

Une consommation modérée d'alcool procure une sensation de plaisir, car de la dopamine est libérée dans le cerveau. Toutefois, en cas de consommation chronique, le sujet ne boit plus pour les effets positifs qu'il ressentait au début, mais pour masquer les effets négatifs qu'il éprouve quand il s'arrête. Les mécanismes de la dépendance sont en partie élucidés.

Du plaisir à la dépendance

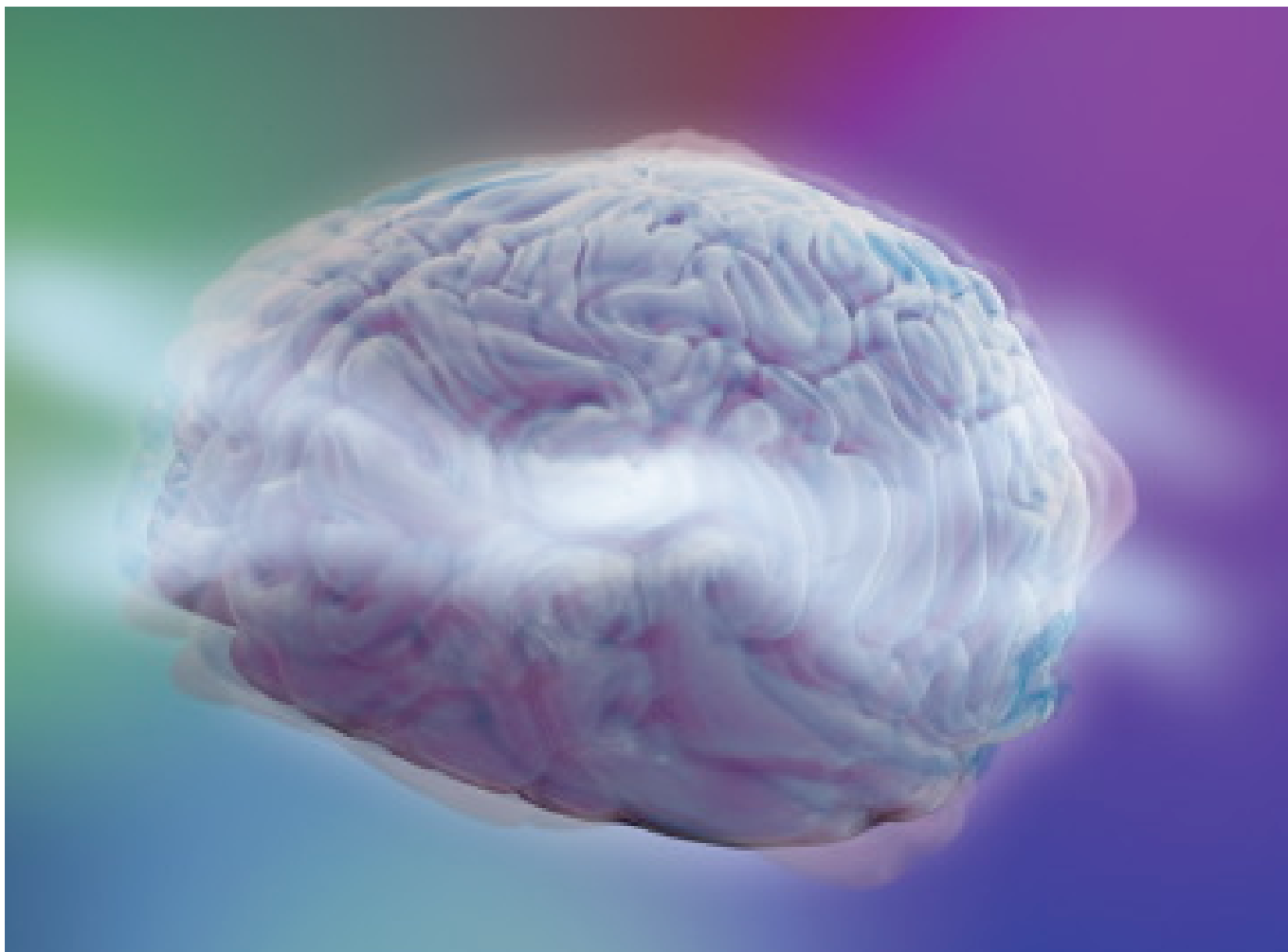
Mickaël NAASSILA

L'alcool est une drogue, responsable d'environ 45 000 morts par an en France. Il a des effets délétères sur le cerveau et l'organisme entier. L'exposition prénatale à l'alcool est la première cause de retard mental que l'on pourrait éviter, et une étude publiée en 2008 a montré que plus d'une Française enceinte sur deux continue à boire pendant sa grossesse. Le binge drinking – cette nouvelle pratique consistant à atteindre l'ivresse le plus rapidement possible – a des conséquences catastrophiques sur la santé des adolescents et augmente les risques qu'ils deviennent ensuite dépendants à l'alcool. Pourtant, dans le même temps, l'alcool est lié aux fêtes, favorise les interactions sociales, et – paradoxe français oblige – une consommation modérée aurait des effets bénéfiques sur la santé. Cette substance à deux visages révèle progressivement ses multiples modes d'action même si une question fondamentale reste ouverte : pourquoi certains individus vulnérables passent-ils d'une consommation contrôlée d'alcool à la dépendance ?

Cette question est sans doute celle qui préoccupe le plus les neurobiologistes qui travaillent sur l'alcoolisme. Le passage à la dépendance résulterait en partie d'une réorganisation de certains circuits cérébraux. Ces systèmes sont notamment impliqués

dans la motivation, la prise de décision ou encore le jugement, processus qui participent au contrôle du comportement. On sait depuis longtemps les ravages exercés par la prise répétée d'alcool, mais on commence seulement à en comprendre les bases neuroanatomiques, comment la plasticité cérébrale intervient, pourquoi les circuits cérébraux sont perturbés et quelles sont les causes des modifications psychologiques et comportementales.

Lorsqu'une personne est devenue dépendante, comment réagit-elle ? Pourquoi décide-t-elle de continuer à boire ? De s'arrêter ? De demander de l'aide pour résoudre son problème ? Pour comprendre les mécanismes de telles décisions, les neurobiologistes doivent d'abord élucider les perturbations cérébrales qui altèrent la cognition. Il est donc essentiel de rechercher les effets de l'alcool sur le cerveau au niveau cellulaire et moléculaire, mais aussi de comprendre ses effets cognitifs et ses conséquences sur le comportement. Pour étudier toutes ces facettes de l'action de l'alcool sur l'organisme, les neurobiologistes utilisent les différentes techniques disponibles aujourd'hui : l'imagerie, les méthodes d'enregistrement de l'activité cérébrale ainsi que les techniques de biologie cellulaire et moléculaire. Nous aborderons ces différents aspects après avoir rappelé quelques généralités sur les effets de l'alcool.



On distingue la prise aiguë d'alcool et la consommation chronique. La prise aiguë est d'abord associée à des effets positifs, dits « renforçants positifs », mais la sensation de plaisir engendrée pousse l'individu à recommencer à boire. Cette consommation répétée aboutit à la prise chronique : le sujet ne peut plus s'empêcher de boire, car, quand il s'arrête, il est envahi par un état émotionnel caractérisé notamment par une dysphorie, c'est-à-dire un sentiment de tristesse, d'anxiété et d'irritabilité mêlées.

Prise aiguë et consommation chronique

Cet état négatif le conduit à consommer à nouveau de l'alcool non plus pour ressentir les effets positifs du produit, mais plutôt pour réduire les effets négatifs dus à l'arrêt de la consommation. Ce phénomène est nommé « renforcement négatif ». Ainsi, le sujet boit d'abord pour ressentir des effets positifs de l'alcool, mais lorsqu'il est devenu dépendant, il boit pour contrecarrer les effets négatifs.

La dépendance à l'alcool se définit par l'usage excessif et compulsif d'alcool, et ses conséquences négatives sur l'individu qui a perdu le contrôle de sa consommation. C'est un trouble comportemental

chronique dont la caractéristique principale est un risque élevé et prolongé de rechute. Ainsi, s'il y a « récurrence » de la conduite d'alcoolisation après une période d'abstinence ou de réduction, c'est que la personne est dépendante. La maladie – car l'alcoolisme est une maladie avec ses causes et ses manifestations biologiques et comportementales – s'accompagne généralement d'une tolérance aux effets de l'intoxication d'alcool et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation. Ce syndrome se manifeste par une confusion et des tremblements, voire des crises de convulsion.

Les hommes sont plus souvent dépendants que les femmes, mais la prévalence varie selon les ethnies. Différents facteurs de vulnérabilité ont été identifiés. Les études familiales et d'adoption, notamment de jumeaux ont permis d'établir que les facteurs génétiques ont une contribution notable (entre 40 et 60 pour cent) dans le risque de développer une dépendance à l'alcool. Les enfants de parents alcooliques – même s'ils ont été adoptés – ont un risque important de devenir eux-mêmes dépendants à l'alcool. C'est un trouble psychiatrique complexe dont le développement dépend beaucoup de l'interaction des facteurs génétiques et environnementaux. Certains traits de la personnalité favorisent cette dépendance, par exemple la recherche de sensations et la prise de risques,

I. Dans les vapeurs de l'alcool. Quand on a bu, l'esprit se brouille, la pensée devient floue, le mouvement se fait hésitant, les décisions cessent d'être pertinentes.

deux caractéristiques de l'adolescence. Le stress semble aussi être un facteur déterminant dans cette susceptibilité et plus particulièrement pendant le sevrage, car il précipite la rechute.

Les facteurs de vulnérabilité

Des travaux récents indiquent que l'exposition à l'alcool à un stade précoce du développement, notamment pendant l'adolescence, voire *in utero*, augmente le risque de devenir dépendant. Une initiation de la consommation dès l'âge de 11-12 ans multiplie par quatre le risque de développer la maladie, par rapport à une initiation qui commencerait vers 18 ans.

Aujourd'hui, l'expérimentation des drogues est de plus en plus précoce, ce qui est dangereux, car le cerveau adolescent est beaucoup plus sensible aux effets toxiques de l'alcool que le cerveau adulte. Le développement cérébral continue bien au-delà de l'enfance et de l'adolescence, et le cerveau adolescent se caractérise par un remodelage important (croissance du cerveau et établissement de connexions).

Des travaux récents d'imagerie cérébrale ont révélé qu'une des dernières aires cérébrales à être mature est le cortex préfrontal, une aire impliquée dans le jugement, la prise de décision et le contrôle des émotions. Il est possible que l'immaturité du cerveau adolescent explique en partie la prise de risques et la recherche de sensations, et leurs conséquences (l'augmentation de la mortalité et de la morbidité). L'exposition à l'alcool (et aux drogues) à ce stade du développement augmenterait la vulnérabilité aux effets des drogues et aurait des effets délétères sur le développement cérébral. Les études épidémiologiques soulignent également que les jeunes présentant le plus de risques de développer une addiction chronique aux drogues – dont l'alcool – sont ceux qui commencent le plus tôt à les expérimenter. Ainsi,

les problèmes liés à l'alcool à l'âge adulte semblent d'autant plus importants que la consommation d'alcool a commencé tôt.

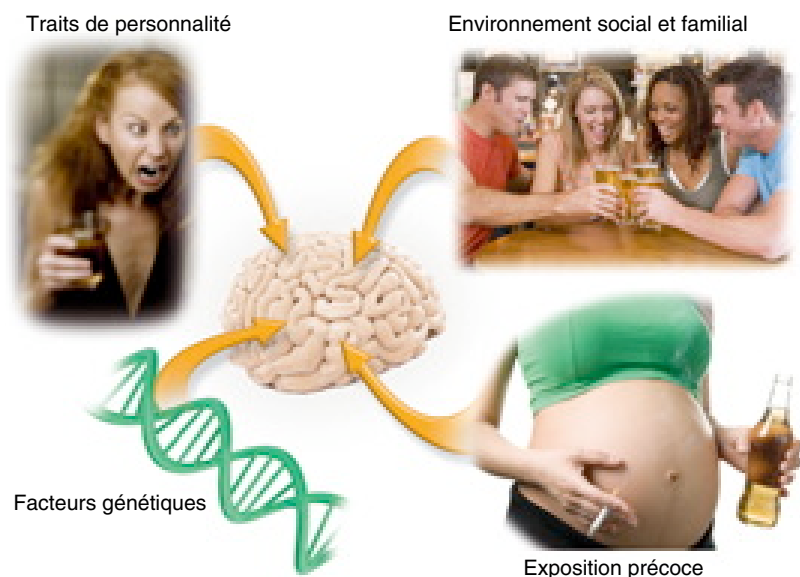
L'alcool a des effets pharmacologiques complexes. Il a d'abord un effet stimulant, puis il exerce des effets dépressifs sur le système nerveux central. Le sujet ressent une désinhibition et une anxiolyse (une diminution de l'anxiété) peu après l'ingestion d'alcool. Il communique plus facilement. Quand l'alcoolémie augmente, les effets sédatifs l'emportent, et on commence par observer des effets sur les fonctions motrices (perturbation de l'équilibre et de la coordination des mouvements). La pensée et les émotions sont perturbées, puis c'est le tour d'autres paramètres physiologiques tels que le sommeil et la régulation de la température corporelle. Enfin, à mesure que l'alcoolémie augmente, les manifestations sont de plus en plus marquées et peuvent aboutir, dans les cas extrêmes, à une dépression respiratoire entraînant la mort. Comment l'alcool exerce-t-il ses effets ?

Les effets cellulaires et moléculaires

L'éthanol doit être consommé en quantité importante pour produire un effet pharmacologique (plusieurs dizaines de grammes), contrairement aux autres substances qui agissent à des doses de l'ordre du milligramme par kilogramme de poids corporel. La majorité des problèmes causés par la consommation d'éthanol est liée à ses actions sur le cerveau. L'éthanol ayant des effets multiples sur les neurones, il faut trouver ses cibles. On a d'abord pensé qu'il agissait sur les membranes des neurones, car les anesthésiques – il est lui-même un anesthésique – agissent sur les membranes neuronales : ils sont solubles dans les lipides des membranes cellulaires, et sont d'autant plus puissants qu'ils sont solubles. Toutefois, cette théorie membranaire s'est vite révélée insuffisante pour expliquer la variété des effets de l'éthanol. On sait aujourd'hui qu'il n'a pas de récepteurs spécifiques, contrairement à la plupart des autres drogues.

Qui plus est, contrairement à ce que l'on a longtemps cru, la molécule d'éthanol est peu soluble dans les lipides, et n'est guère présente dans les lipides des membranes neuronales. En revanche, elle agit directement sur des protéines membranaires et produit des changements de conformation qui altèrent leur fonctionnement. Les protéines avec lesquelles l'éthanol interagit présenteraient une poche de liaison dont l'architecture serait relativement rigide. Cette poche serait de taille différente selon les récepteurs. En modifiant les gènes codant différents récepteurs, des neurobiologistes ont déterminé avec précision les sites sur lesquels agit l'éthanol.

Ils ont ainsi montré que l'alcool a de nombreuses cibles (des canaux ioniques, les récepteurs de plusieurs neurotransmetteurs, ainsi que diverses protéines) dont il modifie l'activité (voir l'encadré page ci-contre). Ces protéines régulent l'excitabilité des neurones et la transmission de l'influx d'un neurone à l'autre. Nous sommes donc passés de la théorie de la fluidité membranaire à la théorie synaptique des actions de l'éthanol.



2. Plusieurs facteurs de vulnérabilité se combinent pour favoriser la dépendance à l'alcool. Les traits de personnalité et notamment l'impulsivité, la recherche de sensations et la prise de risques ; l'environnement social et familial ; la précocité de l'exposition à l'alcool pendant l'adolescence, voire *in utero*. Quant aux facteurs génétiques, ils représentent une proportion notable (près de la moitié) des facteurs de prédisposition. Enfin, le stress est un facteur déclenchant qui s'ajoute aux facteurs de vulnérabilité.

Aujourd'hui, les neurobiologistes pensent que la synapse (l'espace qui sépare les neurones) est la partie du neurone la plus sensible à l'éthanol.

L'éthanol présente des cibles multiples, mais n'altère pas le fonctionnement de toutes les cibles avec lesquelles elle rentre en contact, et l'interaction n'a lieu que pour certaines configurations tridimensionnelles des protéines membranaires et pour des environnements (lipidiques) particuliers. De même, l'assemblage des différentes sous-unités d'un même récepteur peut modifier sa sensibilité à l'éthanol et les récepteurs de différentes régions cérébrales ne présentent pas la même sensibilité.

L'alcool a deux grands types d'effets : des effets activateurs et des effets inhibiteurs. Résumons ses effets sur deux des cibles principales. L'éthanol se fixe sur les récepteurs du GABA ($GABA_A$). Quand le GABA se fixe sur son récepteur, ce dernier est activé, c'est-à-dire qu'il s'ouvre et laisse pénétrer des ions chlore dans le neurone. Le neurone est hyperpolarisé : la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane neuronale est inférieure à celle qui règne quand le neurone est au repos. Il est donc plus difficile de l'activer : le neurone est inhibé. Le GABA est le principal neuromédiateur inhibiteur. L'alcool reproduit les effets du GABA. Une consommation chronique d'alcool entraîne une désensibilisation de ces récepteurs et une diminution de leur production. Tout se passe comme si le récepteur était en permanence stimulé par le GABA. Ainsi, la consommation aiguë d'alcool a des effets déprimeurs.

L'alcool agit aussi sur les récepteurs NMDA du glutamate, un neuromédiateur excitateur. En consommation chronique, l'organisme tente de compenser l'excès d'inhibition dû au GABA en renforçant la production de neurotransmetteurs excitateurs. C'est pourquoi, en cas d'arrêt de la consommation, l'excès de neuromédiateurs excitateurs entraîne une hyperexcitation du système nerveux responsable des manifestations qui accompagnent le sevrage. Ces deux types de récepteurs sont les principaux, mais l'alcool, comme nous l'avons évoqué a d'autres cibles. Par ailleurs, il agit aussi sur le système de la récompense responsable de la dépendance.

D'une consommation irrégulière à la dépendance

L'administration répétée d'alcool crée un déséquilibre dans le système hédonique (ou de récompense), lequel produit une réorganisation de l'activité des circuits neuronaux. Ce système, ancien dans l'évolution des espèces, s'est progressivement mis en place pour récompenser des comportements indispensables à la survie, tels que la recherche de nourriture, la reproduction ou les conduites de défense vis-à-vis des prédateurs. Quand ces conduites sont activées, ils procurent des sensations de plaisir (la « récompense ») par la voie dopaminergique dite mésocorticolimbique : des neurones à dopamine – dits dopaminergiques – situés dans l'aire

Les cibles de l'éthanol

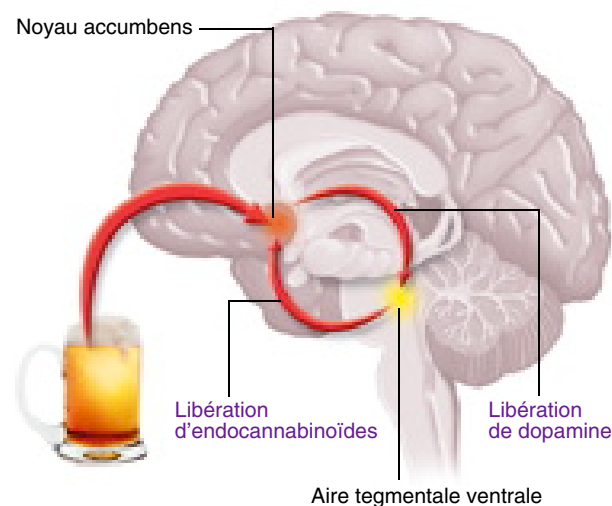
L'éthanol agit sur de nombreuses cibles moléculaires. des canaux ioniques, qui, selon qu'ils sont ouverts ou fermés, laissent ou non entrer ou sortir des ions dans les neurones. Ces flux d'ions modifient la conduction électrique dans les neurones. Plus précisément, l'alcool agit sur des canaux calciques et potassiques ou sur des récepteurs couplés à un canal ionique.

Ainsi, il se fixe notamment sur le récepteur $GABA_A$ (sur lequel se fixe normalement le GABA, un neuromédiateur inhibiteur), les récepteurs AMPA, NMDA, kainate et métabotrope du glutamate (un neuromédiateur excitateur), le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (un neuromédiateur impliqué dans la mémoire et les mouvements), le récepteur $5-HT_3$ de la sérotonine (un neuromédiateur ayant de multiples actions), le récepteur CB_1 des endocannabinoïdes, des substances analogues au cannabis, mais synthétisées naturellement par l'organisme, le récepteur de la glycine (un neuromédiateur inhibiteur), des transporteurs des divers neurotransmetteurs, des protéines kinases et phosphatases, etc.

L'alcool a tellement de cibles et des effets si différents selon la localisation de ces cibles, qu'il est difficile de dresser un schéma simple de l'action de l'alcool sur le cerveau. Tentons pourtant de résumer cette action dans ses grandes lignes. L'alcool entraîne la libération de dopamine dans le noyau accumbens, ce qui active les neurones de ce noyau. Il s'ensuit une libération d'opioïdes endogènes (des substances analogues aux opiacés, naturellement produites par l'organisme) dans l'aire

tegmentale ventrale, ce qui active les neurones dopaminergiques, entraînant la libération de dopamine dans le noyau accumbens, etc. Le système s'auto-entretient.

On sait également que l'éthanol inhibe les récepteurs NMDA et kainate du glutamate, ce qui bloque la transmission glutamatergique, alors qu'il stimule les récepteurs $GABA_A$ du GABA, les récepteurs de la glycine, les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et les récepteurs $5-HT_3$ de la sérotonine.



tegmentale ventrale (dans le tronc cérébral) se projettent dans le noyau accumbens, où est libérée de la dopamine – le neuromédiateur du plaisir. Cette libération de dopamine dans le noyau accumbens (et plus précisément dans le striatum ventral) est commune à tous les agents et à toutes les circonstances suscitant un sentiment de plaisir. En agissant directement sur le système de récompense du cerveau, l'alcool produirait un puissant signal de récompense qu'aucun autre signal de récompense naturelle (sexe, nourriture) n'égalerait.

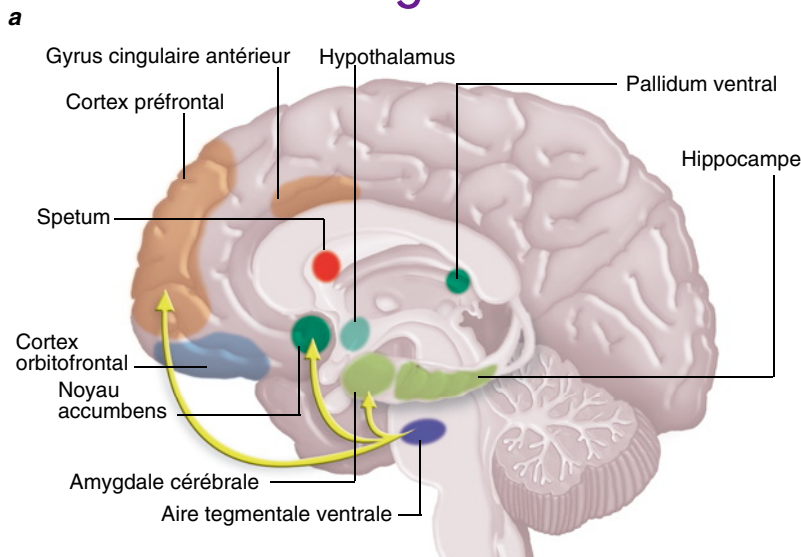
Les principales régions associées à ce circuit de la récompense sont l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens, lequel est relié au septum, à l'amygdale cérébrale, à l'hypothalamus, à l'hippocampe et au cortex préfrontal. Le noyau accumbens se trouve au carrefour de ces différentes régions (voir l'encadré ci-dessus). Les neurones dopaminergiques dont les corps cellulaires sont situés dans l'aire tegmentale ventrale se projettent dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal, mais également les différents noyaux de l'amygdale cérébrale. Un groupe de neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale semble avoir un rôle primordial dans ce système : c'est le groupe nommé A10 de neurones dopami-

nergiques. On comprend pourquoi l'alcool a des conséquences multiples puisque le fonctionnement de toutes les aires où se projettent ces neurones est perturbé.

Les neurones dopaminergiques dont les corps cellulaires sont localisés dans l'aire tegmentale ventrale sont les principaux sites d'action des drogues. Les mesures *in vivo* de dopamine indiquent que l'injection ou l'ingestion d'éthanol augmente les quantités extracellulaires de ce neurotransmetteur dans le noyau accumbens, chez le rat comme chez l'homme. Ainsi, c'est la libération de dopamine dans ce noyau qui active le système de la récompense et pousse à la consommation d'alcool.

Lorsque la consommation d'alcool cesse, les neurones dopaminergiques sont inhibés, de sorte que la concentration extracellulaire de dopamine dans le noyau accumbens diminue. En revanche, dès que le sujet consomme à nouveau de l'alcool, la concentration en dopamine augmente. Le déficit en dopamine serait en partie responsable des conséquences affectives négatives du sevrage à l'éthanol, et, par conséquent, des rechutes. Qui plus est, on constate que les neurones dopaminergiques restent hypoactifs longtemps après le sevrage, c'est-à-dire que le risque de rechute persiste longtemps.

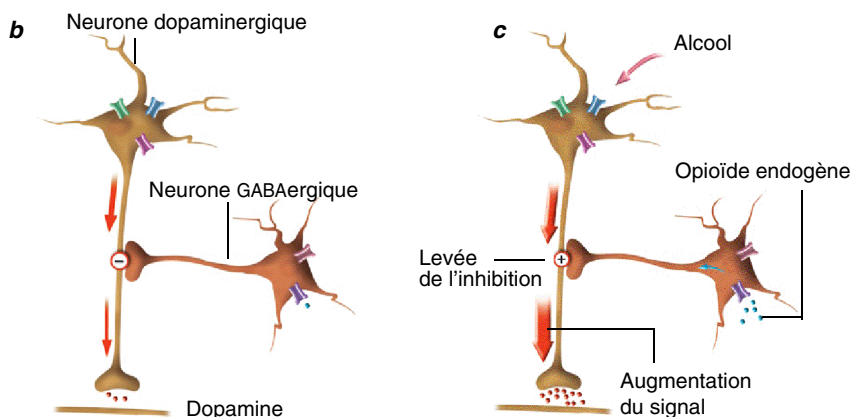
Le système de la récompense



Les principales aires impliquées dans le système de la récompense sont : l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens, relié au septum, à l'amygdale cérébrale, à l'hypothalamus, à l'hippocampe et au cortex préfrontal. Les neurones qui libèrent de la dopamine et dont les corps cellulaires sont dans l'aire tegmentale ventrale se projettent dans le noyau accumbens, l'amygdale cérébrale et le cortex préfrontal (a, les flèches vertes).

Normalement, ces neurones dopaminergiques sont activés par des signaux agréables. Ils émettent un signal aboutissant à la libération de dopamine dans la synapse qui le relie au neurone suivant. Cette libération de dopamine est contrôlée par des neurones inhibiteurs GABAergiques (b).

En présence d'alcool, les neurones dopaminergiques sont suractivés, de sorte qu'ils libèrent davantage de dopamine. Un autre phénomène renforce cette production : l'alcool favorise la libération de substances opioïdes endogènes (des molécules analogues aux opiacés) qui ont des récepteurs sur les neurones GABAergiques. Quand ils se fixent, ils activent ces neurones qui cessent d'exercer leur action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques (c).



Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (et surtout ceux de la région A10) sont directement activés par l'alcool, mais aussi indirectement par les neurones GABAergiques. Normalement, les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale sont inhibés par les neurones GABAergiques, localisés dans le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale ; or l'alcool lève cette inhibition. Cette levée d'inhibition est contrôlée par le système opioïde endogène. En effet, plusieurs études ont montré que l'administration aiguë d'éthanol stimule la libération de peptides opioïdes dans différentes régions cérébrales, notamment celles associées à la récompense. Ces opioïdes endogènes se fixent sur les interneurons GABAergiques qu'ils inhibent, de sorte que ces neurones cessent d'inhiber les neurones dopaminergiques A10. Ils stimulent la libération de dopamine en présence d'alcool, et participeraient aux effets renforçants de l'éthanol. Au contraire, l'exposition chronique à l'alcool entraîne une baisse de libération de substances opiacées endogènes, ce que l'organisme perçoit comme un sevrage – un manque –, poussant les sujets à recommencer à boire de l'alcool, par le biais de mécanismes de renforcement négatif, c'est-à-dire (nous l'avons évoqué) non pas pour déclencher une sensation de plaisir, mais pour masquer un déplaisir. Ainsi, l'éthanol stimule les neurones dopaminergiques, d'une part, par une activation directe et, d'autre part, par une levée de l'inhibition qu'exercent normalement les interneurons GABAergiques.

Que nous révèle l'imagerie cérébrale ?

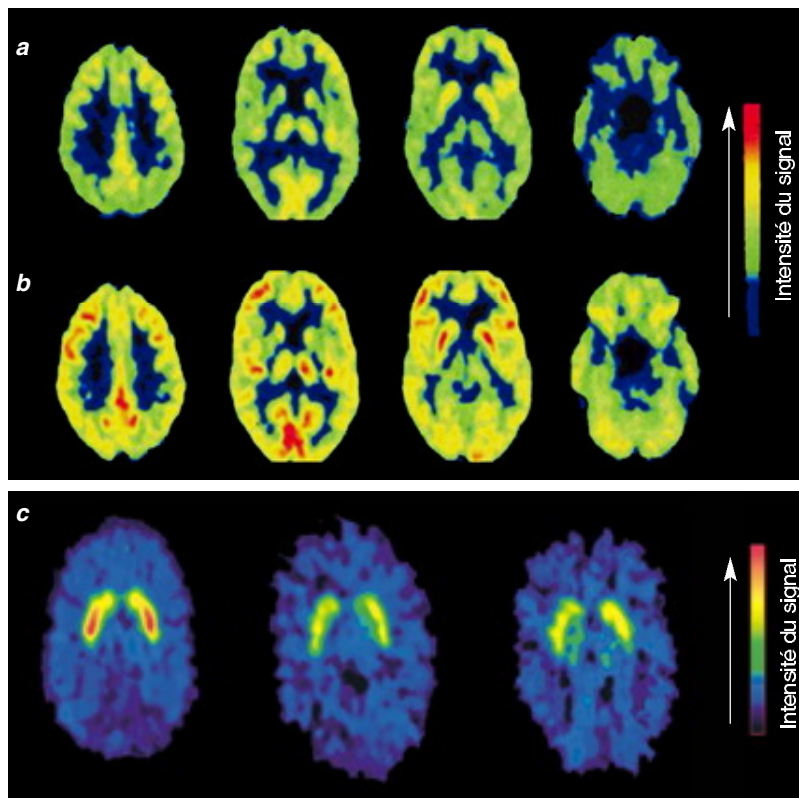
La dépendance apparaît quand l'alcool est consommé de façon répétée, et peut laisser place à un syndrome de sevrage quand l'administration cesse. L'exposition aiguë ou chronique à l'éthanol peut entraîner des déficits d'apprentissage et de mémorisation puisque l'hippocampe notamment, une aire essentielle de la mémoire, reçoit des projections des neurones dopaminergiques du groupe A10. Ces altérations de la réponse cérébrale à l'éthanol résulteraient d'une adaptation par le biais de la plasticité synaptique. Cette dernière implique des modifications de l'efficacité de la neurotransmission en réponse à un stimulus et c'est l'un des meilleurs substrats neurobiologiques des processus d'apprentissage et de mémorisation.

Les neurobiologistes s'accordent aujourd'hui pour admettre que l'addiction serait une mauvaise adaptation des processus d'apprentissage. Les drogues « leurrent » les circuits neuronaux impliqués dans la motivation et le renforcement, entraînant des erreurs dans les processus d'apprentissage qui deviennent aberrants. Les drogues modulent les processus de plasticité synaptique dans les circuits neuronaux associés à l'addiction, de sorte que les comportements de prise de drogue seraient « appris » puis renforcés, favorisant l'usage compulsif de drogue, et aboutissant à l'impossibilité de contrôler sa consommation.

Chez les personnes dépendantes à l'alcool, les études d'imagerie ont montré que pendant l'abstinence, le nombre de transporteurs de la dopamine diminue temporairement : s'il y a moins de trans-

porteurs, la dopamine est moins « recyclée » (recaptée et réintroduite dans le neurone présynaptique), de sorte qu'elle reste plus longtemps dans la synapse et renforce l'efficacité de la transmission. En revanche, le nombre de récepteurs D₂ de la dopamine est réduit chez les sujets dépendants de l'alcool (voir la figure 3). Cette diminution du nombre de récepteurs D₂ réduirait l'efficacité de la transmission dopaminergique, ce qui pousserait l'individu à consommer de l'alcool (pour augmenter la libération de dopamine et augmenter la transmission dopaminergique). Ainsi, plus le nombre de récepteurs D₂ est faible, plus le niveau de plaisir lié à la drogue serait élevé (inversement, si le sujet a naturellement une quantité importante de ce récepteur, l'alcool n'augmenterait pas notablement la dopamine dans son cerveau et produirait peu de plaisir).

Et l'on déduit de cette hypothèse qu'un niveau élevé d'expression des récepteurs D₂ de la dopamine serait un facteur qui protégerait contre la dépendance à l'alcool (puisque l'alcool produit peu de plaisir, il ne serait pas consommé en grande quantité). Effectivement, une étude récente a montré qu'une forte concentration de récepteurs D₂ et un métabolisme élevé dans les régions frontales impliquées dans le contrôle de ses actes protégeraient contre la dépendance à l'alcool. Par ailleurs, dans des familles où plusieurs membres sont dépendants à l'alcool, ceux qui ont plus de récepteurs D₂ que la normale ne sont pas dépendants.



3. L'imagerie cérébrale a apporté diverses informations sur le fonctionnement du cerveau en présence d'alcool. Ainsi, la technique de tomographie par émission de positons révèle qu'après avoir stimulé le cerveau, l'alcool l'inhibe comme on le constate en comparant les images obtenues chez une personne ayant bu (a) par rapport à une personne n'ayant pas consommé d'alcool (b). Par ailleurs, la méthode a également permis de mettre en évidence une diminution du nombre des récepteurs D₂ de la dopamine chez les sujets dépendants à l'alcool par rapport à un sujet témoin (c).

Bibliographie

- V. VENGELENE et al., *Neuropharmacology of alcohol addiction*, in *Br. J. Pharmacol.*, vol. 54(2), pp. 299-315, 2008.
- R. A. HARRIS et al., *Ethanol's molecular targets*, in *Sci. Signal.*, vol. 1(28), re7, 2008.
- R. SPANAGEL et F. KIEFER, *Drugs for relapse prevention of alcoholism : ten years of progress*, in *Trends Pharmacol Sci.*, vol. 29(3), pp. 109-115, 2008.
- N. VOLKOW et al., *Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction*, in *Neuropharmacology*, 3 juin 2008.
- R. BALER et N. VOLKOW, *Drug addiction : the neurobiology of disrupted self-control*, in *Trends Mol. Med.*, vol. 12(12), pp. 559-566, 2006.

D'après ces différentes études, la diminution du nombre de récepteurs D₂ chez les sujets dépendants, couplée à la diminution de la libération de dopamine, se traduirait par une diminution de la sensibilité des circuits de la récompense aux renforçants naturels, ce qui augmente le risque d'une consommation de drogues pour activer ces circuits désensibilisés. Par ailleurs, les études de neuro-imagerie ont révélé que le cortex orbitofrontal participe au comportement de recherche de drogue. Le cortex orbitofrontal intervient dans plusieurs fonctions, telles que l'intégration d'informations liées aux propriétés renforçantes d'un stimulus, la motivation et le déclenchement d'une réponse, l'apprentissage des associations entre un stimulus et les réponses conditionnées qui y sont associées, et il participe à la régulation des émotions. Or il est suractivé chez les usagers de drogue et jouerait un rôle dans la prise compulsive de substance caractéristique de l'addiction.

Il ressort de ces études que l'altération de la fonction dopaminergique chez les sujets dépendants entraînerait une diminution de leur sensibilité aux agents renforçants naturels, c'est-à-dire aux sources usuelles de plaisir (par exemple nourriture, sexualité), non associés aux drogues. Le contrôle inhibiteur normalement exercé par le cortex orbitofrontal sur le noyau accumbens disparaît ; la combinaison de ces deux facteurs contribuerait à la prise compulsive d'alcool et à une perte du contrôle du comportement. Alors que les effets récompensants qui

accompagnent la prise de drogue reposent sur la libération de dopamine dans le noyau accumbens, la rechute et le comportement de recherche de drogue nécessitent une libération de dopamine dans le cortex préfrontal et l'amygdale cérébrale (et non plus dans le noyau accumbens, ce qui indique qu'avec la prise chronique, de nombreux phénomènes d'adaptation neuronale se mettent en place et que ce noyau n'est pas le seul à libérer la dopamine impliquée dans la dépendance). Quand une personne est devenue dépendante, la libération de dopamine dans le noyau accumbens n'est plus essentielle dans le besoin de drogue.

Un modèle de la dépendance à l'alcool

Ces études d'imagerie cérébrales combinées aux résultats fournis par les études cliniques ont permis de construire un modèle des circuits cérébraux impliqués dans la dépendance (voir l'encadré page ci-contre). Ces circuits seraient au nombre de quatre. Le noyau accumbens et le pallidum ventral seraient le substrat du plaisir, là où est libérée la dopamine. Si la dépendance s'installe, c'est que la prise d'alcool est associée – par une sorte de réflexe conditionné – au plaisir ; l'apprentissage et la mémorisation du conditionnement sont assurés par l'hippocampe (une aire essentielle de la mémorisation) et l'amygdale cérébrale. Le troisième circuit est le cortex orbitofrontal qui contrôle la motivation et évalue la pertinence des stimulus. Enfin, le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur exercent un contrôle cognitif et freinent le besoin impérieux et irrésistible d'alcool. Chez une personne dépendante à l'alcool, les stimulus associés à la drogue sont amplifiés par rapport aux autres stimulus plaisants ; le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur n'exercent plus leur contrôle inhibiteur ; ces modifications ont pour conséquence que le besoin d'alcool n'est plus contrôlable.

L'activation des systèmes cérébraux du stress jouerait un rôle majeur dans l'installation d'une dépendance par un mécanisme de renforcement négatif (le sujet boit pour réduire son stress). La corticolibérine qui contrôle diverses réponses physiologiques et comportementales en réponse à un stress, est libérée en quantités importantes pendant le sevrage à l'alcool. Les recherches intensives menées sur cette implication de l'axe du stress dans la dépendance à l'alcool ont ouvert de nouvelles pistes thérapeutiques : on teste des antagonistes d'un type de récepteurs de la corticolibérine (ces molécules prennent la place de la corticolibérine, l'empêchant d'agir). Quand ils sont injectés à l'animal alcoolodépendant, ils réduisent à la fois son anxiété et la consommation excessive observée pendant le sevrage.

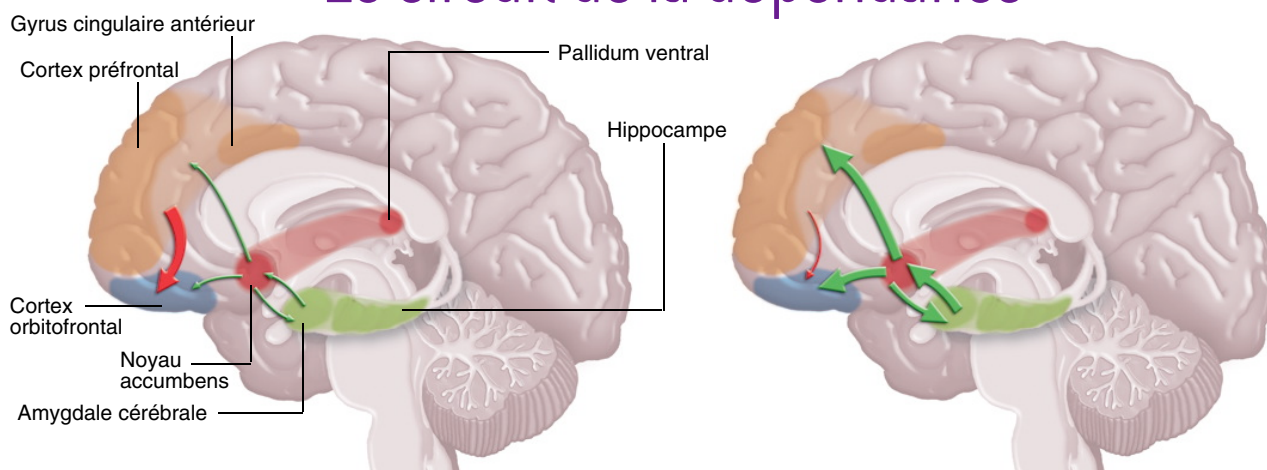
Les modèles animaux apportent de précieux éléments dans l'étude des pathologies humaines. Mais comment étudier la dépendance à l'alcool qui est un comportement complexe et typiquement humain ? Cela reste encore un défi, alors qu'il est indispensable que nous puissions disposer de tels modèles pour mieux élucider les mécanismes physiopathologiques que nous sommes loin d'avoir totalement élucidés, pour étudier le comportement de ces animaux et évaluer les traitements éventuels.

Les modèles animaux

Il n'existe pas encore de modèle idéal, mais plusieurs ont été développés permettant d'analyser certains traits de la maladie. Bien que les rongeurs ne consomment pas spontanément des quantités importantes d'alcool, il est possible d'étudier leur consommation volontaire en leur proposant le choix entre un biberon contenant de l'eau et l'autre une solution contenant en général de l'alcool ; l'animal qui a le choix entre différentes concentrations d'alcool a tendance à en consommer plus. Une autre méthode nécessite la réalisation d'une tâche indiquant la recherche de substance. Un animal dépendant apprend vite à appuyer sur un levier ou à introduire son museau dans une trappe sous le contrôle de l'expérimentateur pour obtenir l'alcool. Cette méthode permet d'apprécier les effets renforçants de l'alcool. Dans une autre technique, l'animal est conditionné, par un mécanisme pavlovien, à associer les effets de l'alcool avec un environnement spécifique (odorant, tactile ou visuel). Lorsque l'animal est testé sans recevoir d'alcool, il retourne dans l'environnement où il a appris à en obtenir s'il a attribué une valeur renforçante positive à l'alcool.

L'animal ne consomme pas volontairement assez d'alcool pour présenter un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation. Une technique permettant de contrôler précisément le niveau d'alcoolisation des animaux et les périodes de sevrage a donc été mise au point. Pour ce faire, on expose les animaux à des vapeurs d'alcool dans des enceintes. L'exposition des animaux pendant plusieurs semaines à des vapeurs d'alcool déclenche une consommation volontaire excessive d'alcool qui reproduit la perte de contrôle de la consommation observée chez l'homme et un syndrome de sevrage quand les animaux n'ont plus accès à l'alcool. La dépendance ainsi déclenchée est telle que les animaux se mettent à boire jour et nuit alors qu'ils ne boivent habituellement que pendant leur phase d'activité nocturne. Après avoir rendu ces animaux dépendants, on étudie leur comportement de consommation et des médicaments potentiels contre la dépendance à l'alcool.

Le circuit de la dépendance



Quatre zones seraient impliquées dans la dépendance. Une aire qui regroupe le noyau accumbens et le pallidum ventral et qui serait le siège de la récompense et du plaisir (en rouge). L'amygdale cérébrale et l'hippocampe (en vert) interviennent dans les réactions de conditionnement. Le cortex orbitofrontal intervient dans la motivation et l'évaluation des stimulus (en bleu). Le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur assurent le contrôle cognitif qui freine les compor-

tements inadaptés (en marron). Ces aires interagissent, et, normalement (à gauche) l'inhibition exercée par le cortex préfrontal (flèche rouge) est efficace. Chez une personne dépendante, les signaux émis par le noyau accumbens sont amplifiés, et le contrôle inhibiteur est quasi inexistant (à droite), menant à un état de motivation qui n'est plus contrôlé et qui aboutit à une prise compulsive d'alcool sans anticipation de ses conséquences. Toutes les drogues agirait de la

Comme chez l'homme, la dépendance à l'alcool est caractérisée chez le rongeur par des symptômes du sevrage, avec des symptômes moteurs (tremblements, modifications de l'activité), une augmentation de la réactivité comportementale et de l'anxiété, un dysfonctionnement du contrôle de la température corporelle et des convulsions plus ou moins graves. L'animal ne consommant volontairement pas de quantités suffisantes d'alcool pour présenter un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation, on expose les animaux à des vapeurs d'alcool dans des enceintes. Cette technique permet de contrôler précisément le niveau d'intoxication des animaux (voir l'encadré page ci-contre). Après avoir rendu ces animaux dépendants, on étudie leur comportement de consommation et le sevrage. Ce modèle sert à tester des médicaments potentiels contre la dépendance à l'alcool.

Aujourd'hui, on comprend mieux les mécanismes génétiques, moléculaires et cellulaires de l'addiction à l'alcool, et l'on sait que la consommation et le comportement de recherche d'alcool sont influencés par plusieurs neurotransmetteurs, mais aussi des neuromodulateurs, des hormones et divers signaux intracellulaires. La découverte de cibles moléculaires de l'alcool a favorisé le développement de nouveaux traitements.

Les traitements préconisés aujourd'hui sont l'acamprosate, qui est un antagoniste du récepteur NMDA (il s'oppose ainsi à l'effet excitateur de l'alcool) et un agoniste du GABA_A (il potentialise l'effet inhibiteur du récepteur GABA_A) ; par ailleurs, il empêche l'alcool de se fixer sur ses cibles. La naltrexone est antagoniste des opioïdes dont on a vu qu'ils favorisent la libération de dopamine induite par l'éthanol dans le noyau accumbens, et le disulfirame est un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase, une enzyme impliquée dans le métabolisme

de l'alcool et qui dégrade l'acétaldéhyde ; si on bloque cette dégradation, l'acétaldéhyde s'accumule, ce qui produit des nausées, et donc un dégoût pour l'alcool. Ces traitements même s'ils sont bénéfiques pour certains patients sont sans effet chez beaucoup de sujets dépendants à l'alcool.

Plusieurs nouveaux traitements sont en cours d'essai clinique. Le plus récent est le rimonabant : cet antagoniste qui se fixe sur les récepteurs des endocannabinoïdes permet aux neurones GABAergiques de continuer à inhiber les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale en présence d'alcool, de sorte que la libération de dopamine diminue.

Une des principales difficultés rencontrées quand il s'agit de traiter un sujet dépendant à l'alcool, tient au fait que cette dépendance s'accompagne souvent de troubles psychiatriques, tels que l'anxiété, la dépression, des troubles de l'humeur ou de la personnalité. Anxiété et dépression sont deux fois plus fréquentes dans la population dépendante à l'alcool que dans la population générale et l'association de la dépendance à l'alcool, de l'anxiété et de la dépression est assez fréquente (entre 15 et 30 pour cent des cas).

Notre compréhension des bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool a profondément évolué depuis quelques années. Ces nouvelles connaissances devraient se traduire par des programmes de prévention et des traitements plus efficaces. Pour ce faire, il nous faudra coordonner nos efforts pour infléchir la prévalence de l'addiction à l'alcool et des dépenses associées, réduire la précocité de l'exposition à l'alcool, persuader l'industrie pharmaceutique de participer à la recherche et au développement de nouveaux traitements et faire reconnaître que l'addiction à l'alcool est une maladie cérébrale chronique très souvent récidivante. ◆

Mickaël NAASSILA est professeur de physiologie et biologie cellulaire, dans le Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances, INSERM I 24, Université de Picardie Jules Verne, Faculté de pharmacie, Amiens.