

L'addiction soignée par des électrodes

> **Neurosciences** Un traitement à base de petites décharges électriques dans le cerveau de souris supprime les signes d'addiction

> Des essais cliniques chez l'homme sont envisagés



BERNADETT SZABO/REUTERS

La stimulation cérébrale profonde, habituellement utilisée pour soigner la maladie de Parkinson, pourrait un jour être administrée à des patients souffrant d'addiction. ARCHIVES

Aurélié Coulon

La stimulation électrique cérébrale profonde via l'implantation d'électrodes dans le cerveau est pratiquée depuis plus de vingt ans dans le traitement de la maladie de Parkinson. Pourrait-on adapter cette technique pour soigner une addiction sévère? C'est la question posée par le neuroscientifique Christian Lüscher et son équipe à l'Université de Genève. Les chercheurs ont réussi, chez la souris, à faire disparaître les symptômes d'addiction à la cocaïne en stimulant électriquement une zone du cerveau en combinaison avec une substance pharmacologique. Leurs travaux sont publiés ce vendredi dans la revue *Science*.

«L'addiction est un comportement compulsif en dépit des conséquences négatives, explique Christian Lüscher. Elle se distingue de la dépendance qui est la manifestation de symptômes de sevrage à l'arrêt brusque de la consommation d'une substance.» Les mécanismes cérébraux de l'addiction diffèrent de ceux de la dépendance. Depuis plusieurs années, l'équipe genevoise a publié de nombreuses études qui décrivent les effets de la cocaïne sur le cer-

veau de souris. «La consommation de cocaïne remodèle les connexions entre neurones, poursuit le chercheur. Elle renforce certaines voies de transmission de signaux entre des neurones du cortex – partie superficielle du cerveau – et d'autres plus profonds, regroupés en une structure appelée noyau acubens.»

«Les effets bénéfiques de ce nouveau protocole de stimulation électrique sont durables»

On appelle plasticité cette capacité des neurones à changer leurs réseaux de communication, un processus clé dans l'apprentissage. Dans l'addiction à la cocaïne, la drogue détourne ce processus qui s'emballe et affecte le comportement des souris. Leur locomotion en particulier est modifiée: les rongeurs sont agités et courent plus que les souris contrôles. Un comportement adaptatif que les scientifiques appellent «sensibilisation locomotrice».

Or, en 2011, Christian Lüscher et

ses collègues ont réussi à faire disparaître la sensibilisation locomotrice des souris induite par la cocaïne, grâce à une technique très fine, l'optogénétique. Celle-ci consiste dans un premier temps à modifier génétiquement des neurones afin de les rendre sensibles à la lumière. Puis à les stimuler avec le faisceau lumineux d'une diode implantée dans le cerveau des rongeurs. Ils ont observé que l'activation ciblée des neurones du cortex au niveau de leur zone de contact avec les neurones du noyau acubens – une zone appelée synapse – rétablit une locomotion normale chez les souris «accro». La stimulation par la lumière a déclenché des signaux électriques de basse fréquence (10 à 15 pulsations par seconde) dans les neurones du cortex qui ont modifié la surface des neurones du noyau acubens au niveau des synapses et rendu le comportement des animaux normal.

«L'optogénétique nous a permis d'établir un lien de causalité entre les modifications de ces synapses et le comportement des souris, précise Christian Lüscher. Cette stratégie a renversé les effets de l'addiction à la cocaïne. Mais elle est très compliquée à transposer chez l'homme, à cause des mani-

pulations génétiques des neurones. D'où l'idée d'essayer de reproduire cette réversion avec la technique de stimulation électrique profonde.» Cette méthode, mise au point il y a 25 ans dans le traitement de la maladie de Parkinson, consiste à implanter dans le cerveau des micro-électrodes

«Il faut inciter la communauté médicale à lancer une étude à large échelle chez l'homme»

qui produisent des pulsations électriques. Chez les patients parkinsoniens, la fréquence des stimuli est élevée – une centaine de décharges par seconde. Christian Lüscher et ses collègues ont eu l'idée d'implanter des électrodes dans le cerveau de la souris au niveau des synapses du noyau acubens et d'observer l'effet des décharges électriques sur la sensibilisation locomotrice. Une fréquence de 130 pulsations par seconde (130 hertz) n'a pas rétabli une locomotion normale chez les souris «accro». Plus surprenant, une fréquence plus

basse (12 hertz) proche de celle de l'optogénétique, n'a eu aucun effet non plus. Les chercheurs ont par la suite découvert que la stimulation électrique provoque la libération de dopamine dans cette région du cerveau, ce qui annule l'effet des décharges. En ajoutant un composé chimique qui bloque l'effet de la dopamine, ils ont enfin pu normaliser la communication entre les neurones.

«Les travaux de l'équipe de Christian Lüscher sont très intéressants, car non seulement ils proposent une méthode pour réduire certains symptômes de l'addiction chez la souris, mais surtout ils décrivent très précisément les mécanismes cellulaires qui sous-tendent ces résultats», commente Eric Burguière, neuroscientifique à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

La transposition de ces résultats chez l'homme est-elle envisagée? «Il faut inciter la communauté médicale à lancer une étude à large échelle chez l'homme, avec très probablement une étape intermédiaire d'essais chez le primate», répond Christian Lüscher qui ajoute qu'au préalable, un cadre éthique clair devra être mis en place. «L'avantage d'adapter la stimulation cérébrale profonde pour l'addiction est que son utilisation est déjà encadrée depuis longtemps pour d'autres maladies», continue-t-il. «De plus, les effets bénéfiques de ce nouveau protocole de stimulation électrique sur l'addiction chez la souris sont durables, ajoute Eric Burguière. Ce qui présenterait un avantage évident chez l'homme, car des stimulations moins fréquentes augmenteraient l'autonomie des batteries des implants, voire même un traitement unique qui ne nécessiterait pas une implantation durable d'électrodes.»

D'autres maladies psychiatriques sont aussi dans la ligne de mire de la stimulation électrique profonde. Comme la dépression ou le trouble obsessionnel compulsif (TOC). Luc Mallet, psychiatre et directeur de recherche à l'ICM, qui a été un des premiers à diriger des études pour le traitement du TOC par stimulation cérébrale profonde a, d'ailleurs, récemment rejoint les Hôpitaux universitaires de Genève.