valeurs de Chi 2 des différentes populations on calcule le Chi 2 total :

$\chi 2tot = 1.1061146 + 1.35280203 + 4.23434496 + 5.178695272$

$\chi 2tot = 11,8719569$

Les tableaux de contingence établis dans ce test du Chi-2 possèdent 2 lignes et 2 colonnes. Cela nous permet de calculer le nombre de degré de liberté :

ddl = (k-1).(r-1) avec k le nombre de colonnes et r le nombre de lignes

ddl = 1

En choisissant un intervalle de confiance standard de 95% (risque d'erreur 5%) la valeur du Chi-2 théorique lue dans les tables est de 3.84.

Dans notre expérience, le Chi-2 observé est supérieur au Chi-2 théorique (11.87 > 3.84), cela nous amène donc à une acceptation de l'hypothèse H1 (hypothèse de dépendance des 2 critères).

Nous pouvons donc en conclure qu'au sein de cette population d'étude, il apparaît que le critère développement d'une addiction à l'héroïne est lié au critère génotype mutant. Ainsi, d'après les résultats le polymorphisme A118G semble être lié dans cette population à l'émergence d'une vulnérabilité face à une pathologie d'addiction à l'héroïne.

Si les résultats de ces études tendent à prouver que le polymorphisme A118G serait impliqué dans le développement d'une addiction à l'héroïne, d'autres études ne parviennent pas à la même conclusion. Notamment Crowley et al.[35] ont étudié 5 polymorphismes existant sur le récepteur mu aux opioïdes (dont A118G). Les résultats de leur expérience menée sur des euro-américains et des afro-américains n'a pas permis de démontrer le lien entre le polymorphisme A118G et la survenue d'une dépendance à l'héroïne. Une autre étude a été menée par Franke et al.[36] sur des sujets allemands caucasiens : 1 groupe de sujets atteints d'une addiction à l'héroïne (n=287) versus 1 groupe contrôle (n=365). L'implication du polymorphisme A118G comme facteur de risque n'a pas pu être démontrée. Enfin, Glatt et al.[37] ont étudié ce polymorphisme au sein d'une

population chinoise. D'après leurs résultats, A118G ne semble pas impliqué dans le développement d'une dépendance à l'héroïne.

Le gène OPRM1, de par son implication dans les mécanismes d'action de l'héroïne, a été particulièrement étudié. De nombreuses études ont exploré les polymorphismes affectant ce gène. La mutation A118G a été notamment beaucoup étudiée, dû à sa fréquence allélique non négligeable au sein des populations (>10%). Comme cela a été abordé plus haut [4.3 La réponse face au stress] cette mutation semble impliquée dans la capacité de réponse au stress d'un individu. Cette capacité de réponse au stress ayant été définie comme facteur essentiel, du passage du stade de consommation régulière à celui de l'addiction et de la survenue de rechute [-4- L'environnement et la personnalité de chaque individu]. Les études épidémiologiques menées sur des populations d'ethnies variées, ne permettent pas de conclure sur l'implication exclusive du polymorphisme A118G, dans le développement d'une addiction à l'héroïne. En effet, si certaines études parviennent à la conclusion d'une dépendance entre le développement d'une addiction à la drogue et le facteur génétique lié au polymorphisme A118G, d'autres études n'ont pas pu démontrer cette relation. Il est donc impossible de conclure sur le rôle exclusif du polymorphisme A118G dans le développement d'une addiction à l'héroïne. Le facteur qui diffère d'une étude à l'autre est la population d'étude. Les différentes recherches menées sur cette mutation ont été conduites sur de nombreuses ethnies. Il se pourrait que les résultats contradictoires observés d'une étude à l'autre soient dus aux variations ethniques.

B.S. Haerian et M.S. Haerian ont étudié[38] cette hypothèse. Pour cela, une méta-analyse regroupant 18 études, a été conduite afin d'expliquer ces résultats contradictoires observés. Ces 18 études, publiées entre 1998 et 2012, traitent toutes de l'implication du polymorphisme A118G dans le développement d'une addiction aux drogues opiacées (notamment l'héroïne). L'ensemble de ces recherches a permis d'étudier le rôle de A118G au sein de différentes ethnies :

- Afro-Américaine
- Caucasienne
- Hispanique

- Asiatique

Parmi l'ensemble de ces études, 39% (7 études) sont parvenues à la conclusion que le polymorphisme A118G était un facteur de risque dans l'addiction aux opiacés. Parmi ces 7 études, 5 ont été menées sur des populations asiatiques et 2 sur des populations caucasiennes. Il apparait de plus que la fréquence de l'allèle G est plus forte au sein des populations asiatiques (40-50%) par rapport aux populations africaines ou caucasiennes [cf [38] + Tableau 5 : Fréquence de l'allèle issue du polymorphisme nucléotidique A118G du gène OPRM1 dans différents populations. Source : Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments ; M-J Kreek et al. ; Pharmacol Rev 57:1–26, 2005]. Ces différences de fréquences alléliques entre différentes populations pourraient s'expliquer par le principe d'interaction gène – environnement. Des facteurs environnementaux différents tels que le climat, la culture (langue, religion), le contact avec certains pathogènes, pourraient amener l'organisme à s'adapter en conséquence, conduisant ainsi à des différences d'ordre génétique entre les individus.

En conclusion, si les nombreuses études, traitant du polymorphisme A118G comme facteur de risque dans le développement d'une addiction aux opiacés, ont obtenu des résultats divergents, la méta-analyse menée par Haerian suggère que ce polymorphisme serait un facteur de risque au sein des populations asiatiques. Il semblerait donc que la prédisposition à développer une addiction à l'héroïne soit la combinaison d'un facteur ethnique et génétique.

5.3 OPRK1

Le gène OPRK1 est localisé sur le chromosome n°8 (nomenclature : 8q11.2).

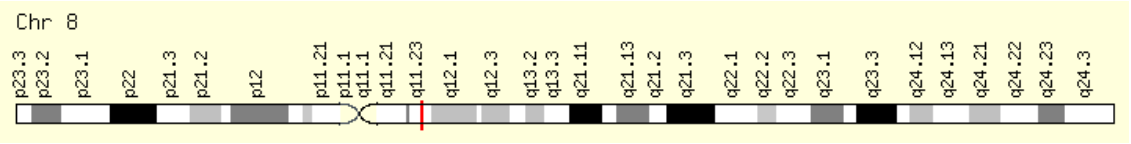


Figure 37 : localisation du gène OPRK1 sur le chromosome 8 (bande rouge)

Il code pour la synthèse du récepteur κ aux opiacés. La dynorphine est le ligand préférentiel de ce récepteur. Comme mentionné plus haut, sous l'action de drogues tels que la cocaïne ou l'héroïne, le mécanisme de recapture de la dopamine au niveau synaptique est bloqué provoquant une accumulation de ce neurotransmetteur. Le récepteur κ a pour action de diminuer les taux de dopamine au sein du noyau accumbens. Il est pertinent de s'interroger quant au lien possible entre le phénomène de l'addiction survenant chez un individu et l'augmentation des taux de dopamine observée au niveau synaptique. La synthèse d'un récepteur κ variant lié à un polymorphisme particulier sur le gène OPRK1 pourrait-il jouer un rôle dans le développement d'une addiction ?

L'équipe de V. Yuferov et al.[39] a tenté de répondre à cette interrogation en menant une étude sur 291 sujets (145 addicts à l'héroïne, 146 contrôles). La population d'étude comprend des afro-américains, des caucasiens et des hispaniques. Le gène OPRK1 a été identifié et séquencé. Il est ainsi composé de 4 exons et de 3 introns.

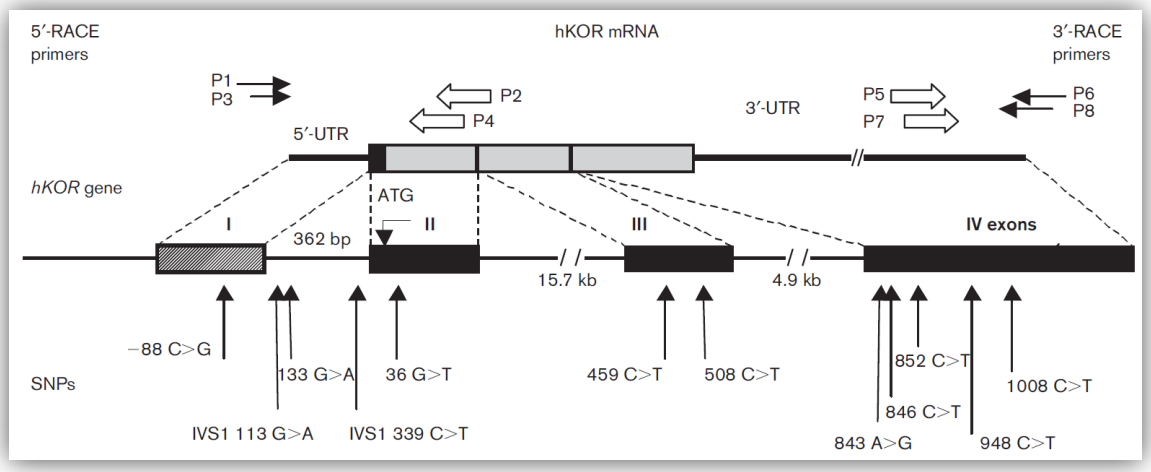


Figure 38 : Gène codant pour le récepteur kappa aux opiacés – polymorphismes identifiés – Source : Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction ; V. Yuferov et al. ; Pharmacogenetics 2004, 14:793–804

Plusieurs polymorphismes nucléotidiques ont été identifiés.

SNP	Variant	Location	Allelic frequencies					
			Caucasion ($n = 129$)	African-American ($n = 70$)	Hispanic ($n = 60$)	Asian ($n = 19$)	Mixed ($n = 13$)	Total ($n = 291$)
1	−88C>G	Exon 1	0	0.029	0	0	0	0.007
2	IVS1113G>A	Intron 1	0.047	0.088	0.060	0	0.100	0.052
3	IVS1133G>A	Intron 1	0	0.079	0.017	0	0.038	0.024
4	IVS1339C>T	Intron 1	0.006	0.092	0.017	0	0.077	0.031
5	36G>T	Exon 2	0.136	0.157	0.058	0.237	0.077	0.129
6	459C>T	Exon 3	0.031	0.150	0.067	0	0.038	0.065
7	508C>T[a]	Exon 3	0	0.007	0	0	0	0.002
8	843A>G	Exon 4	0.143	0.486	0.267	0.026	0.308	0.251
9	846C>T	Exon 4	0.050	0.150	0.033	0	0.077	0.069
10	852C>T	Exon 4	0	0.007	0	0	0	0.002
11	948C>T	Exon 4	0.004	0.043	0	0	0	0.012
12	1008C>T	Exon 4	0	0	0.008	0	0	0.002

Figure 39 : Polymorphismes identifiés sur le gène OPRK1 – Fréquences alléliques au sein des différentes ethnies – Source : Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction ; V. Yuferov et al. ; Pharmacogenetics 2004, 14:793–804

Les résultats de cette étude ont montré que la mutation 36G>T, localisée sur l'exon 2 du gène, présente une fréquence allélique dans la population non négligeable. De plus elle semble la plus probablement liée au phénomène de dépendance aux opiacés (P=0.016).

Une seconde étude menée par Gerra et al.[40] s'est intéressée au polymorphisme 36G>T du gène OPRK1, associé avec l'addiction aux opiacés. Elle a rassemblé une population de 106 sujets addicts à l'héroïne et de 70 sujets contrôles n'ayant jamais consommé de drogues (population caucasienne, d'Europe de l'ouest). Les résultats ont permis d'appuyer la thèse de l'article précédent. Il est apparu que la fréquence du polymorphisme 36G>T était significativement plus élevée dans la population dépendante à l'héroïne par rapport aux sujets contrôles (χ^2=4.2734, p=0.039).

Il semblerait que les modifications neurobiologiques liées aux mutations affectant les gènes codant pour les récepteurs mu et kappa expliquent les traits de personnalité, de vulnérabilité et de comportements à risque de développer une addiction à l'héroïne.

5.4 OPRD1

Le gène OPRD1 est localisé sur le chromosome n°1 (nomenclature : 1p36.1-p34.3).

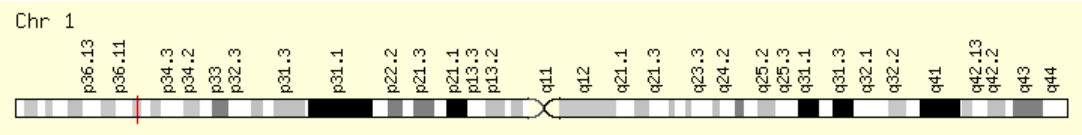


Figure 40 : localisation du gène OPRD1 sur le chromosome 1 (bande rouge)

Le gène OPRD1 code pour la synthèse du récepteur opioïde delta (δ). Les récepteurs δ, μ et κ et les peptides opioïdes endogènes (enképhalines, dynorphine, endorphines) forment le système opioïde endogène à la base de la fonction de nociception. Les récepteurs opioïdes sont les molécules d'intérêt ciblées par les traitements antalgiques. Des études de pharmacologie[41]menées sur des souris knock-out pour chacun des gènes codant pour ces récepteurs ont montré que la morphine (opioïde exogène à fonction analgésique), se fixe préférentiellement sur les récepteurs mu. Ainsi, la morphine en activant les récepteurs mu, produit ses effets analgésiques et toxicomanogène. Il semblerait que les récepteurs δ soient étroitement liés aux effets produits par les récepteurs μ. En effet, il a été observé[29]que des souris knock-out pour le gène *oprd1*, ne développaient pas de tolérance aux effets analgésiques de la morphine (la dépendance physique restant présente).

Des études[29] ont évaluées l'implication de mutations dans le développement d'une addiction aux opiacés.

Un SNP localisé sur l'exon 1 du gène OPRD1 a été identifié et étudié :

- T921C : substitution synonyme (pas de changement d'acide aminé)

Les nombreuses études épidémiologiques menées sur le polymorphisme T921C, n'ont pas pu démontrer l'implication de cette mutation dans l'addiction aux opiacés. Aucune différence significative n'a été observée entre les fréquences alléliques et les génotypes de populations addicts aux opiacés et contrôles.

L'étude conduite par Zhang et al.[42], s'est intéressée à un polymorphisme localisé sur la région promotrice du gène : SNP rs569356 (A/G). Une mutation située au niveau d'une région promotrice d'un gène, pourrait mener à une altération du mécanisme de transcription de la partie codante du gène (modification de l'affinité des facteurs de transcription pour

l'ADN). La figure ci-dessous représente schématiquement le gène OPRD1 :

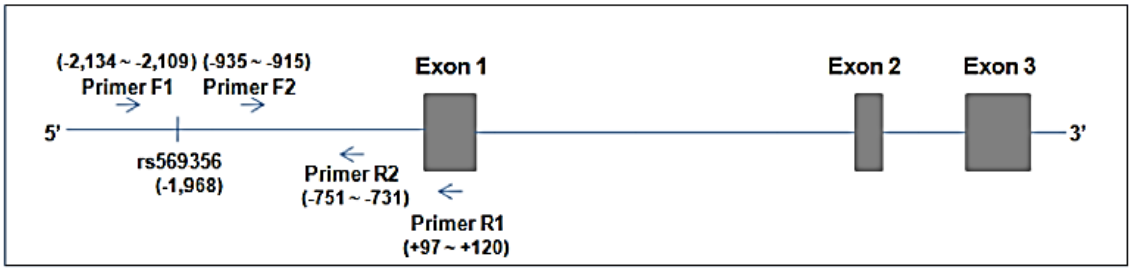


Figure 41 : Représentation schématique du gène OPRD1 – Source : Functional impact of a single nucleotide polymorphism in the *OPRD1* promoter region ; Zhang et al. ; 2010

Le polymorphisme rs569356 (A/G) est situé en position -1.968 paires de bases sur la région promotrice du gène et consiste en un remplacement d'une adénine par une guanine. L'équipe de Zhang et al. ont analysé l'activité de la partie promotrice mutée du gène au moyen de la technique du gène rapporteur.

Un gène rapporteur est un gène témoin codant pour une protéine connue et dont l'activité peut être mesurée (fluorescence, activité enzymatique détectable …). Le gène codant pour la luciférase est souvent utilisé dans l'étude des régions promotrices. La luciférase est une enzyme émettrice de photons (activité mesurable). La méthode d'analyse par gène rapporteur est schématisée ci-dessous :

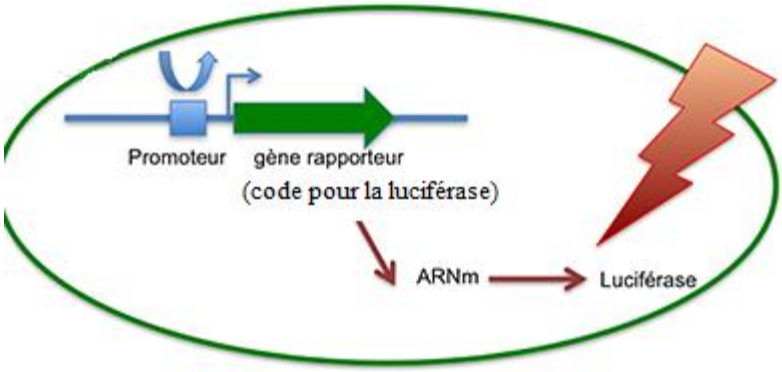
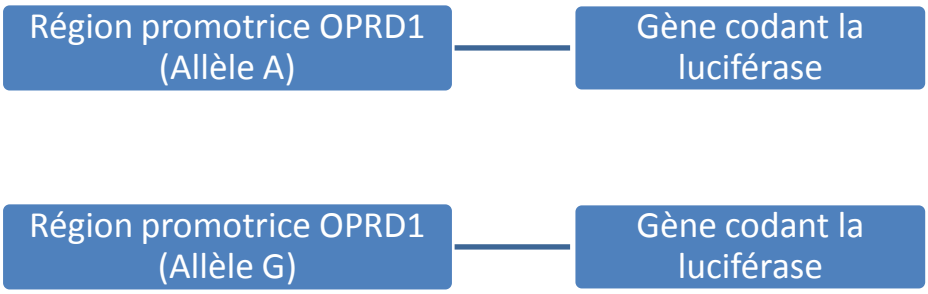


Figure 42 : Schéma de la technique d'analyse basée sur les gènes rapporteurs

Le système rapporteur est construit in vitro. La région promotrice d'intérêt que l'on souhaite étudier est associée au gène rapporteur. L'ensemble est

introduit dans des cellules pour la transcription/traduction. L'activité de la région promotrice peut ainsi être analysée par la mesure de l'activité de la luciférase produite en fin de chaine.

L'équipe de Zhang et al. a donc fabriqué les séquences génétiques suivantes :



Les résultats ont montré que l'activité de la luciférase était plus marquée dans les cellules transfectées par la séquence génétique composée de l'allèle G. Ces observations suggèrent que le polymorphisme A=>G situé à -1968pb augmente l'activité de la région promotrice du gène OPRD1, probablement par l'augmentation des capacités de fixation des facteurs de transcription.

Pour étudier cette hypothèse, Zhang et al. ont réalisé une électrophorèse sur gel (EMSA). L'EMSA (Electrophoretic Mobility Shift Assay) est un test de retard de migration électrophorétique. Cette technique permet de détecter les interactions protéines-ADN. L'ADN d'intérêt à tester est marqué afin de suivre sa mobilité pendant l'électrophorèse. Le mouvement de la molécule d'ADN marquée dans le milieu électrophorétique sera retardé si elle est liée à la protéine.

Des sondes à ADN codant pour OPRD1 et constituées des allèles A ou G sont utilisées (marquage à la digoxigénine). Ces sondes ont été mises en contact avec des protéines nucléaires humaines issues du cerveau (comprenant des facteurs de transcription).

Résultats de l'électrophorèse :

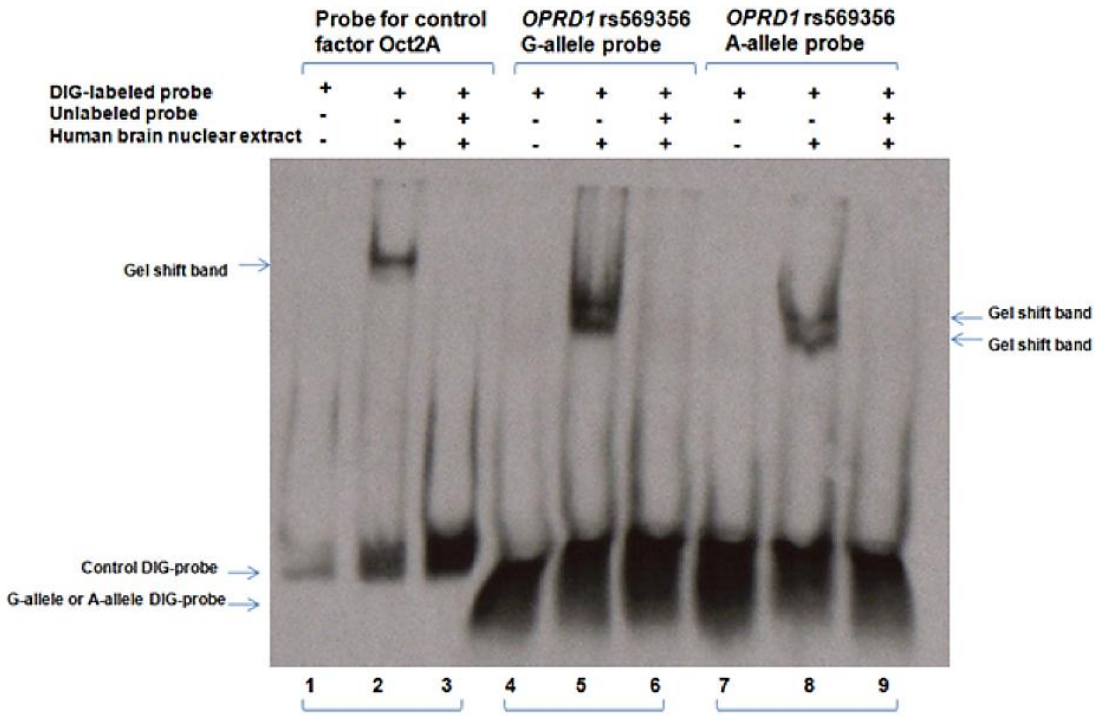


Figure 43 : Résultats de l'EMSA – Source : Functional impact of a single nucleotide polymorphism in the *OPRD1* promoter region ; Zhang et al. ; 2010

Les puits :

- Puits 1 à 3 : puits contrôles.
- Puits 4 à 6: puits OPRD1 allèle G
- Puits 7 à 9 : puits OPRD1 allèle A

On peut observer par la présence d'une bande caractéristique, que l'extrait de protéines freine la migration des sondes aussi bien pour l'allèle G (puits 5) que A (puits 8). L'utilisation de sondes non marquées d'ADN permet d'observer une inhibition de l'interaction par phénomène de compétition, que ce soit pour l'allèle G (puits 6) ou l'allèle A (puits 9). En effet le retard de migration observable par la présence d'une bande n'est pas présent dans ces puits. Les bandes observables dans les puits 5 et 8 (allèle G et A) sont de tailles similaires et au même niveau (dévoilant une migration identique des deux allèles). Cependant la densité des bandes diffère. La densité de la bande de l'allèle G est 1.61 fois plus importante que celle de l'allèle A. Il semblerait donc que l'allèle G présente une capacité de fixation des facteurs de transcription plus importante.

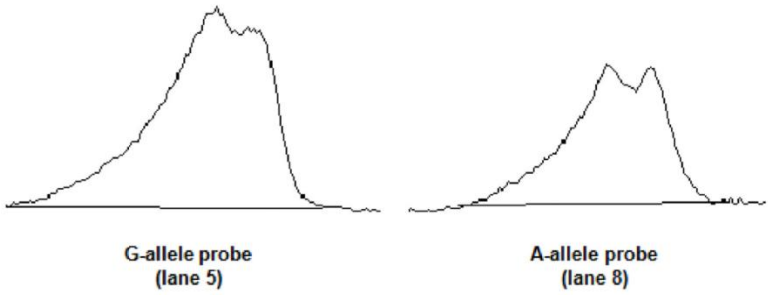


Figure 44 : Mesure de l'intensité des bandes des puits 5 et 8 - scan 400dpi quantification logiciel ImageJ22 – Source : Functional impact of a single nucleotide polymorphism in the *OPRD1* promoter region ; Zhang et al. ; 2010

En conclusion, les tests basés sur le gène rapporteur ont révélé une activité plus forte de la luciférase avec l'allèle G par rapport à l'allèle A. Cela a permis de démontrer que le polymorphisme rs569356 augmente l'activité de la région promotrice du gène OPRD1. Il a été émis l'hypothèse d'une meilleure fixation des facteurs de transcription sur la région promotrice mutée. Cette hypothèse a été testée au moyen d'un test de retard de migration électrophorétique. Il a été démontré par cet essai que les facteurs de transcription se fixaient aussi bien sur les régions promotrices composées de l'allèle A et G. Cependant l'intensité des bandes a permis de révéler que la capacité de fixation de la région promotrice composée de l'allèle G était supérieure à celle composée de l'allèle A. Cette augmentation des capacités de fixation expliquerait l'augmentation de l'activité des régions promotrices d'OPRD1 composées de l'allèle G issu du SNP rs569356.

Zhang et al. ont réalisé des analyses bioinformatiques à partir d'une base de données de facteurs de transcription (TRANSFAC23) et du logiciel MatInspector23. Ces analyses ont pour objectif d'étudier les interactions entre la région promotrice OPRD1 et les facteurs de transcription. Il apparait que SNP rs569356 affecte la fixation de certains facteurs de transcription.

De manière générale, si les récepteurs opioïdes sont intimement corrélés aux mécanismes d'action de l'héroïne, leur activité devrait influencer les phénomènes de dépendance, d'addiction, de manque … que l'on observe chez les individus addicts. Ainsi, une augmentation de l'expression

d'OPRD1 amènerait à une plus grande vulnérabilité face à la dépendance aux drogues. Les différentes analyses menées par Zhang et al. ont permis d'affirmer que la mutation rs569356 augmentait l'activité de la région promotrice du gène codant pour le récepteur δ aux opiacés. Cette mutation serait donc un facteur génétique de risque dans le développement d'une addiction aux opiacés.

5.5 PENK

PENK est le gène codant pour la préproenképhaline. Il est localisé sur le chromosome numéro 8 (nomenclature : 8q12.1).

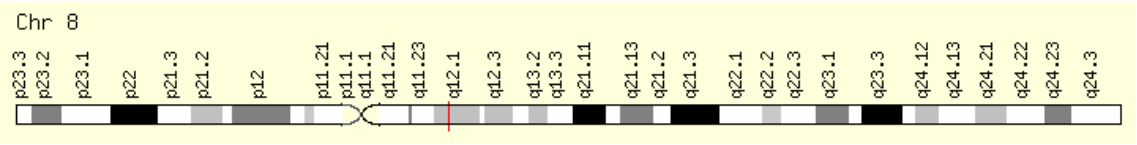


Figure 45 : localisation du gène PENK sur le chromosome 1 (bande rouge)

C'est à partir de la molécule de préproenképhaline que l'organisme synthétise l'enképhaline. Les enképhalines sont des neurotransmetteurs appartenant à la famille des opioïdes endogènes.

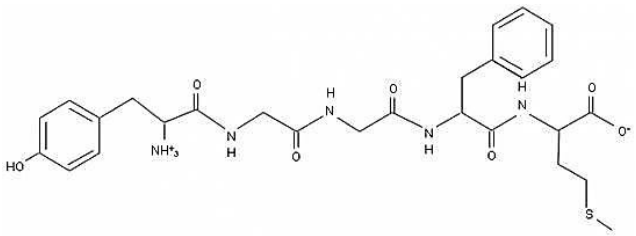


Figure 46 : La molécule d'enképhaline

Les enképhalines ont pour rôle de moduler la perception de la douleur. Pour cela, elles se fixent sur les récepteurs aux opioïdes présents sur les neurones de la douleur.

Cependant, le rôle de l'enképhaline ne se limite pas uniquement à la nociception. Elle est aussi impliquée dans les phénomènes de récompenses et d'addiction. En effet, elle possède comme fonction de diminuer les taux de dopamine, molécule étroitement liée aux sensations de plaisir.

Comings et al.[43] ont identifié un polymorphisme de taille (CA)n ou polymorphisme par nombre variable de séquences répétées en tandem STR

(Short Tandem Repeat). Ce polymorphisme affecte des séquences nucléotidiques appelées microsatellites. Les microsatellites sont constitués de courtes séquences répétées (typiquement des CA). Le nombre de répétition de ces séquences varie d'un individu à l'autre. *(cf 3.2 Le polymorphisme génétique + Figure 22 : polymorphisme par nombre variable de séquences répétées en tandem)*

Ainsi, l'équipe de Comings et al. ont identifié une séquence (CA)n répétée, localisée sur le gène codant pour la préproenképhaline (PENK). Cette étude basée sur des caucasiens non-hispaniques a révélé que la population d'individus souffrant d'une addiction aux opiacés, possédait majoritairement (66% de la population) une répétition de séquence (CA)n particulière (>81paires de bases) par rapport à la population contrôle. Les résultats de leur étude a permis soutenir l'implication du gène PENK dans les phénomènes de dépendance aux opiacés.

5.6 PDYN

Le gène PDYN code pour la synthèse de la préprodynorphine. Il est localisé sur le chromosome n°20 (nomenclature : 20p13).

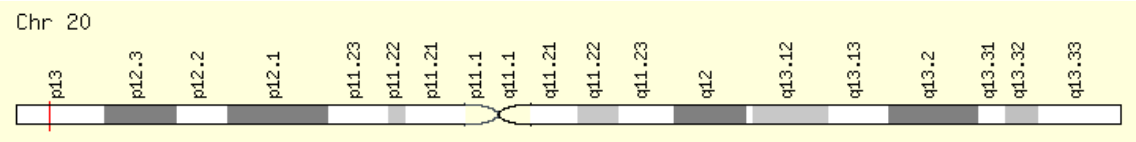


Figure 47 : Localisation du gène PDYN (bande rouge)

La préprodynorphine est une préprotéine qui est transformée par voie protéolytique pour former des peptides opioïdes endogènes : béta-néoendorphine, dynorphine, leu-enképhaline. Comme cela a été mentionné plus haut, ces peptides sont les ligands des récepteurs opioïdes de type κ.

Zhang Y et al.[44] ont mené une étude sur des souris afin d'étudier les effets de la dynorphine endogène sur les phénomènes de récompense liés à des doses de cocaïne. Pour cela, une canule a été implantée dans le striatum des souris. Le striatum est une région du cerveau composée par le noyau caudé et le putamen. Au cours de la première expérience, l'équipe a injecté plusieurs doses de dynorphine (0, 1, 2 et 4.4nmol) puis les taux de

dopamine de cette région du cerveau ont été mesurés. Au cours de la seconde expérience il a été étudié les effets d'une dose de dynorphine de 4.4nmol sur l'augmentation des taux de dopamine liée à l'injection intrapéritonéale d'une dose de cocaïne de 15mg/kg.

Les résultats de l'étude ont révélé que les doses de dynorphine injectées ont pour effet de diminuer les taux de base de dopamine. De plus il est apparu qu'une dose de dynorphine bloque l'augmentation des taux de dopamine liée à une injection de cocaïne.

D'après ces expériences menées sur des souris, il semblerait donc que la dynorphine, en se fixant sur ses récepteurs κ, ait une action inhibitrice sur le système dopaminergique, qui est à la base du circuit de la récompense stimulé notamment par les drogues psychostimulantes. La dynorphine permettrait ainsi de diminuer les taux de dopamine dont leur libération est stimulée par la prise de drogues (héroïne, cocaïne …).

Une seconde étude menée sur des rats a permis de confirmer ces hypothèses. SP Sivam[45] a étudié les variations des taux de dopamine et de dynorphine au niveau du striatum des rats suite à l'administration de doses uniques ou répétées de cocaïne. Il est apparu que l'injection i.p. d'une dose unique de cocaïne (20 ou 30 mg/kg) n'influe pas sur les taux de dynorphine au sein du striatum. En revanche, il a été observé au sein du groupe de rats ayant reçu des administrations répétées de cocaïne (20mg/kg/jour pendant 4jours) une augmentation des taux de dynorphine. De plus, ces taux élevés ont persisté jusqu'à 4 jours après la dernière dose administrée (retour à des concentrations normales 12 jours après la dernière dose). Concernant la dopamine, ses concentrations striatales ont augmenté dès 30 minutes après une dose unique de cocaïne.

Ces observations permettent de soutenir l'hypothèse de l'influence significatrice des drogues sur les taux de dopamine, mais aussi sur les taux de dynorphine, peptide qui agirait par un mécanisme régulant la libération de dopamine.

L'étude de variants du gène PDYN serait intéressante. En effet, la dynorphine est impliquée dans des mécanismes de régulation du circuit de la récompense. Serait-il possible qu'un polymorphisme affectant ce gène puisse être un facteur de prédisposition dans le développement d'une dépendance/addiction à une drogue ?

L'étude menée par Zimprich et al.[46] a identifié une séquence de 68 paires de bases localisée dans la région promotrice du gène PDYN. Cette séquence est affectée par un polymorphisme de taille, elle peut être répétée en tandem deux, trois ou quatre fois ou être unique. Ce polymorphisme peut donc conduire à des allèles différents entre les individus, en fonction du nombre de répétition de cette séquence de 68 paires de bases. L'équipe menée par Zimprich et al. s'est donc intéressée sur un lien possible entre le nombre de répétition de la séquence et la consommation d'héroïne. L'étude a rassemblé des individus originaires de l'Allemagne de l'ouest (118 addicts à l'héroïne, 111 contrôles). Le séquençage de la région promotrice du gène PDYN a révélé des longueurs différentes entre les individus. Ces différences de longueurs sont dues au nombre de répétition de cette séquence de 68 paires de bases :

Longueur de la région promotrice du gène PDYN (pb)	Nombre de séquences de 68pb
386	1
454	2
522	3
590	4

Tableau 10 : Longueurs de la région promotrice du gène PDYN

Ce polymorphisme de taille amène à différents types de génotypes : 1/2 ; 1/3 ; 2/2 ; 2/3 ; 2/4 ; 3/3 ; ¾

Selon Zimprich et al., la séquence de 68 pb contiendrait un site de liaison fixant un facteur de transcription : AP-1. Ce site de liaison (TGACTTA) diffèrerait de très peu par rapport au site de liaison connu et démontré d'AP-1 (TGACTCA). Afin de confirmer cette hypothèse, un test de retard de migration électrophorétique a été réalisé. Les résultats sont les suivants :

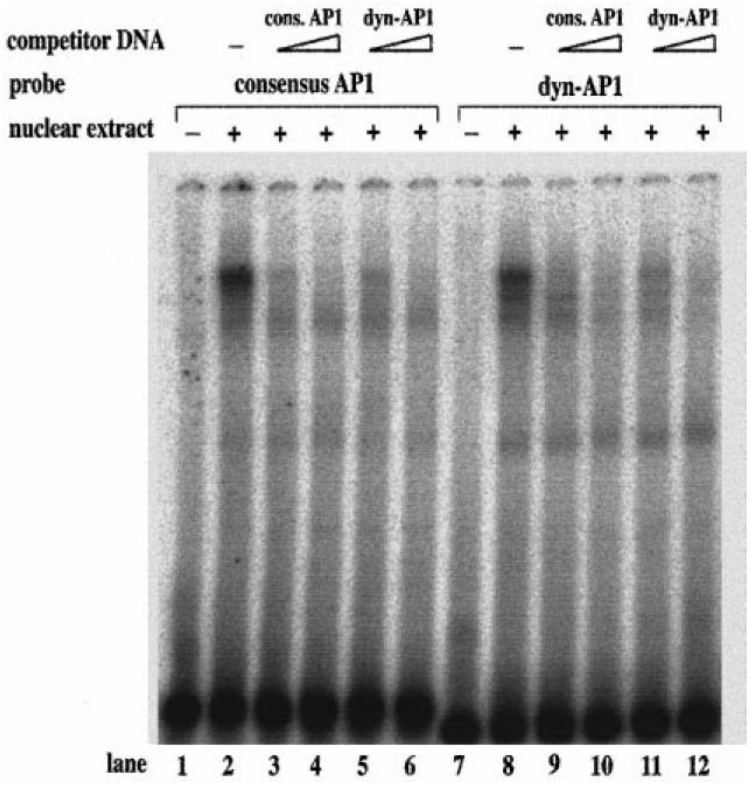


Figure 48 : Résultats du test de retard de migration électrophorétique - Gène PDYN - Test du site de liaison d'AP1 – Source : An Allelic Variation in the Human Prodynorphin Gene Promoter Alters Stimulus-Induced Expression ; Zimprich et al. ; Journal of Neurochemistry 2000 International Society for Neurochemistry

On observe une bande dans le puits n°2. On retrouve dans ce puits, le site de liaison Ap-1 connu et des facteurs AP-1 (nuclear extract). La bande noire est caractéristique d'un retard de migration du gène marqué contenant le site de liaison connu pour AP-1. Le gène subit un retard de migration car il fixe AP-1 sur son site de liaison spécifique. Les puits 3, 4 et 5, 6 contiennent respectivement des gènes non marqués contenant le site de liaison connu pour AP-1 et des gènes non marqués PDYN. L'absence de taches témoigne du phénomène de compétition survenant dans ces puits. Le puits n°8 contient des facteurs de transcription AP-1 et le gène PDYN contenant le site de liaison hypothétique pour AP-1. On observe sur ce puits une bande située au même niveau que celle du puits n°2. Tout comme les puits 3 à 6, les puits 9 à 12 contiennent en plus des gènes non marqués entrant en compétition dans la fixation d'AP-1. Aucune bande n'est visible dans ces puits.

Les résultats obtenus par ce test de retard de migration électrophorétique permettent de conclure que le site de liaison hypothétique d'AP-1 localisé sur la région promotrice du gène PDYN semble être réel et actif. La bande

observée sur le puits 8 identique à celle du puits 2, mais aussi l'absence de bande sur les puits 9 à 12 témoignant des phénomènes de compétition dans la fixation d'AP-1, indique que le gène codant pour la dynorphine fixerait bien le facteur de transcription Ap-1.

Ci-dessous est schématisée la région promotrice du gène PDYN, on peut y observer :

- ✓ la séquence d'intérêt de 68pb soumise au polymorphisme de taille
- ✓ la séquence TGACTTA ; site de liaison du facteur de transcription AP-1

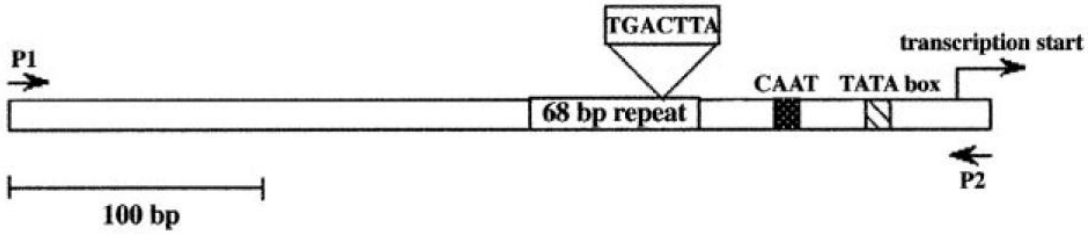


Figure 49 : Représentation schématique de la région promotrice du gène PDYN – Source : An Allelic Variation in the Human Prodynorphin Gene Promoter Alters Stimulus-Induced Expression ; Zimprich et al. ; Journal of Neurochemistry 2000 International Society for Neurochemistry

L'étude épidémiologique menée sur 118 addicts à l'héroïne et 111 individus contrôles, n'a cependant pas trouvé de différences dans les fréquences des gènes et dans les génotypes entre les deux populations. Si les résultats obtenus sur les rats semblaient indiquer le contraire, il apparait que dans cette population d'étude, le polymorphisme de la région promotrice du gène PDYN soit peu lié avec la dépendance à l'héroïne.

Il semblerait cependant que d'après une étude menée par MJ Creek et al.[29] portant sur des sujets New-Yorkais, addicts à la cocaïne et contrôles, les allèles contenant la séquence de 68pb répétée 3 ou 4 fois soient plus présents dans la population contrôle. Ces allèles, plus longs, possèdent en conséquence plus de sites de liaison pour les facteurs de transcription AP-1. L'équipe de MJ Creek émet l'hypothèse d'une plus forte activité de transcription sur ces allèles plus longs, conduisant à des taux de dynorphine plus élevés. La dynorphine, par son mécanisme d'action régule la libération de la dopamine. Ces allèles plus longs seraient donc un facteur de protection dans l'addiction à la cocaïne.

5.7 DRD2

DRD2 est le gène codant pour le récepteur D2 à la dopamine. Les récepteurs à la dopamine sont des éléments essentiels au sein du circuit de la récompense. Ce gène est localisé sur le chromosome 11.

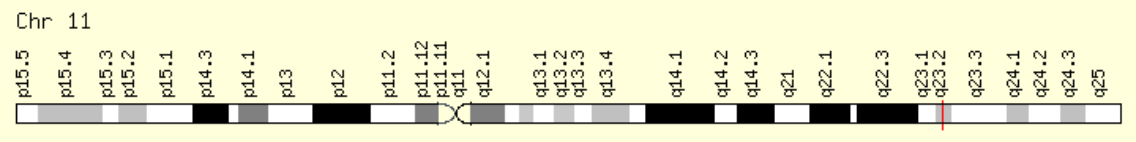


Figure 50 : Localisation du gène DRD2 – bande rouge

Un polymorphisme a été identifié : TaqI A. Il s'agit d'un SNP localisé à 10.000 paires de base en aval du gène DRD2.

Une étude épidémiologique[47] a été menée sur 95 caucasiens addicts à l'héroïne et sur une population contrôle. Les résultats de cette étude ont révélé que ce polymorphisme était présent majoritairement dans la population addict : 19.0% (addicts) contre 4.6% (population contrôle).

Il est apparu de plus, que ce polymorphisme aurait un lien avec la réussite d'un traitement de substitution par méthadone :

	Efficacité du traitement	Population	Fréquence de TaqI A
Groupe A	Abandon du traitement	22	22.7%
Groupe B	Réussite du traitement	54	9.3%
Groupe C	Résultats médiocres du traitement	19	42.1%

Tableau 11: Rapport entre le polymorphisme TaqI A et l'efficacité d'un traitement à la méthadone

Il est apparu que la fréquence de l'allèle contenant TaqI A, 4 fois supérieure au sein de la population C (résultats médiocres du traitement) par rapport à la population B (réussite du traitement) était significative (p=0.00002).

L'équipe menée par Lawford et al. est ainsi parvenue à la conclusion qu'il existait un polymorphisme (TaqI A) générant un variant du gène DRD2 qui serait un facteur de prédisposition à l'addiction à l'héroïne mais aussi un facteur favorisant l'échec d'un traitement de substitution par méthadone. Ces observations amènent à réfléchir sur une approche pharmacogénétique de la prise en charge des patients souffrant d'addiction à l'héroïne.

Un autre polymorphisme, TaqI B, localisé sur l'intron 2 du gène a été étudié. Il a été observé[29] que ce polymorphisme était associé à des addictions vis-à-vis de nombreuses drogues chez des caucasiens mais pas chez des afro-américains.

5.8 SLC6A3 (=Dopamine transporter gene)

SLC6A3 est le gène codant pour les transporteurs de la dopamine. Ce gène est situé sur le chromosome 5 (5p15.33).

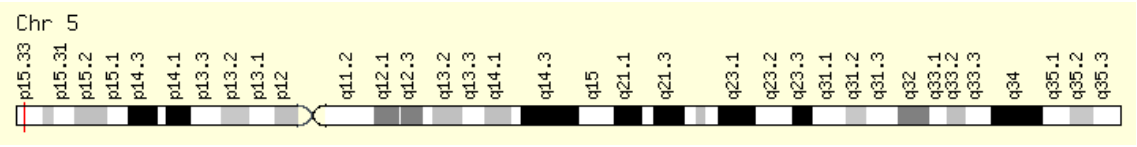


Figure 51 : Localisation du gène SLC6A3 sur le chromosome 5 - bande rouge

La dopamine est un neurotransmetteur libéré par les neurones dopaminergiques. Elle véhicule un message de récompense et de bien-être lorsqu'elle est libérée dans la fente synaptique (après un repas ou suite à la prise d'une drogue par exemple). Les transporteurs codés par SLC6A3 ont un rôle de recapture de la dopamine au sein de la fente synaptique. La dopamine est ainsi renvoyée dans le neurone présynaptique afin de réguler les concentrations en dopamine dans la fente synaptique.

Un polymorphisme par nombre variable de séquences répétées en tandem a été identifié. Il s'agit d'une séquence répétée de 40 nucléotides localisée sur l'exon 15 du gène SLC6A3. Il n'a pas été établi de lien entre ce polymorphisme et la survenue d'une addiction à la drogue. Cependant il a

été observé[29] que cette mutation était un facteur de risque dans le développement de symptômes paranoïaques liés à la prise de cocaïne. Ces individus souffrant de symptômes paranoïaques plus marqués, seraient porteur de ce polymorphisme, à l'origine d'une moins bonne efficacité des transporteurs capturant la dopamine dans la fente synaptique. Cette hypothèse est étayée par des essais in vitro[48] grâce auxquels il a été observé une activité transcriptionnelle plus forte pour les allèles ayant la séquence répétée 10 fois que pour les allèles ayant la séquence répétée 7 ou 9 fois. Ces expériences ont été réalisées par la technique d'un gène rapporteur codant pour la luciférase (cf *Figure 42 : Schéma de la technique d'analyse basée sur les gènes rapporteurs).*

L'activité de la luciférase fut plus importante avec les allèles dont la séquence était répétée 10 fois par rapport aux allèles dont la séquence était répétée 7 ou 9 fois. Ces observations suggèrent que ce polymorphisme a un impact sur l'activité et l'expression des transporteurs de la dopamine.

5.9 SLC6A4 (=Serotonin transporter gene)

SLC6A4 est le gène codant pour les transporteurs de la sérotonine. Ce gène est localisé sur le chromosome 7 (17q11.2).

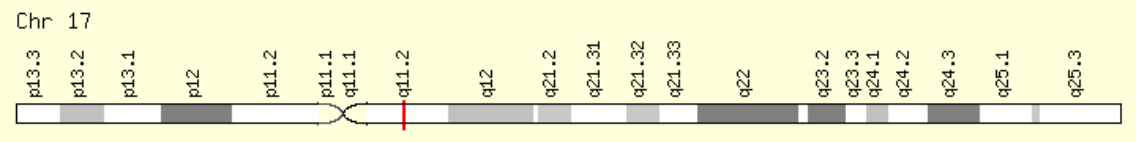


Figure 52 : Localisation du gène SLC6A4 - bande rouge

Les transporteurs de la sérotonine ont pour rôle la recapture de la sérotonine au niveau de la fente synaptique. La sérotonine est ainsi renvoyée dans le neurone présynaptique.

Un polymorphisme a été identifié au niveau de la région promotrice du gène SLC6A4, environ à 1400 paires de bases en amont du début du site de transcription. Ce polymorphisme conduit à deux types d'allèles : un allèle court « s » et un allèle long « l ». Il a été observé[49] que l'allèle court (s) était associé à une plus faible expression du gène, conduisant à une plus faible recapture de la sérotonine. L'allèle court a aussi été mis en relation

avec des comportements violents et sucidaires. L'étude épidémiologique a porté sur des individus masculins caucasiens d'Europe de l'ouest (101 addicts à l'héroïne, 101 sujets contrôles). Les comportements des individus ont été étudiés. Pour cela l'équipe de Gerra et al. a employé l'inventaire d'hostilité de Buss et Durkee (BDHI, instrument pour évaluer les comportements agressifs des individus) de plus des données ont été collectées sur les tentatives de suicide et les comportements criminels violents des sujets.

Cette étude a dévoilé que la fréquence du génotype s/s était plus importante au sein de la population addict à l'héroïne par rapport aux sujets contrôles ($p=0.025$). Au sein de la population addict à l'héroïne, la fréquence du génotype s/s était significativement plus élevée chez les sujets violents. Il n'a pas été établi de lien entre le génotype s/s ou l/l et les comportements suicidaires.

Ces résultats semblent indiquer que le génotype s/s responsable d'une expression plus faible du gène codant pour le transporteur de la sérotonine, serait un facteur de risque de l'addiction à l'héroïne, notamment chez les individus ayant un caractère violent et impulsif.

Une autre étude menée sur ce polymorphisme[28] et décrite plus haut *[cf 4.4 L'environnement]* est parvenue à conclure sur un lien entre le génotype s/s et la survenue de dépression suite à des maltraitances durant l'enfance ou des évènements stressants de la vie. Tous ces évènements étant des facteurs de risques d'addiction à la drogue.

Ces résultats n'ont cependant pas pu être observés sur une population chinoise[29]ou le génotype s/s n'a pas pu être établi comme étant un facteur de risque de l'addiction à l'héroïne.

Un polymorphisme par nombre variable de séquences répétées en tandem a été identifié au niveau de l'intron 2 du gène SLC6A4. Une séquence de 16-17 nucléotides peut être répétée 9, 10 ou 12 fois, conduisant ainsi à 3 allèles différents. Si l'allèle possédant la séquence répétée 10 fois a pu être associé, au sein d'une étude cas-contrôles menée sur une population chinoise, avec le développement d'une addiction à l'héroïne, cette

observation n'a pas pu être faite sur l'addiction à la cocaïne au sein d'une population afro-américaine[29].

Si certaines mutations touchant le gène SLC6A4, semblent être des facteurs de risque, il semblerait que le développement d'une addiction soit plutôt lié à une association de plusieurs facteurs : type de drogue, ethnie, type de polymorphisme. Il semblerait que le polymorphisme ne puisse pas être identifié comme facteur exclusif dans le développement de l'addiction.

Conclusion

L'addiction à l'héroïne est un problème de santé publique important en France. Les populations consommatrices d'héroïne sont très diverses : usagers désocialisés aux conditions de vie précaires, usagers insérés socialement à profil d'usage festif… . La consommation d'héroïne touche aussi les jeunes, même si elle représente la drogue illicite la moins consommée. Entre 2000 et 2011, 0.6 à 1.1% des jeunes de 17ans auraient déjà consommé de l'héroïne.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes interrogés sur l'implication de certains gènes comme facteurs de risque dans le développement d'une addiction à l'héroïne. Pour cela, nous avons étudié au sein de cette thèse de nombreux gènes d'intérêt. Ces gènes ont été sélectionnés pour leur rôle au sein des mécanismes d'action de l'héroïne et de la pathologie d'addiction. De nombreuses études se sont intéressées à ces différents gènes. Cette thèse rassemble les résultats et conclusions obtenus au sein de ces études. Les résultats de certaines recherches ont permis d'admettre le rôle de certains de ces gènes comme facteur de risque dans le développement d'une addiction. Cependant, l'implication d'autres gènes n'a pas pu être clairement prouvée et des recherches supplémentaires seraient nécessaires. Nous avons pu observer que les polymorphismes affectant l'ensemble de ces gènes avaient de nombreuses conséquences : modification de la structure primaire de la protéine, altération du mécanisme de transcription … .

Cependant, d'autres facteurs, non génétiques, sont admis comme favorisant une pathologie addictive à la drogue. Il existe des facteurs environnementaux non moins importants. Ainsi, l'environnement social,

familial, professionnel mais aussi le jugement qu'un individu peut avoir concernant la drogue sont autant de facteurs susceptibles de favoriser une addiction à la drogue, et notamment dans la phase d'initiation de la consommation. La personnalité des individus est aussi susceptible de jouer un rôle important.

L'ethnie semble aussi jouer un rôle fondamental. En effet, si le polymorphisme affectant certains gènes semble favoriser l'addiction à la drogue, ces observations ont pu être réalisées sur certaines populations et pas d'autres.

L'ensemble de ces recherches nous enseigne donc qu'un gène spécifique ne peut être défini comme l'unique responsable d'une pathologie d'addiction.

Il semblerait que cela soit plutôt due à une conjonction de nombreux facteurs :

- ✓ Facteurs génétiques
- ✓ Facteurs ethniques
- ✓ Facteurs sociaux-environnementaux (milieu social et familiale défavorable, maltraitance durant l'enfance …)
- ✓ Comportement et personnalité (comportement violent ou antisocial, phénomènes dépressifs, impulsivité, prise de risques, réponse face au stress …)
- ✓ Evènements survenus au cours de la vie

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 03/09/2014

LE DOYEN

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE 1 UFR DE PHARMACIE

Professeur Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Bibliographie :

[2] http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/addictions Approche du concept d'addiction en physiopathologie – L. Grimaldi-Bensouda

[3] Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance ; OMS 2004

[4] Les addictions : Concept, facteurs de risque, vulnérabilité et neurobiologie – Dr M. Dematteis

[5] Rapport de la commission d'enquête sur la politique nationale de lutte contre les drogues illicites Tome I– Sénat Français

[6] Drogues et addictions données essentielles 2013 ; OFDT

[7] Drogues, chiffres clés 5e édition – Juin 2013 ; OFDT

[8] Estimation 2011 des consommations de produits psychoactifs à 17 ans ; OFDT 25/11/11 actualisée 06/2012

[9] Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011 ; OFDT Tendance n°79 Février 2012 ; Maud Pousset et Al.

[10] Résultats ENa-CAARUD 2010 – Profils et pratiques des usagers ; Agnès Cadet-Taïrou ; Septembre 2012

[11] Composition de l'héroïne et connaissance des usagers – Résultats de l'enquête SINTES observation (mars 2007 à juin 2008) E. Lahaie et al.

[12] Cas d'overdoses en Ile-de-France – Point de situation au 23 janvier 2009 ; Communiqué de presse ; ANSM

[13] Addiction au drogues – Dr Maurice Dematteis – Nov 2010

[14] Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation ; Trevor W Robbins and Barry J Everitt

[15] Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues – Rafael Maldonado – Annales pharmaceutiques française 2010 janvier ;68(1) :3-11

[16] http://neurobranches.chez-alice.fr/flash/effdrog.html

[17] Les CAARUD en 2008 – Analyse nationale des rapports d'activités – ASA-CAARUD ; Matthieu Chalumeau ; Juillet 2010

[18] Substitution aux opiacés, synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France – Publication OFDT Juin 2003

[19] Dorosz 2007 – Partie Psychotropes divers – Méthadone, Buprénorphine

[20] Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage – Publication ANSM, octobre 2011

[21] La comorbidité-Consommation de drogue et troubles psychiatriques ; Briefing de l'OEDT ; 3e édition 2004 ; Mats Fridell, Margareta Nilson

[22] The Harvard twin study of substance abuse : what we have learned ; Tsuang et Al. ; Harvard Rev Psychiatry Nov/Dec 2001

[23] Familial transmission of substance use disorders ; Kathleen R. Merikangas et al. ; Arch Gen Psychiatry/Vol55, Nov 1998 p973-979

[24] Molecular and cellular basis of addiction ; Eric J. Nestler, George K. Aghajanian ; Science 3 October 1997: Vol. 278 no. 5335 pp. 58-63

[25] Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB ; Maldonado et al. ; Science 1996

[26] Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction ; M-J Kreek et al. ; Nature Neuroscience vol8 nb11 nov2005 p1450-1457

[27] Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children ; A Caspi et al. ; SCIENCE Vol 297, 2 août 2002, p851-854.

[28] Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene ; A Caspi et al. ; FOCUS hiver 2005, Vol III, No 1, p156-160

[29] Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments ; M-J Kreek et al. ; Pharmacol Rev 57:1–26, 2005

[30] Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioïd receptor gene ; Hans W.D. Matthes et al. ; Nature 383, 819-823 (31 october 1996)

[31] ELK1 Transcription Factor Linked to Dysregulated Striatal Mu Opioid Receptor Signaling Network and OPRM1 Polymorphism in Human Heroïn Abusers ; Stephanie E. Sillivan et al. ; *BIOL PSYCHIATRY 2013;74:511–519*

[32] Single nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SM, et al. (1998) ; *Proc Natl Acad Sci USA* **95:**9608–9613

[33] Association between mu opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts. ; Szeto CY, Tang NL, Lee DT, and Stadlin A (2001) ; Neuroreport **12:**1103–1106

[34] Bart G, Heilig M, LaForge KS, Pollak L, Leal SM, Ott J, and Kreek MJ (2004a) Substantial attributable risk related to functional μ-opioid receptor gene polymorphism in association with heroin addiction in central Sweden. *Mol Psychiatry* **9:**547–549.

[35] A genetic association study of the mu opioid receptor and severe opioid dependence ; Crowley et al. ; Psychiatric Genetics September 2003 – Volume 13 – Issue 3 – p169-173

[36] Nonreplication of association between mu-opioid-receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence. ; Franke et al. ; Am J Med Genet. 2001 Jan 8;105(1):114-9.

[37] Evaluation of OPRM1 Variants in Heroin Dependence by Family-Based Association Testing and Meta-Analysis ; Glatt et al. ; Drug Alcohol Depend. 2007 October 8; 90(2-3): 159–165.

[38] OPRM1 rs1799971 polymorphism and opioid dependence : evidence from a meta-analysis ; Batoul Sadat Haerian et Monir Sadat Haerian ; Pharmacogenomics (2013) 14(7) p813-824

[39] Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction ; V. Yuferov et al. ; Pharmacogenetics 2004, 14:793–804

[40] Human Kappa opioid receptor gene (OPRK1) polymorphism is associated with opiate addiction ; Gerra et al. ; American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics Volume 144B, Issue 6, pages 771–775, 5 September 2007

[41] Récepteurs opioïdes mu/delta et analgésie ; C. Gaveriaux-Ruff ; 2007 Elsevier Masson

[42] Functional impact of a single nucleotide polymorphism in the *OPRD1* promoter region ; Zhang et al. ; 2010

[43] The proenkephalin gene (PENK) and opioid dependence ; Comings, David E. et al. ; Neuroreport: 6 April 1999 - Volume 10 - Issue 5 - p 1133–1135 Genetics

[44] Effect of the endogenous kappa opioid agonist dynorphin A(1-17) on cocaine-evoked increases in striatal dopamine levels and cocaine-induced place preference in C57BL/6J mice. ; Zhang Y et al. ; Psychopharmacology (Berl). 2004 Apr;172(4):422-9. Epub 2004 Jan 8.

[45] Cocaine selectively increases striatonigral dynorphin levels by a dopaminergic mechanism. ;

S P Sivam ; JPET September 1989 vol. 250 no. 3 818-824

[46] An Allelic Variation in the Human Prodynorphin Gene Promoter Alters Stimulus-Induced Expression ; Zimprich et al. ; Journal of Neurochemistry 2000 International Society for Neurochemistry

[47] The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. ; Lawford et al. ; Am J Med Genet. 2000 Oct 9;96(5):592-8.

[48] The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. ; S Fuke et al. ; *The Pharmacogenomics Journal* (2001) **1**, 152–156

[49] Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: Behavioral and personality correlates. ; G Gerra et al ; *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics Volume 126B, Issue 1, pages 37–42, 1 April 2004*