

# L'addiction : lorsque l'emballlement des mécanismes d'apprentissage conduit à la perte du libre arbitre

## Addiction: from learning to compulsion

B. Balland · C. Lüscher

© Springer-Verlag 2009

**Résumé** L'addiction est désormais envisagée comme un apprentissage pathologique responsable d'un surentraînement et d'une altération des mécanismes de prise de décision, entraînant une perte de contrôle du comportement. Bien qu'engagé systématiquement après exposition aux substances, ce processus ne se déroule jusqu'à la compulsion que chez certains individus vulnérables.

**Mots clés** Apprentissage · Compulsion · Pathologie du choix · Vulnérabilité individuelle · Dopamine · Plasticité synaptique

**Abstract** Addiction disease is a form of pathological learning responsible for overlearning and ultimately leading to the loss of behavioural control. This process, while systematically engaged after exposure to drugs, only leads to compulsion in some of the more vulnerable addictive drug users.

**Keywords** Learning · Compulsion · Decision-making pathology · Individual vulnerability · Dopamine · Synaptic plasticity

## Introduction

Le dernier rapport du conseil européen du cerveau (European Brain Council) indique que 9 millions d'Européens souffrent d'addiction. Ce chiffre, qui s'élève à 37 millions si l'on inclut la nicotine, place l'addiction dans le peloton de tête des préoccupations de santé publique [1]. Pour la plupart des

patients, les traitements proposés sont encore empiriques et d'une efficacité aléatoire. La recherche, clinique et neurobiologique, représente donc un espoir important d'innovations thérapeutiques. La compréhension de la physiopathologie de la maladie a progressé ces dernières années, et il est dorénavant établi que les processus addictifs usurpent les mécanismes de prise de décision et de mémorisation tant au plan cognitif que cellulaire. L'évolution de l'addiction, de la prise récréative consciente de substances psychoactives à la recherche compulsive correspondrait ainsi à un emballlement des mécanismes d'apprentissage aboutissant à une perte de contrôle du comportement chez l'individu vulnérable. À ce stade, les décisions prises par le patient ne sont plus guidées par la volonté de consommer la substance, mais dépendent d'une automatisation de son comportement et sont influencées par les indices contextuels qu'il a associés à cette prise de substance (Fig. 1). Le but de cette revue est de faire le point sur l'avancée de ces connaissances en confrontant les points de vue clinique, cognitif et neurobiologique qui ont été les moteurs de ce changement de paradigme.

## Jeu pathologique, addiction à la cocaïne, alcoolisme : est-ce la même maladie ?

### Malgré la variété des substances ou des comportements addictifs, la pathophysiologie sous-jacente est similaire

De nombreux cliniciens s'accordent actuellement sur la nécessité d'établir une distinction entre l'abus d'une substance ou d'un comportement, l'état de dépendance et l'addiction. Ils sont soutenus en ce sens par les neurobiologistes, dont les travaux récents démontrent que dépendance et addiction mettent en jeu des processus neuronaux différents.

L'abus ou la prise répétée d'un certain nombre de substances psychoactives, telles les opiacés, l'alcool, la nicotine ou les benzodiazépines, déclenche systématiquement un phénomène de dépendance. Il s'agit d'une adaptation

B. Balland · C. Lüscher (✉)  
Département des neurosciences fondamentales, faculté de médecine, université de Genève, CH-1211, Genève, Suisse  
e-mail : Christian.Luscher@medecine.unige.ch

C. Lüscher  
Clinique de neurologie, hopitaux universitaires de Genève, CH-1211, Genève, Suisse



**Fig. 1** Cette photo pourrait vous faire perdre le contrôle. La prise de substance addictive est très fortement associée à des indices contextuels. Chez le patient addict à une substance, la seule exposition à ces indices suffit à déclencher une envie irrésistible, ou “craving”, de consommer. Ainsi, la vision de botte de foin enveloppées de plastique blanc déclenchait un craving intense chez une patiente cocaïnomanne : elle lui rappelaient les boulettes de cocaïne

progressive des cellules et des réseaux neuronaux aux effets pharmacologiques directs des substances. Démasquée par l’arrêt de la consommation des substances, la dépendance se manifeste, sur le plan clinique, par un syndrome de sevrage communément appelé manque. Elle touche indistinctement tous les consommateurs, et le syndrome de sevrage, parfois violent et douloureux, doit être traité en conséquence. En revanche, la diminution progressive des doses atténue généralement les symptômes du sevrage jusqu’à leur complète disparition.

Dépendance et manque ont longtemps été considérés comme les seuls corrélats organiques. Cette « dépendance physique » était opposée à l’addiction, que l’on nommait « dépendance psychologique ». Il est dorénavant reconnu que la dépendance (physique) n’est ni nécessaire, ni suffisante pour expliquer l’addiction avec ou sans substance comme le jeu pathologique, certaines formes de boulimie ou l’addiction au sexe. Contrairement à la dépendance, l’addiction ne concerne qu’une fraction des individus que l’on évalue à 20 % chez les consommateurs de substances les plus addictives, comme la cocaïne. Par ailleurs, la maladie est actuellement incurable, et les rechutes, même après de longues périodes de sevrage, représentent un défi majeur du traitement de l’addiction.

L’addiction évolue suivant plusieurs étapes ; après une première phase d’initiation, l’abus de la substance ou du comportement est associé à une recherche de plaisir, qu’il s’agisse d’un effet euphorique, lié à la consommation d’opiacés, stimulant, lié à la consommation d’amphétamines ou bien encore de l’excitation relative au suspense

des jeux de hasard. Lors de l’installation d’une chronicité, les observations cliniques montrent une dissociation rapide entre le plaisir ressenti et le comportement. Chez certains individus, l’envie irrésistible de la substance, ou *craving*, évolue jusqu’à la compulsion, alors même qu’ils n’éprouvent plus aucun plaisir.

C’est ainsi la notion de perte de contrôle et non celle de plaisir qui se trouve au centre des définitions DSM IV de l’addiction. Les patients présentent des difficultés majeures dans les situations nécessitant des prises de décision, continuant, par exemple, à consommer la substance malgré leur connaissance des conséquences négatives qu’elle peut avoir, sur le plan professionnel, affectif, familial, physique ou psychologique. L’addiction se définit donc, en grande partie, comme une pathologie du choix, et le sujet addict comme un sujet aux capacités de prise de décision biaisées.

Ces constatations cliniques, basées sur l’expérience de nombreux praticiens, doivent cependant être reliées à des mécanismes physiopathologiques, à la fois pour permettre une meilleure connaissance de la maladie, mais aussi pour mieux cibler les moyens thérapeutiques à disposition.

### **Le déficit du neurobiologiste : l’identification des corrélats organiques de la décision compulsive**

La prise de décision est un processus cognitif complexe visant à la sélection d’un type d’actions parmi plusieurs alternatives. Les études menées, au cours de ces 50 dernières années, dans les domaines de l’économie, la psychologie et les neurosciences, postulent toutes que l’individu établit ses choix en fonction d’une prédiction de l’utilité ou de la valeur, attribuée à chaque décision. S’il est en mesure de prédire correctement la valeur d’une action, alors le sujet peut prendre une décision appropriée quant à l’action à effectuer [17].

Chez de nombreux mammifères, il existe au moins deux systèmes permettant de prédire la valeur d’une action. Le système planifié ou explicite permet d’analyser et de prendre en compte les conséquences possibles d’une action. Cette analyse « bénéfice-risque » prend un certain temps, mais la prise de décision est flexible. Le second système, automatique ou implicite, permet d’associer une action spécifique à une situation donnée. Avec le temps, l’individu apprend que la meilleure chose à faire dans la situation  $x$  est d’effectuer l’action  $y$ . Les choix sont effectués rapidement, en revanche, la décision est peu flexible. Chez l’individu en bonne santé, ces deux systèmes sont utilisés en parallèle, et les transitions entre les deux sont permanentes [17]. Ainsi, la première fois qu’un enfant fait de la bicyclette, il réfléchit à chaque mouvement engagé ; avec le temps, ses gestes deviennent totalement automatiques, de sorte qu’il n’a plus besoin d’une telle concentration. En revanche, si un

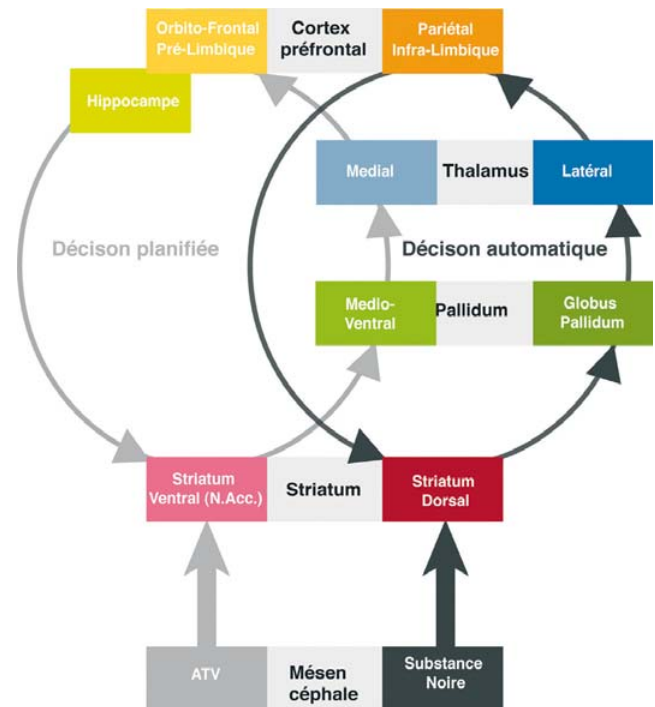
obstacle se dresse devant l'expert ou l'adulte qu'il est devenu, il reprend immédiatement le contrôle réfléchi de ses mouvements. Ces deux modes de décision correspondent aux deux systèmes d'apprentissage, dits déclaratif et procédural. Le premier met en jeu des connaissances explicites, évoquées de façon consciente, alors que le deuxième implique des associations stimuli-actions.

Ces deux systèmes de prise de décision ont un substrat anatomique distinct. Le système de prise de décision planifiée met en jeu le cortex enthorinal, le cortex prélimbique, le striatum ventral, l'hippocampe ainsi que le cortex orbitofrontal qui joue un rôle intégrateur des signaux ascendants, issus des aires précédemment citées [17]. Le système de décision automatique dépend, lui, d'une boucle neuronale impliquant le cortex pariétal, le cortex infra-limbique ainsi que le striatum dorsal. L'ensemble de ces structures reçoit des afférences dopaminergiques modulatrices, issues de l'aire tegmentale ventrale (ATV) dans le cas du système de prise de décision planifié ou bien de la substance noire (SN), dans le cas du système de prise de décision automatique [17] (Fig. 2).

### Le rôle central de l'innervation dopaminergique dans les mécanismes d'apprentissage et de prise de décision

La dopamine, libérée lorsqu'un sujet reçoit une récompense, fut initialement assimilée à la molécule du plaisir. Pourtant, l'analyse du comportement d'animaux sans dopamine démontrant qu'ils ressentaient toujours du plaisir, les neurobiologistes formulèrent l'hypothèse que la dopamine ne serait pas responsable des états hédoniques, mais plutôt d'un signal d'apprentissage associé à l'obtention d'une récompense [4]. Autrement dit, la dopamine signifierait la « saillance » ou l'importance d'un événement ou d'un comportement. Un tel stimulus possède des propriétés motivationnelles importantes qui permettent d'orienter les choix et le comportement d'un individu. Sur le plan phylogénique, ce signal d'apprentissage est ancien, car la survie des espèces dépend notamment de la capacité des individus à reconnaître les situations dans lesquelles ils peuvent, pour obtenir de la nourriture ou se reproduire, choisir le comportement adapté [9].

Il y a quelques années, l'enregistrement de l'activité des neurones de l'ATV chez le singe éveillé fournit une démonstration convaincante de cette théorie. Cette étude montrait qu'une récompense inattendue déclenchait un pic de libération de dopamine par les neurones de l'ATV du singe. Inversement, si la récompense promise n'était pas obtenue, les neurones dopaminergiques étaient totalement inhibés. En revanche, si les animaux anticipaient la récompense, grâce à un indice visuel par exemple, leurs neurones dopaminergiques restaient inactifs. Ce résultat démontra que la dopamine



**Fig. 2** Représentation schématique des boucles neuronales sous-tendant les mécanismes de prise de décision planifiée et automatique. Le système de prise de décision planifiée implique une boucle neuronale striato-pallido-thalamo-corticale, médio-ventrale (gris clair), régulée par les projections dopaminergiques issues de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Les projections dopaminergiques de la substance noire modulent une boucle striato-pallido-thalamo-corticale (gris foncé) située latéro-dorsalement à la précédente. Cette boucle sous-tend le système de décision planifié. Les résultats récents des neurosciences suggèrent que l'activation excessive de la boucle médio-ventrale renforcerait la connectivité entre les deux systèmes. Ce processus se traduirait sur le plan comportemental par une implication croissante du système de décision automatique, au détriment du système de prise de décision planifiée. N.Acc : Nucleus Accumbens

code la différence entre ce que l'on a prédit et ce que l'on reçoit. La récompense est systématiquement comparée avec ce que l'on attend, et la dopamine n'est libérée que lorsque la récompense est plus importante que prévue [16,19,20,23].

Imaginons maintenant que le singe doive appuyer sur un levier pour obtenir sa récompense. La première fois que l'animal fait un essai, il reçoit une récompense qu'il n'a pas anticipée ; la libération de dopamine fournit alors un signal renforçant qui indique la pertinence du comportement dans ce contexte précis. Le singe orientera par la suite sa décision grâce à la mémorisation d'une prédiction de la récompense et du contexte dans laquelle il peut l'obtenir. On parle alors de comportements motivés par le but. Lorsque le singe a appris qu'il devait appuyer sur le levier pour obtenir sa

récompense, les neurones dopaminergiques ont rempli leur rôle et ne s'activent plus.

### L'addiction : une physiopathologie unique, de multiples étiologies

Chez les patients « addicts », la valeur associée au comportement addictif est surévaluée, leur balance décisionnelle est alors perturbée en faveur du comportement addictif, ce qui les pousse à la compulsion. Néanmoins, l'observation clinique et la recherche en neurobiologie suggèrent que différents facteurs de vulnérabilité pourraient être responsables de défaillances du système de prise de décision. Autrement dit, si la physiopathologie de l'addiction est in fine la même, l'étiologie de la maladie peut s'avérer très différente. Cet aspect a été récemment discuté dans la communauté scientifique [17] et constitue le corps de cette dernière partie.

L'identité génétique d'un individu joue certainement un rôle important dans la prédisposition à l'addiction. La prévalence de l'addiction est comparable chez les jumeaux homozygotes (vrais jumeaux). En revanche, une telle similitude des risques n'est pas retrouvée chez les jumeaux hétérozygotes (faux jumeaux) [8]. Gènes et environnement, associés aux effets directs des substances addictives, influencent ainsi la progression d'une prise récréative à régulière, la transition ou non entre l'abus et l'addiction ainsi que le risque de rechute, après de longues périodes d'abstinence. Les résultats récents d'études en neurogénétique [11] suggèrent qu'il existe une multitude de facteurs de vulnérabilité différents susceptibles d'influencer les processus d'adaptation aux substances addictives à plusieurs niveaux. L'addiction implique une combinaison multiple de variation de gènes, rendant difficile l'identification de ces facteurs de vulnérabilité. Ainsi, si la recherche a fait des progrès considérables dans la description de la physiopathologie générale de la maladie, l'identification des bases moléculaires de la vulnérabilité individuelle reste un défi.

### Surévaluation de la récompense

Les substances addictives agissent comme les récompenses naturelles : elles ont un rôle renforçant sur le comportement. Cette assertion se constate facilement chez les rongeurs étudiés en laboratoire. Dans le cas de la cocaïne par exemple, les animaux développent, dès la première exposition, une nette préférence pour l'environnement associé à la substance ; on parle alors de « préférence de place conditionnée ». Néanmoins, si l'animal peut s'auto-administrer la substance, alors sa consommation, contrairement aux récompenses naturelles évoquées dans le

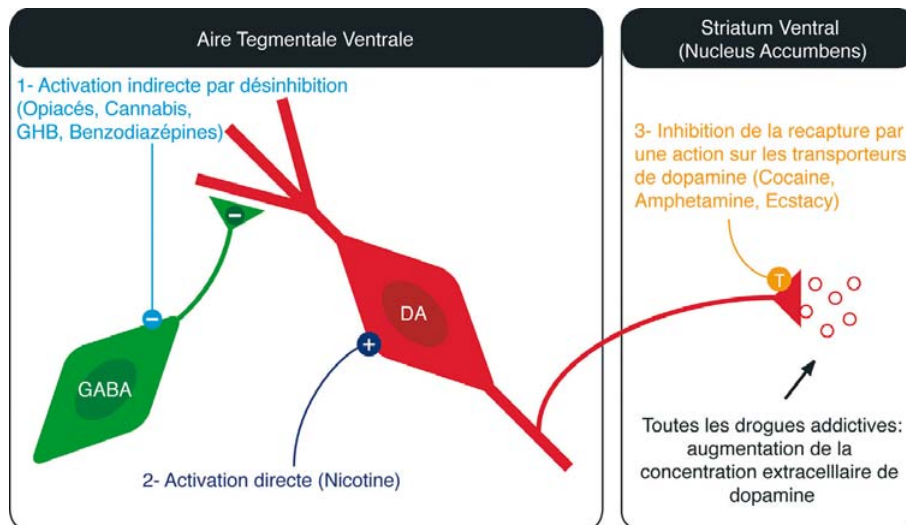
paragraphe précédent, évolue vers une attitude compulsive et exclusive [9]. Cette évolution, caractéristique de la prise de substances addictives, serait due à une propriété commune : toutes agissent sur le système de récompense mésolimbique en augmentant, de manière directe ou indirecte, la quantité de dopamine libérée dans le striatum ventral (*Nucleus accumbens*) [13] (Fig. 3). En conservant ce principe à l'esprit, on peut établir une différence entre une substance d'abus et une substance addictive. Le LSD, par exemple, un inhibiteur sélectif d'un récepteur à la sérotonine aux effets hallucinogènes ou bien encore les agonistes directs des récepteurs bêta-adrénérgiques, utilisés comme bronchodilatateurs, font fréquemment l'objet d'abus, mais ils ne sont pas addictifs. On a pu constater qu'ils ne déclenchent pas de libération de dopamine. Enfin, la similitude d'action in fine de toutes les substances addictives pourrait expliquer pourquoi de nombreux patients addicts présentent en fait une multi-addiction : nicotine et cannabis ou nicotine et alcool par exemple.

Contrairement aux récompenses naturelles, la dopamine libérée par les substances addictives ne signale pas un comportement pertinent pour l'individu. Malgré tout, le signal est puissant, la valeur associée à la récompense est surévaluée et pousse l'individu à prendre une décision mal adaptée ! Chez les individus « addicts », le comportement est totalement automatisé, et il n'est plus motivé par le but (obtenir la récompense), mais par les indices qui lui sont associés. Dans ces conditions, le patient enchaîne des associations stéréotypées de type stimulus-action, dans lesquelles il n'a plus accès aux conséquences de son comportement. Ainsi, un exemple intéressant a été relevé chez une patiente cocaïnomanie. Exposée à des photographies de paysages campagnards avec des bottes de foin, elle est détendue et son rythme cardiaque est calme. En revanche, lorsque les bottes de foin sont enveloppées de plastique blanc, elle s'agite et son rythme cardiaque s'emballé. L'alternance des deux types de photographies corrèle parfaitement avec la succession de rythmes cardiaques calmes et accélérés. Interrogée a posteriori, la patiente a pris conscience que les bottes de foin enrubannées lui rappelaient les billes de cocaïne. Ces indices visuels ont inconsciemment déclenché chez elle un *craving* intense, typique du système automatique de prise de décision [24] (Fig. 1).

### Signal d'apprentissage persistant et surentraînement

Un autre aspect du signal d'apprentissage dopaminergique est à prendre en compte : par définition, il s'arrête avec la fin de l'apprentissage. Les substances addictives diffèrent des récompenses naturelles qui motivent l'apprentissage et les décisions, puisque chaque exposition à la substance





**Fig. 3** Les drogues addictives augmentent la concentration de dopamine via trois mécanismes distincts. L'aire tegmentale ventrale comprend deux types principaux de neurones : les neurones dopaminergiques (en rouge), qui projettent vers le striatum ventral et libèrent de la dopamine (DA) et les neurones gabaergiques (en vert), qui inhibent les neurones dopaminergiques. Les substances addictives se répartissent en trois groupes. Un premier groupe cible les neurones gabaergiques : en inhibant le tonus inhibiteur, ces substances activent indirectement les neurones dopaminergiques. La nicotine active directement les neurones dopaminergiques. Enfin un troisième groupe, qui comporte avant tout les stimulants, agit au niveau des projections des neurones dopaminergiques dans le striatum, et inhibent les transporteurs (T), qui recaptent normalement la dopamine après la libération synaptique. GHB : Gamma-Hydroxy-Butyrate (drogue du violon). Modifié d'après Lüscher et Ungless, 2006

libère de la dopamine. Il est donc envisageable que la multiplication des expositions stimule des mécanismes d'apprentissage irrationnels puissants, qui s'emballent, conduisent à un surentraînement et à la compulsion [23].

Du point de vue moléculaire et cellulaire, l'exposition, même unique, aux substances addictives, entraîne d'importantes modifications. Certaines sont rapidement inversées, mais d'autres persistent bien après l'élimination de la substance. Avec les prises répétées, ces modifications à moyen et long termes se cumulent et peuvent persister des années, voire devenir irréversibles. Dans ce contexte de persistance, deux cibles sont particulièrement pertinentes : la synapse qui est à la base des réseaux neuronaux et l'expression des gènes.

La synapse correspond à la zone de contact entre deux neurones. L'arrivée du signal électrique dans la terminaison synaptique du neurone en amont déclenche la libération de molécules de neurotransmetteur, qui se fixent sur les récepteurs de la densité postsynaptique du neurone en aval. L'activation de ces récepteurs donne naissance à de petites dépolarisations membranaires, dont la sommation déclenche un nouveau potentiel d'action qui se propage dans les prolongements neuronaux. En jouant sur l'expression des récepteurs synaptiques ou sur la quantité de neurotransmetteurs libérée, les neurones peuvent ainsi renforcer (phénomène de potentialisation à long terme ou PLT) ou encore déprimer (dépression à long terme ou DLT) la transmission synaptique. Ce mécanisme d'adaptation ou de plasticité

synaptique est à la base de la formation et de la modification des réseaux neuronaux. Il constitue le corrélat cellulaire des mécanismes d'apprentissage. Récemment, il a été observé qu'une seule administration de cocaïne déclenchait une PLT au niveau des synapses glutamatergiques établies avec les neurones dopaminergiques de l'ATV. Cette potentialisation est due à l'augmentation massive de la concentration extracellulaire de dopamine déclenchée par la cocaïne [22]. Elle a également été mise en évidence avec de nombreuses autres substances, comme la nicotine, les benzodiazépines et la morphine ; en revanche, il faut souligner que les molécules non addictives comme la fluoxétine (un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine) n'induisent aucun changement [18].

Les variations d'expression des gènes jouent un rôle important dans le stockage mnésique. Dans le contexte de l'addiction, l'expression des facteurs de transcription (protéines régulant l'expression d'autres protéines) a été particulièrement étudiée, car ils jouent un rôle important dans l'expression des propriétés fondamentales des neurones, y compris des modifications à très long terme comme sa structure et ses échanges avec les autres neurones. Les protéines CREB (*cyclic AMP-responsive element binding protein*) ou DARP32 (*dopamine and cyclic AMP-regulated phospho-proteine*) [21], par exemple, constituent le point de convergence des voies de signalisation intracellulaires de nombreux neurotransmetteurs. L'activité de CREB tend à devenir plus importante et persistante dans l'ATV et le

striatum ventral avec la multiplication des expositions aux stimulants ou aux opiacés. La protéine deltaFos B représente un autre facteur de transcription régulé au niveau du striatum ventral par les substances addictives. Il pourrait jouer un rôle important dans la transition entre l'abus d'une substance et l'addiction. Ce facteur de transcription s'accumule et sa quantité augmente à chaque nouvelle exposition à une substance addictive. Par ailleurs, les souris ayant des taux élevés de deltaFos B ont un comportement présentant des similitudes importantes avec l'addiction chez l'Homme [9].

### Développement de comportements automatisés au détriment de la prise de décision planifiée

Chez le sujet sain, les transitions d'un mode de décision planifiée à un mode de décision automatique sont quasi permanentes. Une transition progressive, en faveur du mode automatique, pourrait également être à l'origine du développement de comportements compulsifs [7].

Plusieurs paradigmes servent à modéliser en laboratoire certains comportements caractéristiques de l'addiction chez l'homme. Le test de préférence de place conditionnée, dans lequel l'animal associe la substance à un environnement, est utilisé pour mesurer la recherche de substance ou le *craving*, souvent lié aux premières étapes de l'addiction. Après une période d'extinction, ce comportement peut être réinstallé par une nouvelle exposition à la substance ou même au contexte, d'autant plus facilement que le *craving* et la compulsion sont intenses. Ce dernier cas illustre des changements comportementaux plus tardifs dans les processus addictifs. Le phénomène de plasticité synaptique induit dans l'ATV persiste à peu près une semaine après une exposition à une substance addictive. Si cette plasticité est sélectivement bloquée grâce à une invalidation sélective (knock-out, KO) du gène codant pour les récepteurs glutamatergiques de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) dans les neurones dopaminergiques de l'ATV, la préférence de place conditionnée n'est jamais réinstallée après extinction [5,6]. En parallèle, d'autres études ont démontré que cinq jours d'exposition à une substance addictive déclenchaient des modifications synaptiques dans le striatum ventral (*Nucleus accumbens*), une structure cible de l'ATV [9]. L'ensemble de ces travaux suggèrent que les phénomènes précoces de plasticité synaptique, dans l'ATV, initieraient une cascade de changements moléculaires à la base d'un remodelage fonctionnel de certains réseaux. Récemment, certains chercheurs ont formulé l'hypothèse que l'activation soutenue et persistante de la ATV, associée à la libération excessive de dopamine vers le cortex orbitofrontal, l'hippocampe et le striatum ventral pourrait recruter progressivement les afférences dopaminergiques modulatrices de la SN, qui projettent plutôt vers le cortex infralimbique et le striatum dorsal. Ce recrutement sous-tendrait une implication croissante du système de décision

automatique aux dépens du système de décision planifiée. Par ailleurs, chez des rats entraînés à s'auto-injecter de la cocaïne, la déconnexion chirurgicale des striatum ventraux et dorsaux interrompt le développement des processus addictifs [2,12]. Ce travail a établi, pour la première fois, une corrélation forte entre l'évolution de l'apprentissage d'un mode conscient vers un mode automatique et la connexion qui s'établit entre les deux réseaux qui les sous-tendent. Le corrélat cellulaire de cette fusion des deux systèmes est un remodelage massif des réseaux (Fig. 2).

Seule une fraction des consommateurs de substances addictives développe des comportements compulsifs et exclusifs. Il est donc concevable qu'il existe un mécanisme de protection physiologique, qui limite les mécanismes de remodelage des réseaux qui sous-tendent l'évolution des processus addictifs. Une exposition aux substances addictives induit une plasticité des synapses excitatrices dans l'ATV. Par ailleurs, l'abrogation artificielle *in vivo* de cette plasticité chez des animaux KO pour les récepteurs NMDA limite la réinstallation de comportements de recherche de substances. Des travaux récents ont mis en évidence que cette plasticité, transitoire *in vivo*, pouvait être inversée en quelques minutes *in vitro*, grâce à l'activation de certains récepteurs métabotropiques au glutamate [3,14]. L'ensemble de ces résultats suggère que l'activation des récepteurs métabotropiques favoriserait le retour de la transmission synaptique à un état basal dans l'ATV et limiterait la propagation des processus moléculaires de l'addiction.

### Influence du stress sur les comportements addictifs

Le stress est communément associé à une prévalence accrue de l'addiction. Par ailleurs, il constitue un facteur aggravant les risques de rechute. Chez les rongeurs, il augmente les propriétés renforçantes des substances addictives. Sur le plan moléculaire, le stress se traduit par une activation de l'axe hypothalamopituitaire adrénérique. De nombreuses études soulignent la convergence de ces mécanismes avec ceux mis en jeu dans l'addiction. Ainsi, un stress aigu déclenche une plasticité synaptique dans l'ATV, similaire à celle obtenue après une exposition à une substance addictive [18].

La prise de substances addictives déclenche systématiquement des mécanismes de dépendance liés à des phénomènes homéostatiques de compensation ; or le stress est un acteur clé, qui influe directement sur le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Il pourrait donc être un facteur important de vulnérabilité, notamment dans la sévérité et la persistance des états de dépendance [10].

### Impulsivité et addiction

La prise répétée de décisions non planifiées en dépit des conséquences ultérieures est une caractéristique de l'addiction,

mais cette désinhibition comportementale existe dans une moindre mesure chez le sujet sain et correspond à l'impulsivité. Ce trait comportemental pourrait constituer un facteur prédictif d'un risque plus élevé d'addiction. Chez l'Homme, comme chez le rongeur, les circuits neuronaux qui sous-tendent l'impulsivité mettent en jeu le cortex préfrontal, le striatum ventral ainsi que les structures limbiques. Un certain nombre d'études ont mis en évidence une corrélation entre l'augmentation de la concentration de dopamine observée dans le striatum ventral lors de la prise de substances addictives et de l'augmentation de l'impulsivité. Par ailleurs, certains polymorphismes génétiques des récepteurs ou des transporteurs à la dopamine sont associés à une impulsivité et à un risque plus élevé de développer un comportement addictif [11].

## Conclusion

Alcoolisme, tabagisme, cocaïnomanie, mais aussi jeu pathologique, ces pathologies regroupées sous le terme générique d'addiction s'expriment par une perte du libre arbitre des patients en faveur de comportements compulsifs, reproduits en dépit des conséquences négatives sur leur vie [15]. Les travaux récents des neurosciences permettent, désormais, d'affirmer qu'au-delà d'une symptomatologie commune, la pathophysiologie est comparable quelle que soit la substance ou le comportement à l'origine de l'expression de la maladie. Ces résultats permettent d'identifier l'addiction comme une pathologie du choix et de l'apprentissage, dans laquelle les patients apprennent en excès à reproduire, sans cesse, des choix mal adaptés et/ou biaisés. Ils mettent notamment en exergue l'existence de processus adaptatifs pathologiques de l'innervation dopaminergique, classiquement impliquée dans les mécanismes d'apprentissage et de prise de décision. Ces processus adaptatifs se développent dans les structures cibles des noyaux dopaminergiques avec la multiplication des expositions aux substances ou des comportements addictifs.

Sur le plan clinique, cette avancée des connaissances permet d'envisager l'addiction de façon plus systématique et plaide en faveur d'un décloisonnement des stratégies thérapeutiques apportées aux patients. Sur le plan pharmacologique, elle fournit des cibles thérapeutiques importantes et de nombreuses équipes de recherches se penchent actuellement sur la possibilité d'enrayer ou d'inverser les mécanismes adaptatifs mis en jeu par les substances addictives.

Parallèlement à la démonstration de la similarité des processus addictifs, les neurosciences ont identifié une multiplicité des causes de l'addiction. En effet, la maladie ne se développe que chez une fraction des consommateurs de substances addictives, cette observation, récemment étayée par des analyses génétiques effectuées sur des fratries, est à la base du concept de vulnérabilité individuelle et de

prédisposition génétique. Tant au niveau cognitif que cellulaire et moléculaire, la compréhension des mécanismes d'apprentissage et de prise de décision a rapidement progressé au cours de cette dernière décennie. Associée au développement de l'analyse génétique, elle a permis d'identifier un certain nombre de facteurs de vulnérabilité à l'origine de défaillances du système de décision. Comment un individu vulnérable perd-il le contrôle ? Plusieurs axes de réponses sont envisageables et différents chez chaque patient.

La vulnérabilité individuelle constitue à notre sens le point clé de l'addiction et doit de fait être envisagée dans la prise en charge des patients. Si la maladie reste aujourd'hui incurable, plusieurs stratégies pharmacologiques sont à la disposition des cliniciens (Encadré). Ces thérapeutiques sont néanmoins empiriques et efficaces chez certains individus. Identifier les vulnérabilités individuelles pourrait permettre de prévenir les risques addictifs mais surtout de proposer des thérapies pharmacologiques ou comportementales adaptées à chacun.

Sur le plan fondamental, l'addiction représente un modèle d'apprentissage fascinant, car extrêmement efficace. Elle met en jeu des modifications en cascades des synapses au sein des structures cibles de l'innervation dopaminergique sous-tendant une modification fonctionnelle massive des réseaux. Les mêmes mécanismes sont mis en jeu lors de l'apprentissage. D'un point de vue cellulaire, l'addiction est donc envisagée comme une maladie synaptique. Ce concept de « synaptopathie » s'applique à plusieurs maladies du cerveau comme la dépression, la schizophrénie, l'autisme ou la maladie d'Alzheimer. L'identification de stratégies et d'outils moléculaires, visant à manipuler spécifiquement la transmission synaptique au sein de certains groupes neuronaux, représente donc le défi de ces prochaines années en neurosciences.

### Quelles sont les pharmacothérapies proposées actuellement aux patients ?

Plusieurs publications récentes suggèrent que le baclofène, un agoniste des récepteurs inhibiteurs ( $GABA_B$ ), pourrait contrôler l'alcoolisme [1,2,5]. Ce médicament est normalement prescrit pour diminuer les spasmes musculaires et la douleur associée.

Les substances addictives activent toutes le système dopaminergique mésolimbique de façon excessive. Cette suractivation serait responsable du *craving* et, à plus long terme, de la compulsion. En se fixant sur les récepteurs inhibiteurs présents sur les cellules dopaminergiques, le baclofène inhibe l'activité des neurones et diminue la libération de dopamine dans le striatum ventral, contrecarrant l'effet de la substance [3]. Des études précliniques ont, d'ores et déjà, souligné son efficacité sur les

comportements compulsifs et le *craving* de patients alcooliques mais aussi cocaïnomanes [4]. Par ailleurs, les tests réalisés en laboratoire sur des rongeurs montrent que le baclofène atténue également l'autoadministration d'héroïne et de cocaïne [7]. Ces résultats suscitent un espoir important pour les patients, et il devient, dorénavant, urgent de mener une étude clinique de grande ampleur afin d'estimer l'efficacité réelle de ce médicament sur l'addiction et d'envisager une autorisation de mise sur le marché (AMM). D'autres traitements ciblent d'autres types de récepteurs, avec le même but : inhiber le système mésolimbique [6]. Les molécules, comme l'acamprosate et le topiramate, bloqueraient les récepteurs excitateurs. La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques, et, par ce biais, empêche l'activation des cellules dopaminergiques chez le fumeur. Le rimonabant agit sur les récepteurs cannabinoïdes, il fut originellement développé comme traitement contre l'obésité.

De façon générale, le manque de spécificité des traitements proposés qui agissent sur l'ensemble du système nerveux est responsable de nombreux effets secondaires qui peuvent se révéler extrêmement dangereux. Le baclofène, administré à hautes doses dans le traitement de l'addiction, entraîne des effets secondaires, comme une somnolence exagérée, des vertiges, une faiblesse musculaire et une confusion mentale. Par ailleurs, l'arrêt du traitement entraîne une rechute immédiate, ce qui laisse penser que l'addiction n'est pas guérie mais contrôlée et implique donc un traitement sur le très long terme. La varenicline et le rimonabant ont fait récemment l'objet d'alertes de la part de l'Agence européenne du médicament et de la FDA (Food and Drug Administration) quant au risque de suicides survenant lors des traitements. Le rimonabant a été retiré du marché et les études cliniques arrêtées en juillet 2008.

1. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al (2007) Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double blind controlled study. *Lancet* 370:1915–1922
2. Ameisen O (2008) Le dernier verre. Éditions Denoël, p. 288
3. Cruz HG, Ivanova T, Lunn ML et al (2004) Bi-directional effects of GABA<sub>B</sub> receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nat Neurosci* 7:153–159
4. Filip M, Frankowska M, Przegalinski E (2007) Effects of GABA<sub>B</sub> receptor antagonist, agonists and allosteric positive modulator on the cocaine-induced self-administration and drug discrimination. *Eur J Pharmacol* 574:148–157
5. Gache P, Hadengue A (2008) Baclofen improves abstinence in alcoholic cirrhosis: still better to come? *J Hepatol* 49:1083–1085
6. O'Brien CP (2008) Review. Evidence-based treatments of addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 12:3277–3286
7. Spano MS, Fattore L, Fratta W, Fadda P (2007) The GABA<sub>B</sub> receptor agonist baclofen prevents heroin-induced reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Neuropharmacology* 52:1555–1556

## Références

1. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J (2005) Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 12 (Suppl 1):1–27
2. Belin D, Everitt BJ (2008) Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron* 57:432–441
3. Bellone C, Lüscher C (2006) Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression. *Nat Neurosci* 9:636–641
4. Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28:309–369
5. Carr DB, Kalivas PW (2008) Confused about NMDA and addiction? Targeted knockouts provide answers and new questions. *Neuron* 59:353–355
6. Engblom D, Bilbao A, Sanchez-Segura C, et al (2008) Glutamate receptors on dopamine neurons control the persistence of cocaine seeking. *Neuron* 59:497–508
7. Everitt BJ, Belin D, Economidou D, et al (2008) Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3125–3135
8. Goldman D, Oroszi G, Ducci F (2005) The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 6:521–532
9. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ (2006) Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 29:565–598
10. Koob GF (2008) A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 59:11–34
11. Kreek M, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS (2005) Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 8:1450–1457
12. Lüscher C, Bellone C (2008) Cocaine-evoked synaptic plasticity: a key to addiction? *Nat Neurosci* 11:737–738
13. Lüscher C, Ungless MA (2006) The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS Med* 3:e437
14. Mameli M, Balland B, Luján R, Lüscher C (2007) Rapid synthesis and synaptic insertion of GluR2 for mGluR-LTD in the ventral tegmental area. *Science* 317:530–533
15. Genève/Brasilia OMS (2004) Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. ISBN: 92 4 259124 6
16. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, et al (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 442:1042–1045
17. Redish AD, Jensen S, Johnson A (2008) A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *Behav Brain Sci* 31:415–437 (Discussion 437–487)
18. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC (2003) Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 37:577–582
19. Schultz W (1998) Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80:1–27
20. Schultz W, Dickinson A (2000) Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 23:473–500
21. Stipanovich A, Valjent E, Matamales M, et al (2008) A phosphatase cascade by which rewarding stimuli control nucleosomal response. *Nature* 453:879–884
22. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A (2001) Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* 411:583–587
23. Waelti P, Dickinson A, Schultz W (2001) Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 412:43–48
24. Zullino DLC (2008) Addiction : le côté obscur de l'apprentissage. Conférence Jeantet : Genève