

Le nalméfène, la nouvelle pilule miracle dans le traitement de l'addiction à l'alcool ?

Mickaël Naassila

Equipe Région INSERM 24 (ERI 24), Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP), Université de Picardie Jules Verne, Faculté de Pharmacie, 1 rue des Louvels, 80000 Amiens, France, Tél: +33 3 22 82 77 58, Fax: +33 3 22 82 76 72. mickael.naassila@u-picardie.fr

Après le baclofène (un agoniste de récepteurs GABA_B), c'est maintenant au tour du nalméfène (un antagoniste des récepteurs des opioïdes) d'être présenté comme la nouvelle pilule miracle dans le traitement de l'alcoolodépendance. Les résultats d'un essai clinique pilote chez des patients alcoolodépendants avaient déjà démontré en 1994 que le nalméfène réduisait la consommation d'alcool et la rechute. Les opioïdes endogènes sont des modulateurs de l'activité des neurones qui font partie du circuit cérébral de la récompense, lui-même fortement impliqué dans les effets renforçants des drogues et dans l'addiction. L'alcool active ce circuit cérébral de la récompense, en partie, en agissant sur ces neurones opioïdiques, ce qui laisse entrevoir pourquoi un des traitements préconisés actuellement est un antagoniste des récepteurs des opioïdes : la naltrexone. Pourquoi les antagonistes des récepteurs des opioïdes sont une piste thérapeutique intéressante dans l'addiction à l'alcool ?

Les opioïdes endogènes sont des petites molécules produites naturellement par le corps qui ont des effets similaires à ceux des opiacés (drogues), tels que la morphine et l'héroïne. Il existe trois classes majeures de peptides opioïdes endogènes : les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. Chacun de ces types de peptide est formé à partir d'une molécule précurseur plus grosse qui, en fonction des enzymes présentes dans une cellule particulière, est scindée en petites molécules opioïdes qui sont ensuite libérées par les cellules.

La bêta-endorphine est produite à partir d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC), qui est synthétisée dans l'hypophyse, le noyau arqué de l'hypothalamus et le noyau du tractus solitaire. Les neurones du noyau arqué projettent leurs fibres contenant l'endorphine aux autres noyaux de l'hypothalamus ainsi qu'au septum, au noyau accumbens, à la substance grise péri-aqueducule, à l'amygdale et à l'hippocampe (voir figure 1). La Met- et la Leu-enképhaline sont produites des précurseurs proenképhaline A et B et de la prodynorphine. Les neurones qui synthétisent la proenképhaline sont ubiquistes dans le système nerveux. La dynorphine quant-à elle est fabriquée à partir de la prodynorphine. Les cellules contenant la dynorphine sont trouvées dans l'hypothalamus, le cortex, l'amygdale et d'autres régions cérébrales.

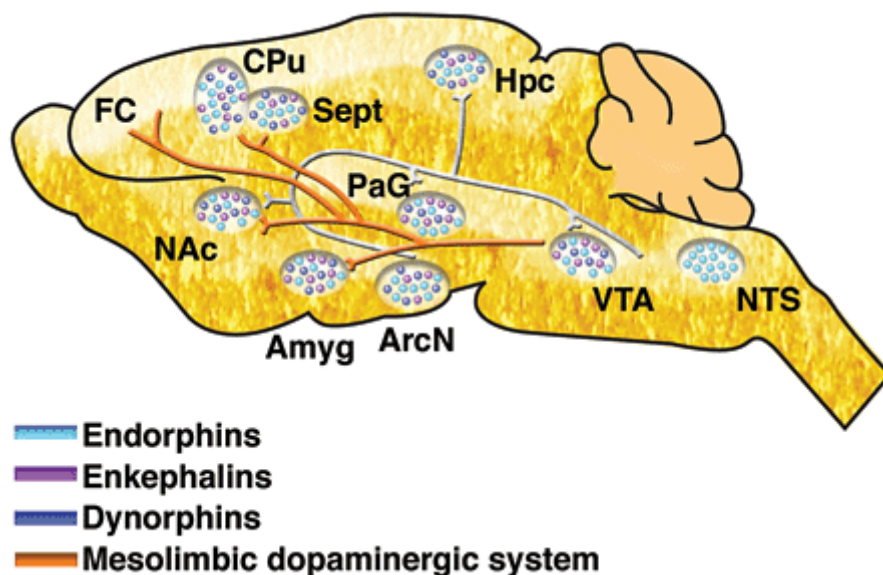


Figure 1 : coupe sagittale du cerveau de rat montrant la distribution des neurones produisant les peptides opioïdes. Les peptides opioïdes – les endorphines (bleu clair) les enképhalines (violet) et les dynorphines (bleu)- et la dopamine (rouge), un neurotransmetteur, sont impliqués dans les processus de récompense et de renforcement. Les neurones à endorphine sont localisés principalement dans le noyau arqué (ArcN) de l'hypothalamus et le noyau du tractus solitaire (NTS) ; ils se projettent et libèrent l'endorphine dans plusieurs aires cérébrales (violet). Les neurones de plusieurs régions produisent les enképhalines et les dynorphines, qui sont libérées soit dans la même région ou des régions distantes relayées par des réseaux de neurones. Le système dopaminergique mesolimbique (lignes oranges) est sous l'influence de l'action des opioïdes endogènes et contient les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui projettent et libèrent de la dopamine dans plusieurs régions cérébrales. Amyg = amygdale; CPu = caudate putamen; FC = cortex frontal; Hpc = hippocampe; NAc = noyau accumbens; PaG = substance grise péri-aqueducule; Sept = septum. [SOURCE: Gianoulakis, C. Alcohol-seeking behavior: The roles of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the endogenous opioid system. *Alcohol Health & Research World* 22(3):202–210, 1998. PMID: 15706797]

Pour exercer leurs effets les peptides opioïdes endogènes inter-agissent avec trois sous-types de récepteurs : le récepteur mu (de haute affinité pour la bêta-endorphine et faible affinité pour les enképhalines), le récepteur delta (de haute affinité pour les enképhalines et faible affinité pour les endorphines) et le récepteur kappa qui est plus sélectif pour les dynorphines.

Les opioïdes endogènes qui se fixent sur les récepteurs mu et delta ont des propriétés renforçantes positives. Ainsi les animaux s'auto-administrent la bêta-endorphine, et les opioïdes ont un pouvoir toxicomanogène très puissant, similaire à celui des opiacés de synthèse comme la morphine. Ces données suggèrent que des modifications du système de bêta-endorphine endogène pourraient jouer un rôle crucial dans l'addiction à l'alcool et aux autres drogues. Il semble aussi que l'activation de ce système opioïdérique amplifie le pouvoir renforçant de l'alcool et maintiendrait donc la consommation d'alcool une fois qu'elle a été initiée.

Effets de l'alcool sur le système opioïde

L'alcool augmente la libération de bêta-endorphine dans plusieurs régions cérébrales dont l'hypophyse et l'hypothalamus ainsi que dans le système cérébral de la récompense comprenant le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale. Les preuves les plus convaincantes sur le rôle du système opioïde dans la consommation d'alcool et l'alcoolodépendance ne proviennent pas des analyses directes des effets de l'alcool sur les opioïdes endogènes ou leurs récepteurs, mais plutôt des études comportementales et neurochimiques qui ont montré un effet des antagonistes des récepteurs des opioïdes, tels que la naloxone et la naltrexone.

L'exposition aiguë à l'alcool augmente la libération de dopamine par les neurones de l'aire tegmentale ventrale dans le noyau accumbens. Cette libération de dopamine est associée à une sensation de plaisir et aux effets positifs et renforçants de l'alcool. Cette libération de dopamine procure des effets positifs qui motivent à re-consommer à nouveau de l'alcool. Parmi les mécanismes impliqués dans l'induction de cette libération de dopamine par l'alcool, le système opioïdérique semble jouer un rôle important. Par exemple, lorsque des souris reçoivent un antagoniste des récepteurs mu des opioïdes, la libération de dopamine induite par l'alcool dans le noyau accumbens est réduite. Les mêmes résultats ont été obtenus chez des souris génétiquement modifiées dont l'expression du gène codant le récepteur mu des opioïdes a été invalidée et qui n'expriment donc plus de récepteurs mu fonctionnels.

La libération de dopamine induite par l'alcool fait intervenir plusieurs mécanismes. D'une part l'alcool augmenterait directement la fréquence de décharge des neurones dopaminergiques par un mécanisme encore inconnu et provoquerait ainsi la libération de dopamine. Ensuite, l'alcool agit négativement sur les neurones gabaergiques qui libèrent du GABA (neurotransmetteur inhibiteur) et qui inhibent eux-mêmes l'activité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. L'alcool lève ainsi une inhibition exercée par ces neurones gabaergiques sur la libération de dopamine (voir figure 2). D'autre part, les neurones opioïdériques contrôlent également l'activité de ces neurones gabaergiques. Ils libèrent des opioïdes qui en se fixant sur les récepteurs mu ont un effet inhibiteur sur l'activité de ces neurones gabaergiques. Cette inhibition de l'effet inhibiteur des neurones gabaergiques sur les neurones dopaminergiques correspond comme évoqué plus haut à une levée d'inhibition qui induit donc une libération accrue de dopamine. L'alcool augmente donc la libération de bêta-endorphine qui en se fixant sur les récepteurs mu inhibe l'activité des neurones inhibiteurs gabaergiques et entraîne ainsi une libération de dopamine.

Rôle du système opioïde et effets des antagonistes opioïdériques pendant le sevrage à l'alcool

Chez un patient alcoolodépendant qui a consommé de l'alcool de manière chronique, durant les premières heures qui suivent le sevrage (arrêt de la consommation) survient une diminution de la libération de dopamine dans le noyau accumbens qui est contrecarrée en buvant à nouveau de l'alcool. Cette diminution de la libération de dopamine dans le centre de la récompense résulterait d'un nombre réduit de neurones dopaminergiques spontanément actifs dans l'aire tegmentale ventrale. De manière très intéressante des études chez l'animal ont aussi montré que les neurones dopaminergiques étaient aussi plus sensibles aux effets de l'alcool qui serait donc plus efficace à faire remonter le taux de dopamine extracellulaire. Cette augmentation de la sensibilité aux effets de l'alcool pourrait provenir d'une moindre efficacité des neurones gabaergiques à inhiber les neurones dopaminergiques.

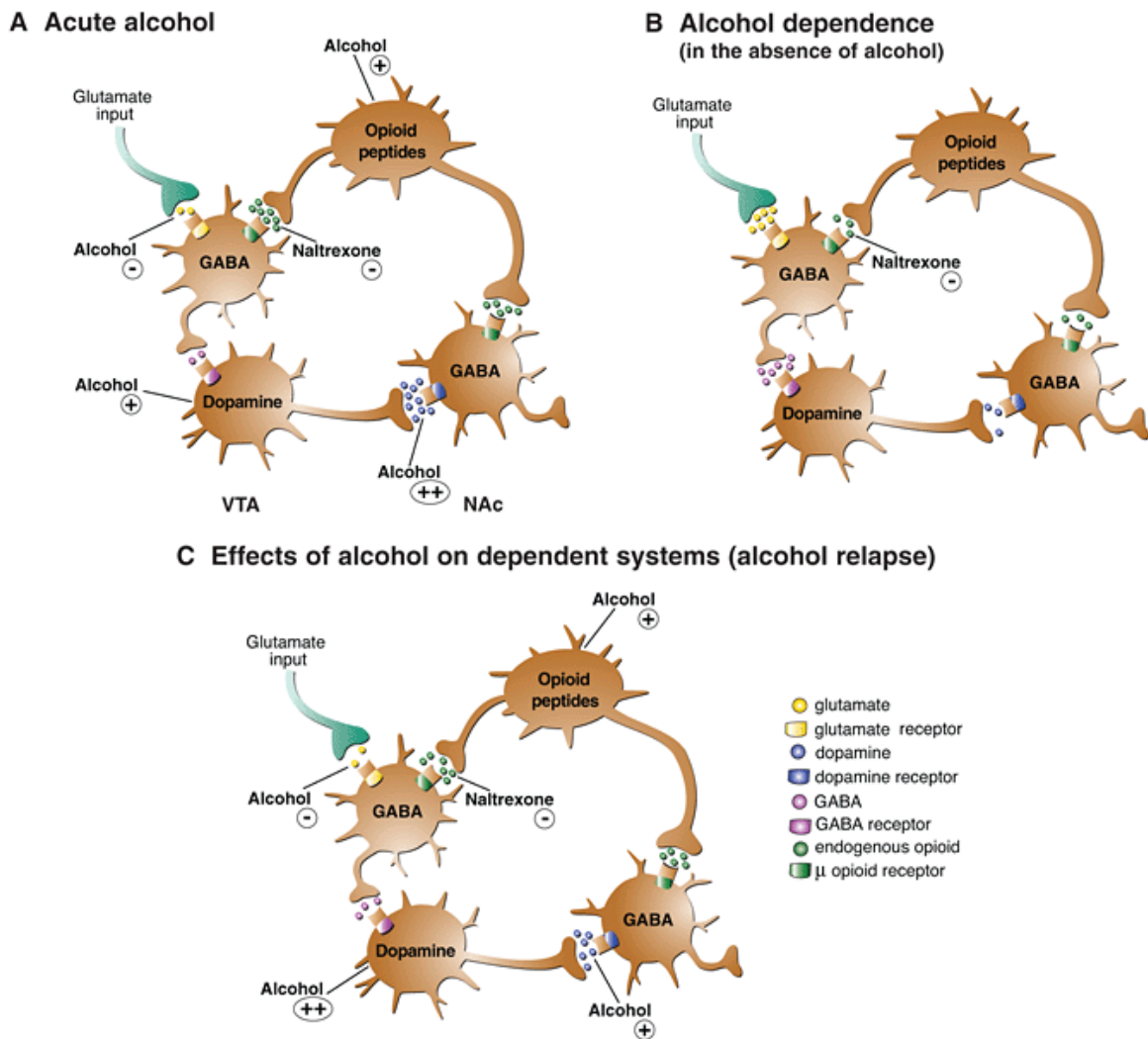


Figure 2 : Effets de l'alcool sur les opioïdes endogènes et le système dopaminergique mesolimbique. La libération de dopamine par les neurones de l'aire tegmentale ventrale (VTA) est contrôlée par la libération de GABA par les neurones gabaergiques. Quand ces neurones sont activés par exemple par la stimulation des neurones glutamatergiques (libérant le glutamate qui est un neurotransmetteur excitateur), ils inhibent l'activité des neurones dopaminergiques et s'opposent donc à la libération de dopamine. Par contre, les opioïdes endogènes se fixent sur leurs récepteurs μ et inhibent les neurones gabaergiques, induisant ainsi indirectement une libération de dopamine. A) l'exposition aiguë à l'alcool induit la libération de bêta-endorphine qui active les récepteurs μ et inhibe ainsi les neurones gabaergiques, ce qui entraîne une désinhibition des neurones dopaminergiques et une libération de dopamine dans le noyau accumbens (NAc). B) pendant le sevrage alcoolique, après une exposition chronique qui a induit une alcoolodépendance, l'activation des neurones gabaergiques par le glutamate est augmentée ce qui entraîne une diminution de la libération de dopamine. De plus l'activité des neurones de la VTA est réduite. C) lors d'une ré-exposition à l'alcool, les neurones dopaminergiques sont plus sensibles aux effets directs de l'alcool. De plus l'alcool inhibe la transmission glutamatergique et active la libération de bêta-endorphine, ce qui se traduit stimule à nouveau la libération de dopamine chez le sujet alcoolodépendant abstinent qui a rechuté.

Les antagonistes des récepteurs mu des opioïdes s'opposent aux effets aigus de l'alcool sur la libération de dopamine qui est induite par la libération de bêta-endorphine. Ces antagonistes sont donc capables de bloquer les effets de l'alcool pendant le sevrage alcoolique et par la même diminuer la consommation d'alcool pendant le sevrage et prévenir les rechutes. Des études ont montré que la libération de dopamine est modifiée à très long terme pendant une abstinence prolongée. Chez l'Homme, la libération de dopamine semble très fortement diminuée chez les patients alcoolodépendants sevrés. Cette diminution durable de la libération de dopamine combinée à une plus grande sensibilité aux effets de l'alcool sur la libération de dopamine représente la base neurobiologique la plus solide sous-tendant la rechute à consommer de l'alcool après une période d'abstinence. Cependant, comme décrit plus haut, ces changements sont sensibles au blocage par les antagonistes des récepteurs des opioïdes. En effet, les antagonistes des récepteurs mu bloquent la rechute qui est induite soit par une ré-exposition à l'alcool ou à un signal qui a été associé (apparié) à la consommation d'alcool. Il faut noter que les sujets alcoolodépendants ne développent pas tous avec la même force ce phénomène de sensibilisation aux effets de l'alcool sur la libération de dopamine ce qui explique sûrement pourquoi la naltrexone n'est pas très efficace dans la réduction de la consommation excessive d'alcool chez les alcoolodépendants.

Qu'en est-il de l'effet du nalméfène ?

Bien que la naltrexone, traitement actuel préconisé dans l'alcoolodépendance, soit considérée comme un antagoniste non sélectif des récepteurs aux opioïdes, elle présente à faible dose une plus haute affinité pour le récepteur mu comparativement aux autres sous-types de récepteurs (delta et kappa). Le nalméfène quant-à lui est aussi classifié comme un antagoniste non sélectif des récepteurs aux opioïdes et présente la même affinité que la naltrexone pour les récepteurs mu, mais contrairement à la naltrexone, le nalméfène a une plus forte affinité pour les récepteur kappa chez l'Homme (deux fois plus puissant que la naltrexone). Le nalméfène, même à faibles doses, peut donc être considéré comme un 'vrai' antagoniste non sélectif des récepteurs des opioïdes (mu, delta et kappa).

Les résultats d'une étude très récente réalisée chez des rats rendus alcoolodépendants après une exposition chronique et intermittente à des vapeurs d'alcool ont démontré que le nalméfène est plus efficace que la naltrexone à réduire la consommation excessive d'alcool. Ces résultats confirment l'hypothèse que d'autres sous-types de récepteurs que le mu semblent impliqués dans l'alcoolodépendance. Les auteurs de cette même étude ont aussi montré qu'un antagoniste sélectif des récepteurs kappa est efficace dans la réduction de la consommation excessive d'alcool des rats dépendants alors qu'il n'a pas d'effet chez les rats non-dépendants.

Les hypothèses actuelles consistent en un rôle distinct voire opposé des différents récepteurs aux opioïdes. Ainsi, le récepteur mu serait plus particulièrement impliqué dans les processus hédoniques positifs alors le récepteur kappa participerait plutôt aux processus liés à un état négatif du sevrage (stress et anhédonie/dysphorie). Un médicament, comme le nalméfène, ciblant en même temps les différents processus qui participent à la rechute apparaît donc comme une piste prometteuse et il reste maintenant à réaliser des études cliniques pour bien démontrer l'efficacité de 'cette pilule miracle' dont l'efficacité clinique avait déjà été pressentie depuis plus de quinze ans.

Une étude serait actuellement réalisée en France et qui s'intéresserait plus particulièrement à des patients qui ne présentent pas une alcoolodépendance sévère. Le nalméfène pourrait alors être pris pour limiter les rechutes à consommer des quantités très élevées d'alcool et pourrait ainsi aider à garder un certain contrôle sur sa consommation. Même si chez l'animal la prise de nalméfène juste avant la situation de rechute est efficace à réduire la consommation d'alcool, ce type de résultat sera sûrement très difficile obtenir dans une étude clinique où le contexte et les particularités du patient jouent un rôle majeur dans la vulnérabilité à la rechute.