

Addictions et vulnérabilités: de la fatalité au libre-arbitre

Gina DEVAU

*Université de Montpellier
Inserm U 1198, MMDN*



Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives

www.mmdn.univ-montp2.fr

L'addiction

Comportement répétitif que l'on ne peut contrôler ou arrêter.



Molécules

- Alcool
- Opium
- Cocaïne
- Nicotine
- Benzodiazépines
- Amphétamines
- Chocolat/sucre
- Requip (ropinirole)

Biologie
Environnement
Histoire
Culture
Géographie
Technologie
Générationnel
Commerce
Legislation



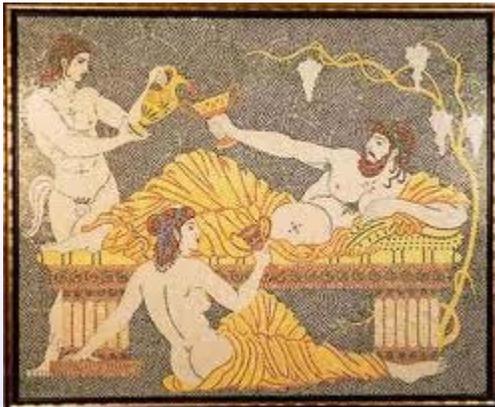
Comportements

- Paris, Jeux d'argent
- Sites sociaux
- MMORPG, WoW, SeTup
- Téléphone portable
- Sport intensif
- Compulsion d'achat
- Travail
- Sexe

Alcool : hier & aujourd'hui

Une histoire de culture

Festivité s et Gastronomie



Dionysos - Bacchus

La culture de la vigne,
culture méditerranéenne



Vitis vinifera



L'absinthe, 1875-76, Edgar Degas
L'assommoir d'Emile Zola 1877

Plante: *Artemisia absinthium*, l'armoise (thuyone, terpène)

La culture des alcools forts : "Esprit de vie, Eau de vie, Petite eau ". Propriétés médicinales: élixir de longue vie, digestifs, réanimation, désinfectant....

A Chacun son Histoire de Vie

Rencontre entre un individu, construit avec ses éléments biologiques (gènes-cerveau-corps) et son environnement familial et son éducation

Exemples d'impact des facteurs culturels, géographiques ou générationnels:

- Peu de dépendance à l'alcool en Afrique, au Moyen Orient;
- Peu de dépendance au cannabis en Asie.

La mondialisation atténue ces différences.

- Dépendance au téléphone mobile au XXIème siècle ?

Gènes X Environnement

Des différences Homme/Femme s'atténuent.

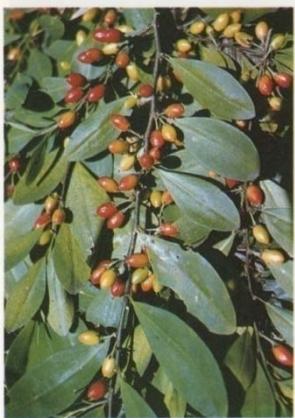
Comportements addictifs

- Multiples produits
- Multiples formes
- Multiples effets

Points communs ? Modifications du comportement

La dépendance dépendra de facteurs de vulnérabilités dont des gènes de susceptibilités et d'un environnement, et de molécules.

Consommation d'hier et d'aujourd'hui



89. Un buisson de coca, dont les feuilles produisent la cocaïne.

Sociétés précolombiennes
Amérique du Sud



Cannabis sativa - Chanvre

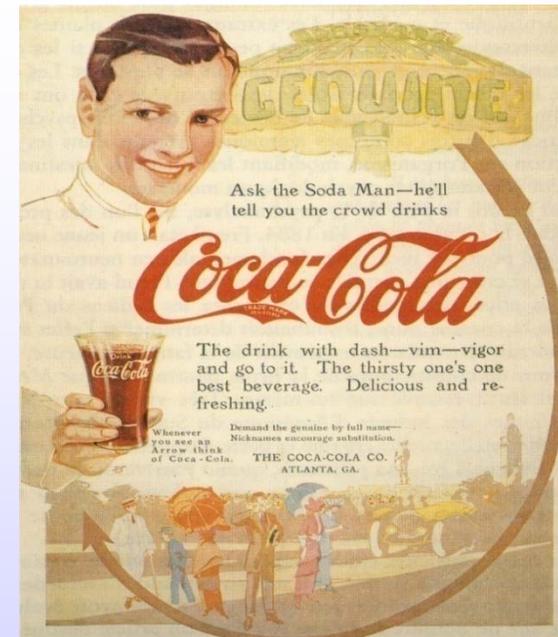


6.5 L'origine de l'opium et de la morphine
La fleur de pavot somnifère, et sa capsule.

Asie



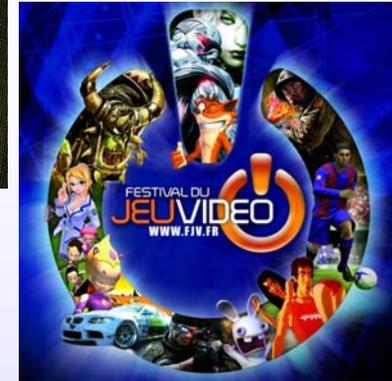
L'absinthe 1875-76, Edgar Degas



1880, Atlanta, USA

Dépendance comportementale

- Paris, Jeux d'argent
- Jeux, réalité virtuelle
- Sites sociaux
- Téléphone mobile
- Sport (bigorexie)...

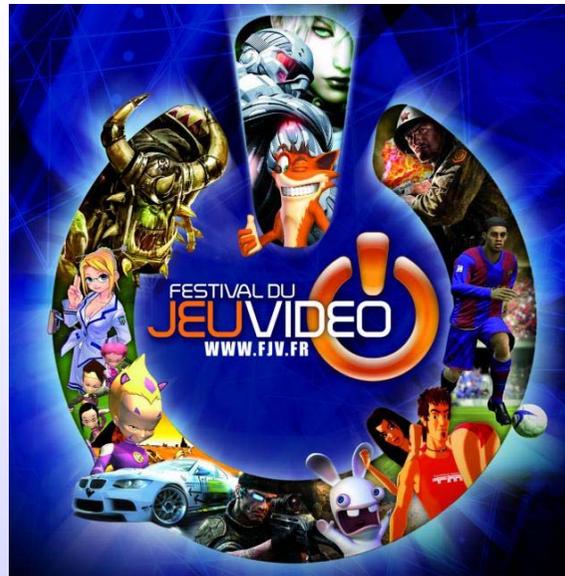


Troubles du Comportement

Modification comportementale qui gêne la vie quotidienne.

Comportements à risque

Addiction numérique



Syndrome de retrait social d'Hikikomori

Dépendance chimique

Molécules licites

Alcool : éthanol

Cigarette: nicotine...

Médicaments

Anxiolytiques: benzodiazépines

Antidouleur: morphine...

Molécules illicites

Cannabis (tetrahydrocannabinol, Δ^9 THC)

Cocaïne

Amphétamines

Ecstasy (3,4 méthylènedioxyméthamphétamine MDMA)

Héroïne (dérivé opioïde)

LSD (diéthylamide de l'acide lysergique, dérivé de l'ergot de seigle)

Comportement récréatif, excessif puis addictif

- ❖ Recherche d'un état de bien-être, d'apaisement de sensations fortes
- ❖ Comportement individuel, recherche d'apaisement de modification de l'humeur
- ❖ Comportement en société, recherche d'un lien social appartenance à un groupe

❖ Rituels



Enjeux de Société

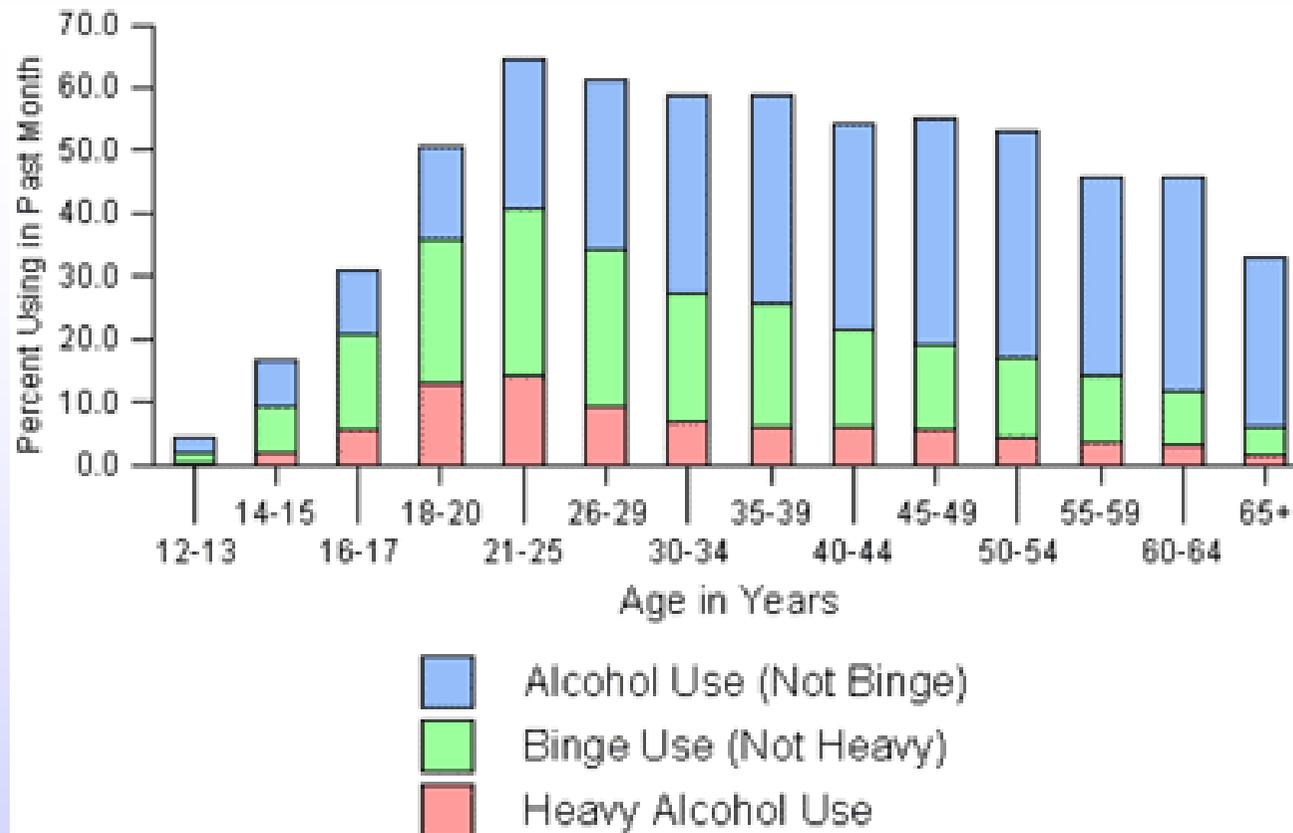
L'alcool au volant est la 1^{ère} cause de mortalité des jeunes de 15 à 24 ans.

- Santé - Violence –Délinquance
- Cibles - Personnes vulnérables
- Prévention et soins

Aspects juridiques - contrôle de la société

Norme légale française : alcoolémie = 0,5 g/l de sang

Danger d'aujourd'hui : le "binge drinking"



Le "binge drinking" ou "ivresse express" a augmenté fortement dans les pays d'Europe depuis les années 2000, particulièrement chez les jeunes de 15 à 25 ans. Ce comportement particulier d'ivresse est venu du Nord et de l'Est de l'Europe.

Consommation compulsive (5 boissons ou plus) dans un contexte particulier, espace privé ou public, le plus souvent le week-end.

Quelques données épidémiologiques

Données épidémiologiques en France :

L'alcool: Prévalence 7,3% pour les Hommes et 1% pour les Femmes.

22 000 décès + 20 000 décès maladies cardio-vasculaires, accidents de la route ...

10% des jeunes de 16 ans consomment plusieurs fois par mois de l'alcool.

Toxicomanie/pharmacodépendance Addiction

Processus de dépendance et habitude

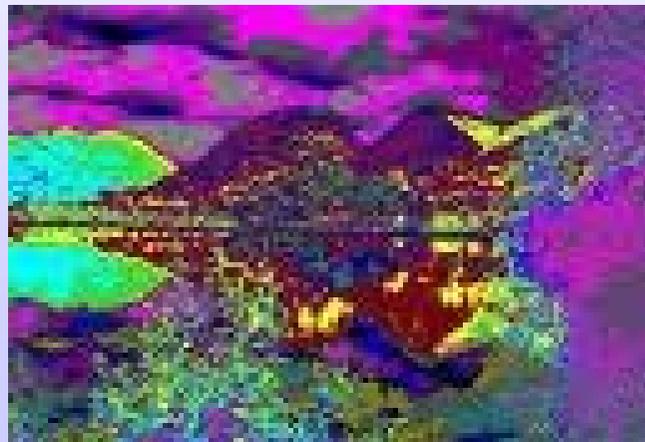
- Besoin compulsif d'absorber une substance.
- Réduction progressive et disparition d'une réponse à la suite d'une répétition régulière du stimulus.
- Symptômes de manque au sevrage.

- Comportement et facteurs culturels aussi vieux que l'humanité.
- Consommation des substances pour soulager la douleur, apaiser l'anxiété, augmenter la vigilance, induire le sommeil, se faire plaisir...

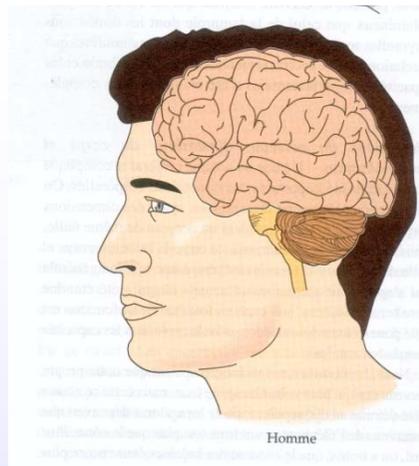
La cible des addictions : le système nerveux



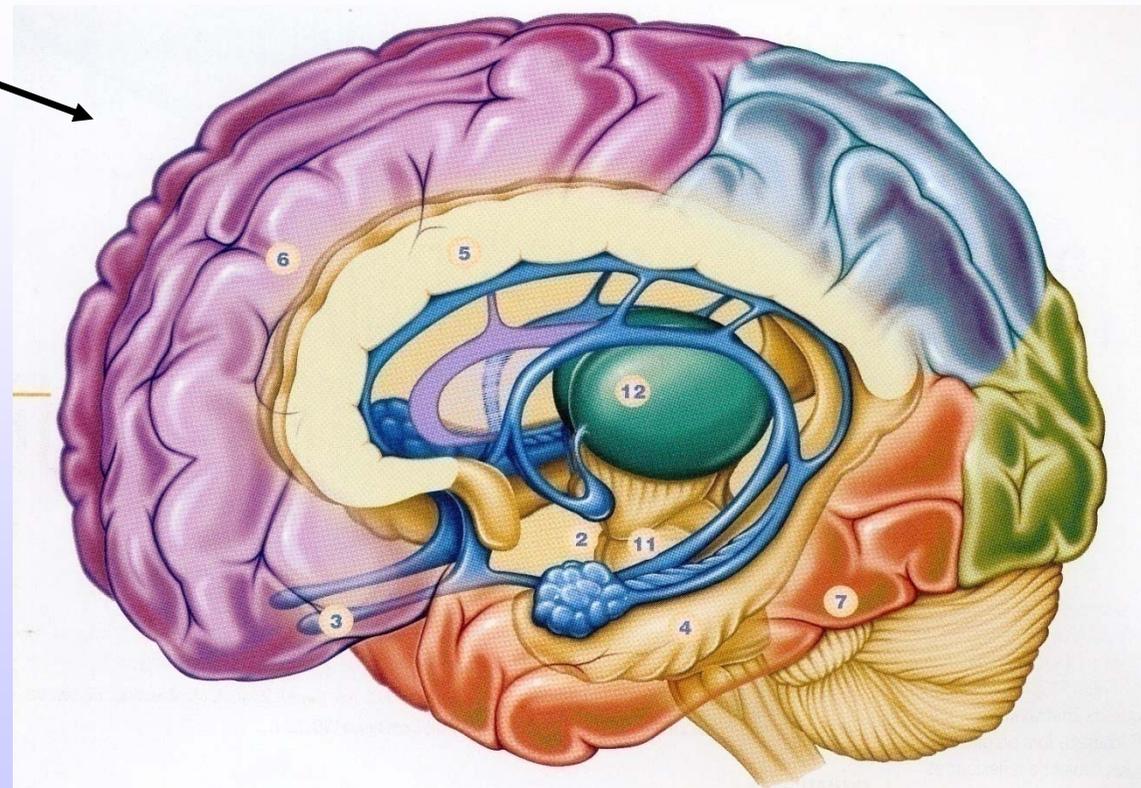
**Toutes ces molécules agissent sur
le Système Nerveux Central
en modifiant l'activité de neurones
et leurs transmissions synaptiques.**



Au centre des processus addictif: le système nerveux



Le cerveau



Au cœur des fonctions cérébrales

Le cortex frontal

Le contrôle du comportement

Le système limbique

Le contrôle émotionnel

Processus de mémoire

Le noyau accumbens

Le système de récompense –plaisir

Autostimulation

Le striatum

Le contrôle moteur

La mémoire motrice

Les automatismes

La mémoire et plasticité synaptique

Importance du contexte lié à l'expérience



Processus addictif et mémoire

L'expérience vécue par la prise d'alcool, de cocaïne, de jeux intenses ou de somnifère laisse une trace mémorisée. Chaque substance ou comportement induit des effets différents en fonction des cibles cérébrales atteintes. Leur point commun est de laisser des marques moléculaires dans des réseaux cérébraux.

L'émotion forte ressentie, le plaisir ou l'apaisement procuré donnera l'envie pour certaines personnes de recommencer afin de retrouver les mêmes sensations.

La répétition provoquera dans le cerveau des empreintes qui modifieront l'activité des neurones à long terme.

Cette expérience laisse une trace mémorisée consciente et inconsciente

Expérience et mémoire

Tout événement de vie et le processus addictif en fait parti laisse une trace dans notre mémoire.

Notre mémoire est plurielle : certains événements sont mémorisés pour quelques heures, mémoire à court terme; d'autres sont mémorisés pendant de longues années, mémoire à long terme.

Les ressenties intenses, activant le système limbique, et les répétitions de consommation ou de comportements, activant le système d'autostimulation, s'inscrivent dans une mémoire à long terme.

La mémoire à long terme se décline en plusieurs catégories:

- Une mémoire implicite qui crée des automatismes par répétition. Les gestes deviennent en partie inconscient.
- Une mémoire explicite, consciente qui nous permet d'apprendre des connaissances nouvelles.
- Une mémoire épisodique autobiographique, notre histoire de vie.

Le système limbique

Traitement des émotions : peur, la joie....

Les structures sous-corticales:

Le cortex cingulaire

L'hippocampe

L'amygdale

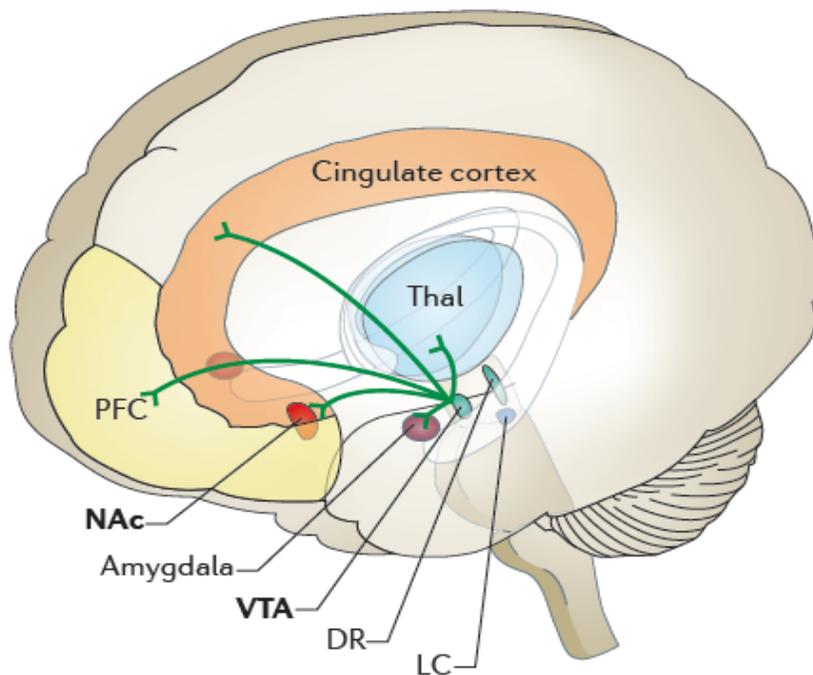
Le septum

Le bulbe olfactif

Mémoire et apprentissage

Structures cérébrales impliquées dans l'autostimulation

Traitement des informations de plaisir



Circuits d'autostimulation

Mémoire et apprentissage

Rôle important de la libération de DA dans le noyau accumbens.
Les cannabinoïdes, opioïdes et alcool modifient la libération de DA

Le cortex frontal

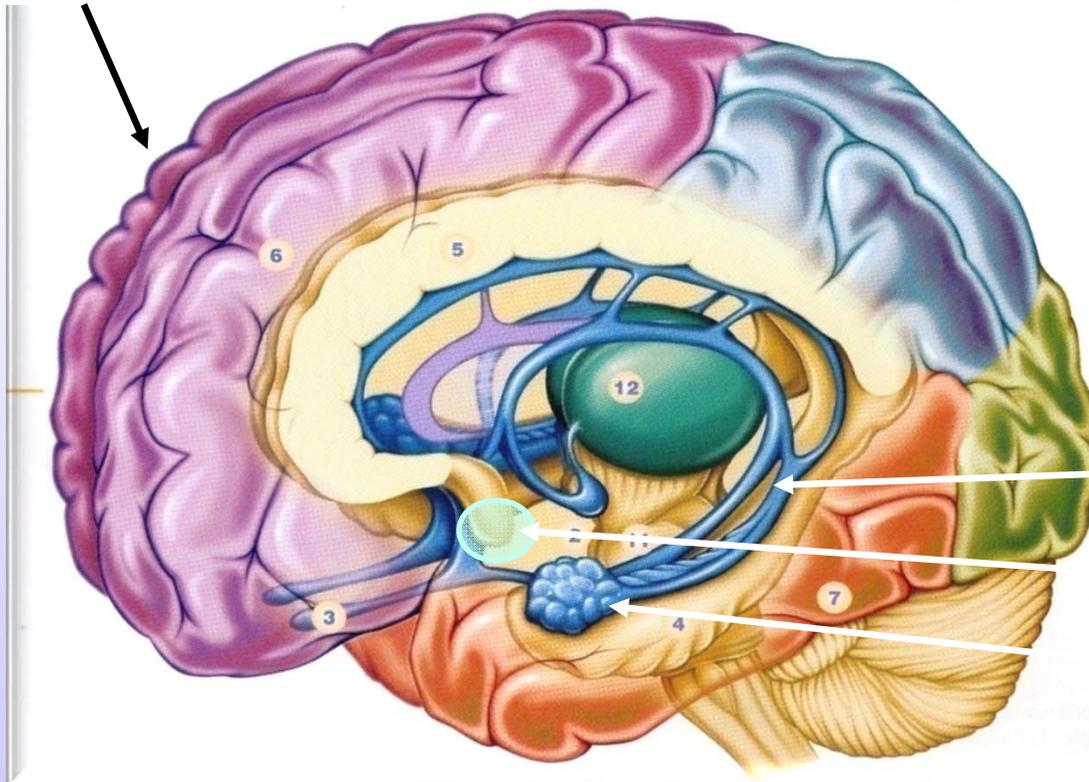
Importance du cortex frontal dans le contrôle de nos comportements

L'activation du cortex frontal est impliquée dans différentes fonctions:

- Mémoire de travail
- Attention, Vigilance
- Programmation des actes
- Préparation et contrôle de la motricité
- Fonctions exécutives
- Prise de décision
- Langage
- Empathie
- Comportement social

Rôles dans la mémoire et des émotions

Cortex frontal



Différentes mémoires:
mémoire implicite
mémoire explicite

Le système limbique

l'hippocampe

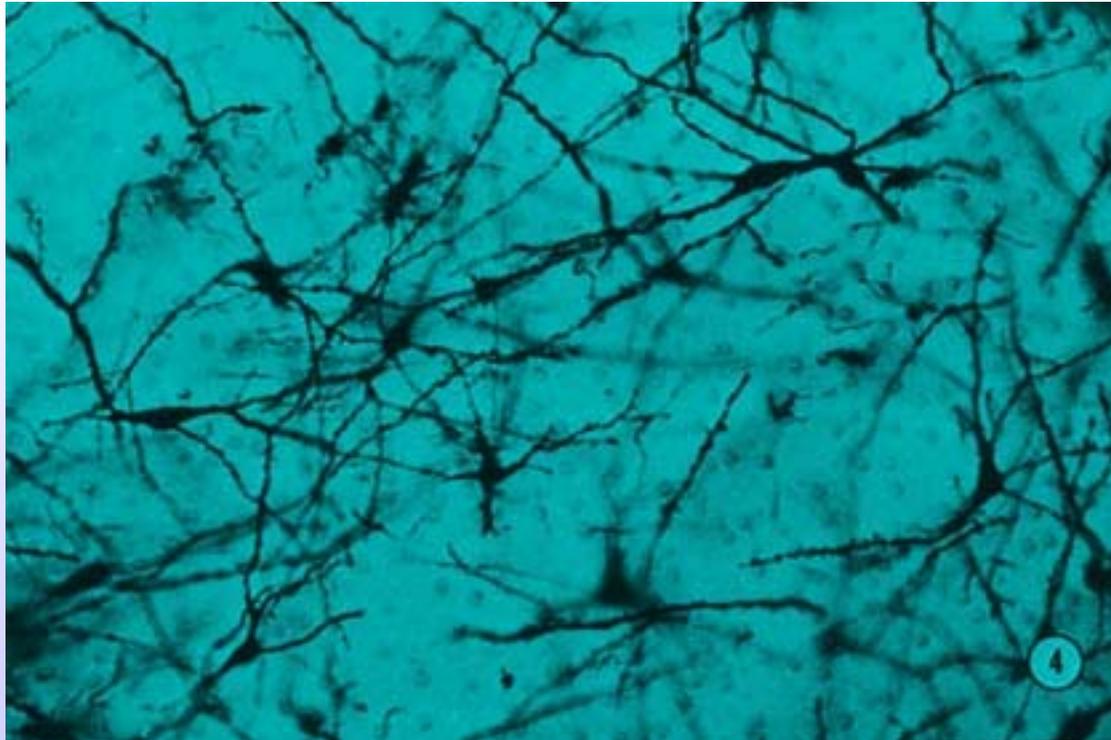
le noyau accumbens

l'amygdale

intégration des émotions

La mémoire est associative

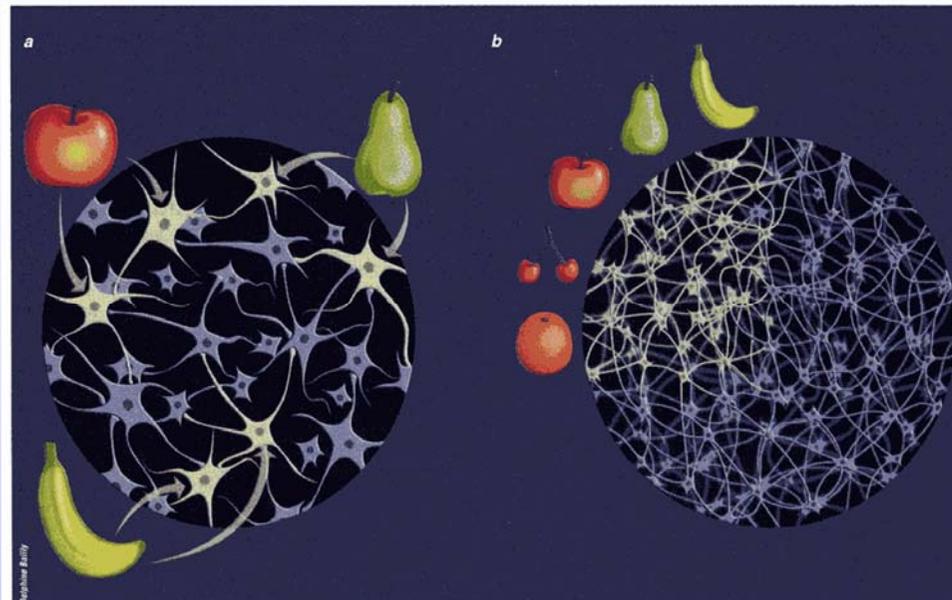
La mémoire consolide les informations associées au contexte de l'expérience vécue



Rôle des associations mémorisées qui se distribuent dans des réseaux de neurones.

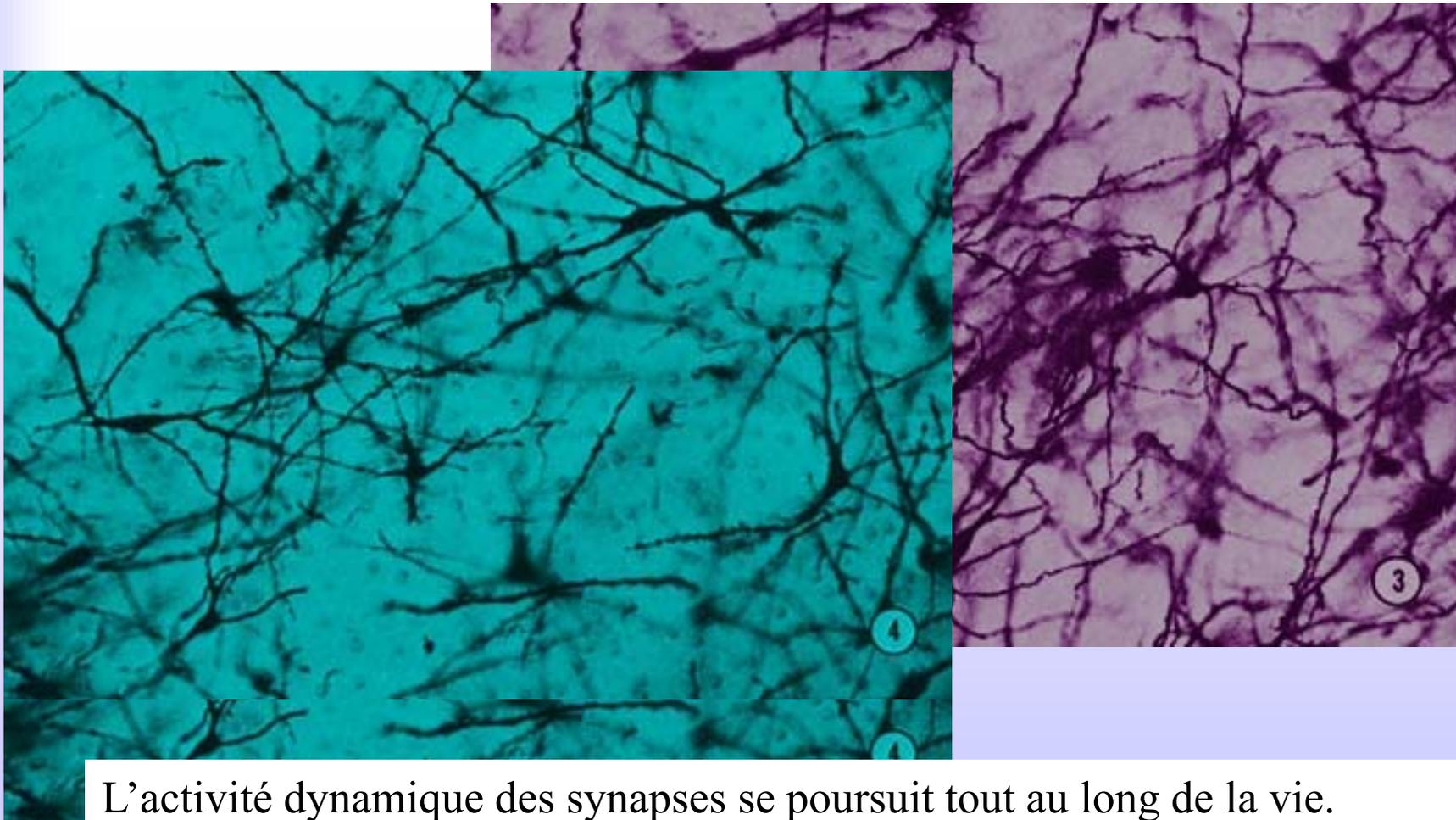
La mémoire modifie des réseaux de neurones

La mémoire est sous-tendue par le processus de plasticité synaptique



Importance du contexte
et de la mémorisation des 1ères expériences

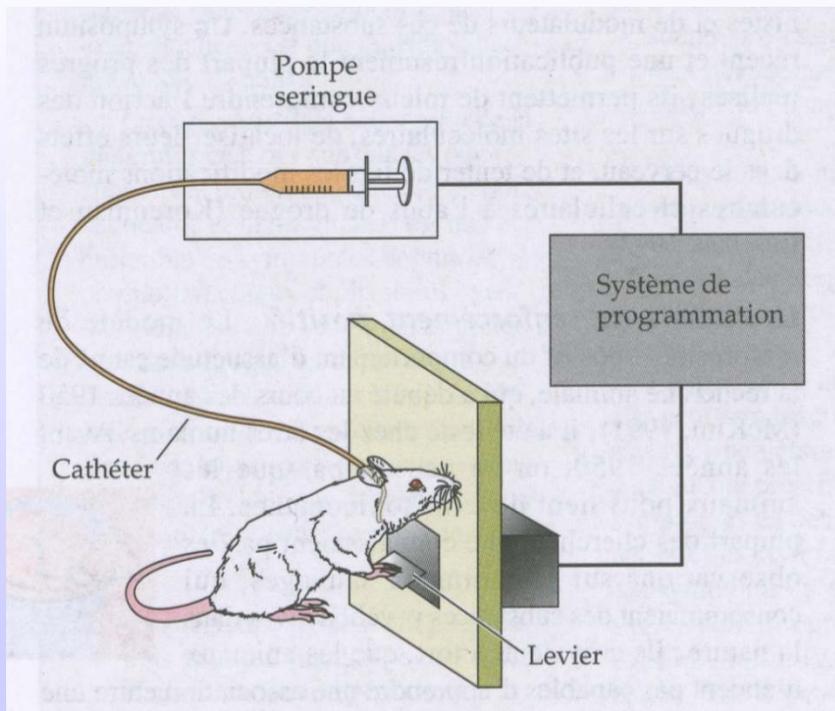
Les neurones se connectent en réseaux par des synapses



L'activité dynamique des synapses se poursuit tout au long de la vie.

Rôle du plaisir dans l'apprentissage : l'implication du noyau accumbens

Traitement des informations de plaisir par le noyau accumbens dans le circuit d'autostimulation



Le plaisir d'apprendre consolide et accélère le processus de mémorisation. Il provoque l'envie de recommencer l'activité plaisante d'où l'activation du circuit d'autostimulation.

Le plaisir et Dopamine

Rôle important de la libération de DA dans le noyau accumbens.
Les cannabinoïdes, opioïdes et alcool modifient la libération de DA

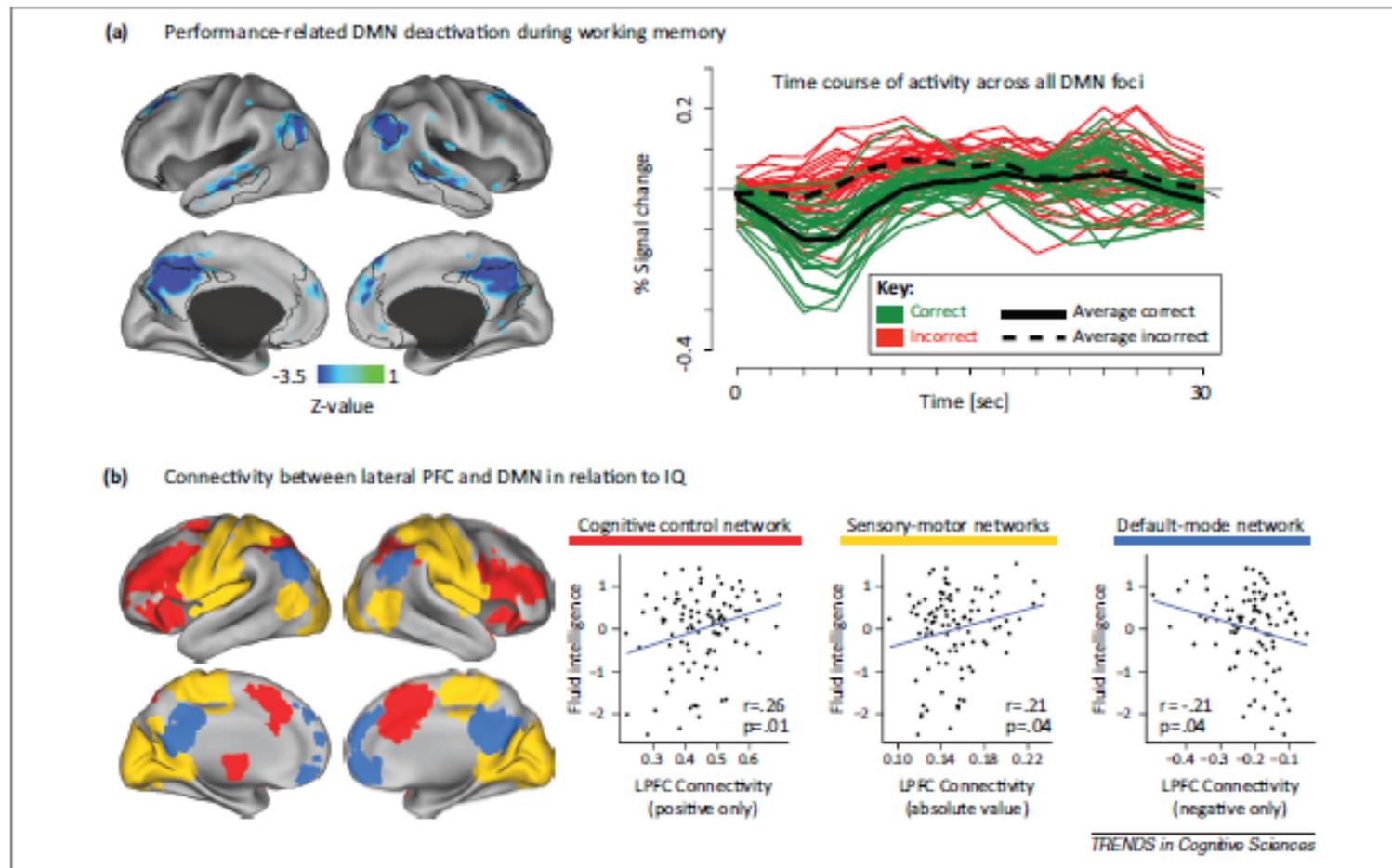
Modifications de la vigilance, l'attention, la motricité, de l'appétit....

Les psychostimulants

Les amphétamines, la cocaïne

hyperactivité,
augmentation de vigilance,
augmentation de la confiance en soi,
coupe-faim

Modifications des réseaux neuronaux et de l'activité cérébrale



Impaired inhibitory control in 'internet addiction disorder': A functional magnetic resonance imaging study

Guangheng Dong ^{a,*}, Elise E. DeVito ^b, Xiaoxia Du ^c, Zhuoya Cui ^d

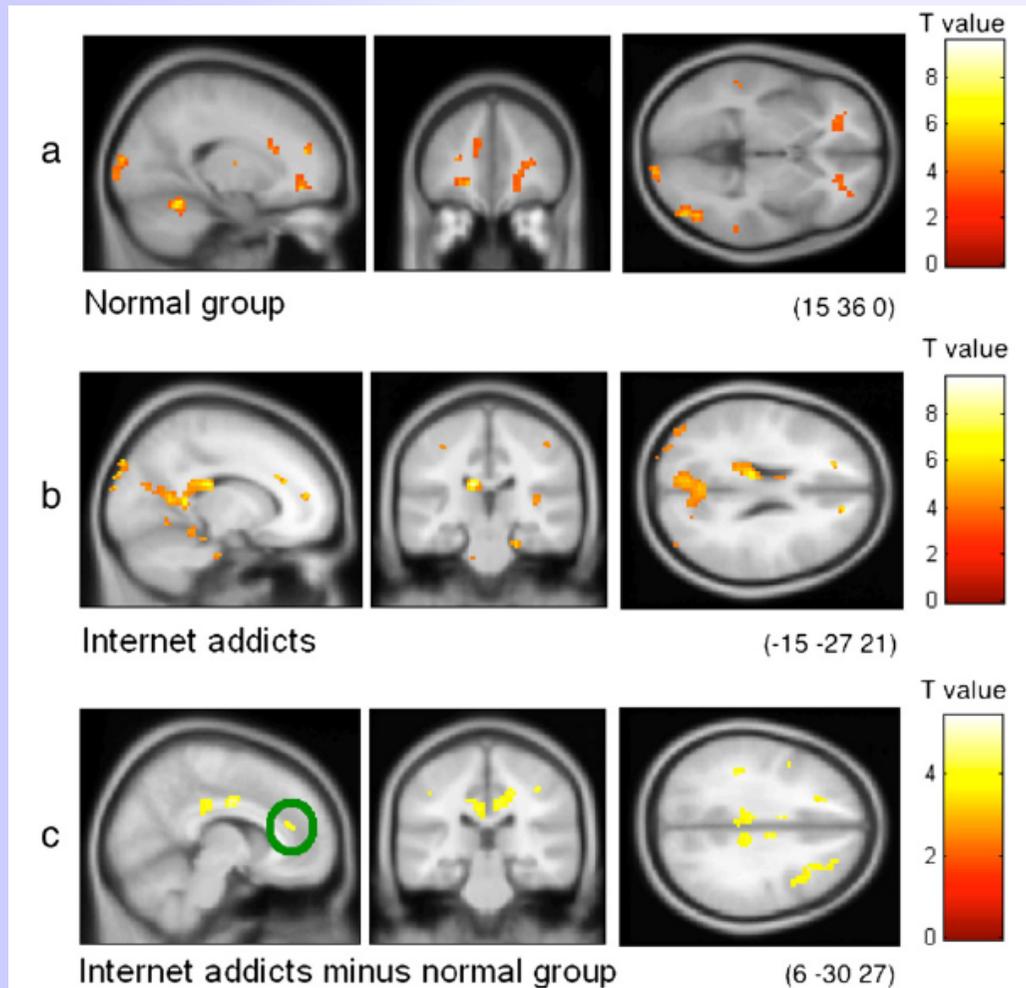
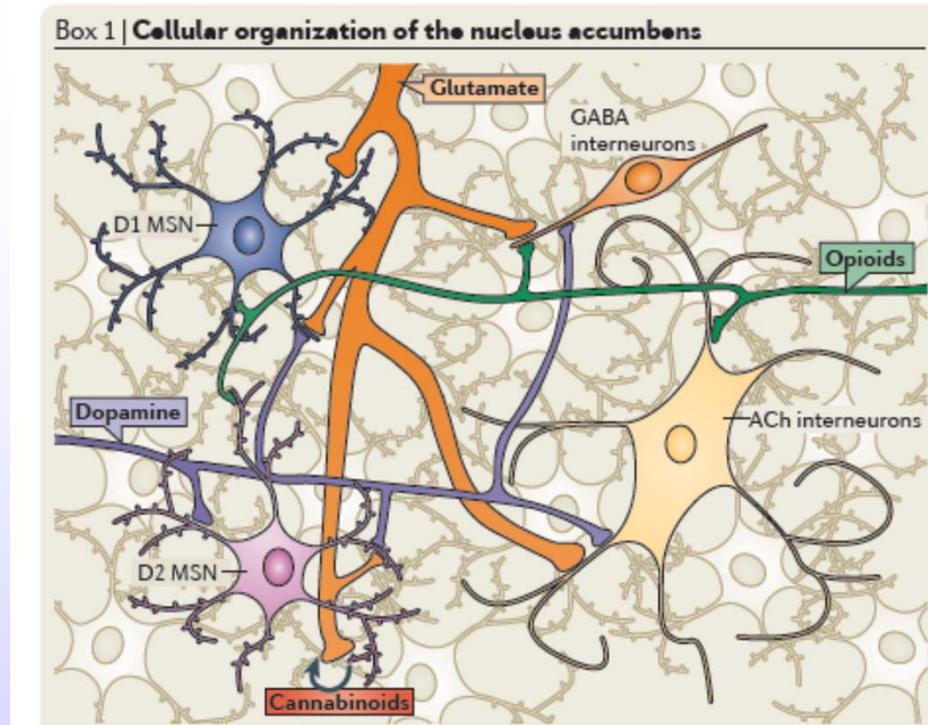


Fig. 1. Activation differences in internet addicts and control groups following incongruent stimuli ($p < 0.05$ corrected and with extent threshold: $k > 10$ voxels.). The figures are shown in different coordinates to give the most complete view of the results.

Processus de plasticité synaptique



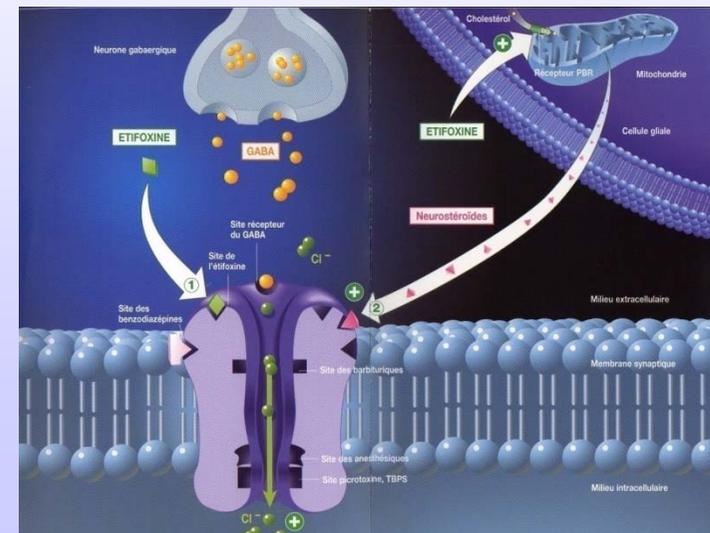
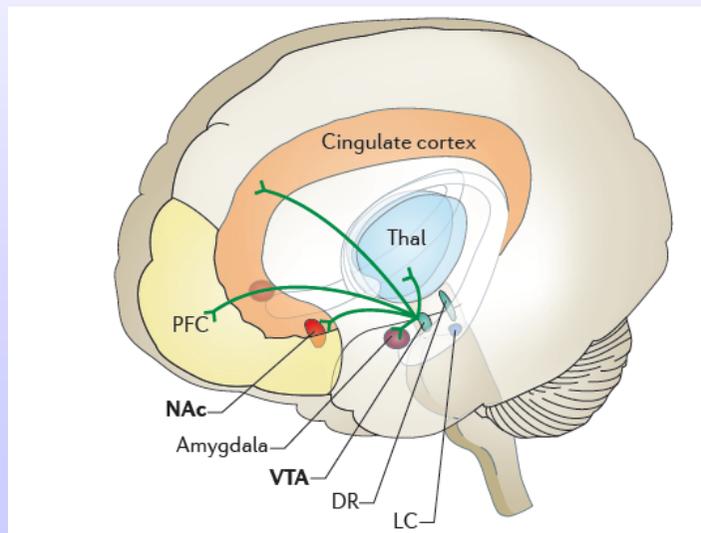
Le processus de plasticité synaptique modifie à long terme l'activité synaptique. Les cibles de ces modifications sont les protéines synaptiques, par exemple récepteurs ou transporteurs de neurotransmetteurs.

Exemple le rôle des récepteurs GABA dans l'anxiété

Les tranquillisants ou anxiolytiques ont une action sur le récepteur du GABA, neurotransmetteur inhibiteur.

Ils diminuent ainsi l'excitabilité des neurones.

Exemple: les benzodiazépines potentialisent l'action du récepteur GABA de type A.



Effets néfastes

Dans le cerveau modifications de réseaux de neurones

Destruction de populations de neurones:
neurones DA, MPTP
neurones 5-HT, ecstasy

Troubles graves du comportement :
psychoses induites cocaïne et amphétamines

Troubles de la vigilance:
accidents de voiture, mort ou handicap grave
dus à l'alcool, aux hypnotiques, au cannabis...

Déterminisme et fatalité ou possibilité de choix et libre arbitre ?

Vieille querelle : Inné ou acquis ?

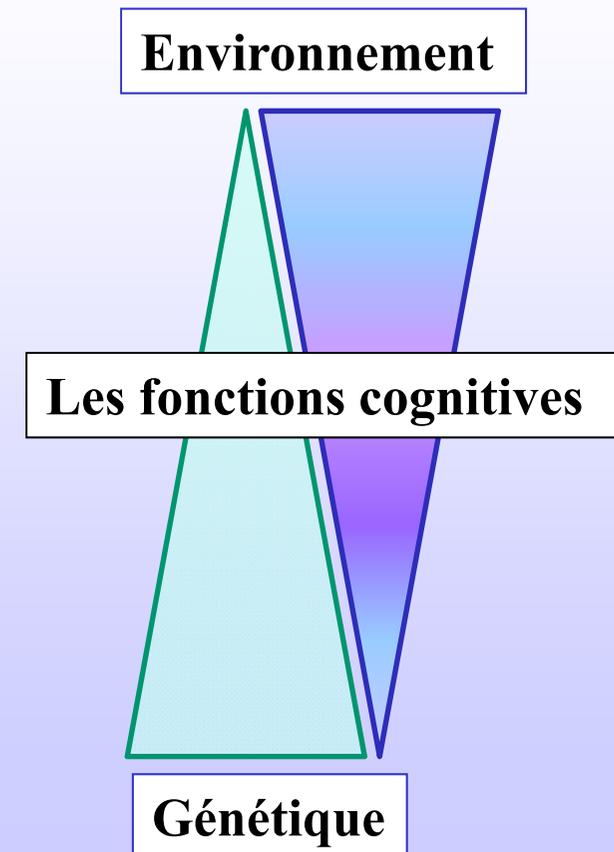


Diversité individuelle

Comportement et personnalité

Notre personnalité est complexe, elle se construit à travers nos expériences sensorielles, motrices et cognitives.

- Éléments notre génome
- Éléments acquis, apprentissage, culture, imitation
- Impacts et interactions entre le génome et l'environnement



Vulnérabilités génétiques

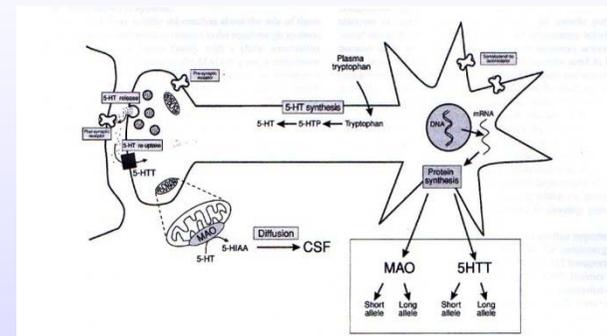
Héritage parental de l'information génétique

Implication de gènes en relation avec les neurotransmissions synaptiques:

transporteurs de la DA

Sous-unités du récepteur GABA_A,

Récepteurs CB1



Un gène code l'information de synthèse d'une protéine mais ne code pas pour un comportement.

Exemple de gènes de vulnérabilités

Un gène de vulnérabilité augmente le risque de développer une addiction mais ne détermine pas un comportement.

Transmission Dopamine:

Récepteurs DRD2, DRD4

Transporteur DAT = SLC6A3

Enzyme de synthèse = TH (Tyrosine Hydroxylase)

Enzymes de dégradation MAO (MonoAmine Oxydase), COMT
(Cathéchol-O-Methyl Transférase)

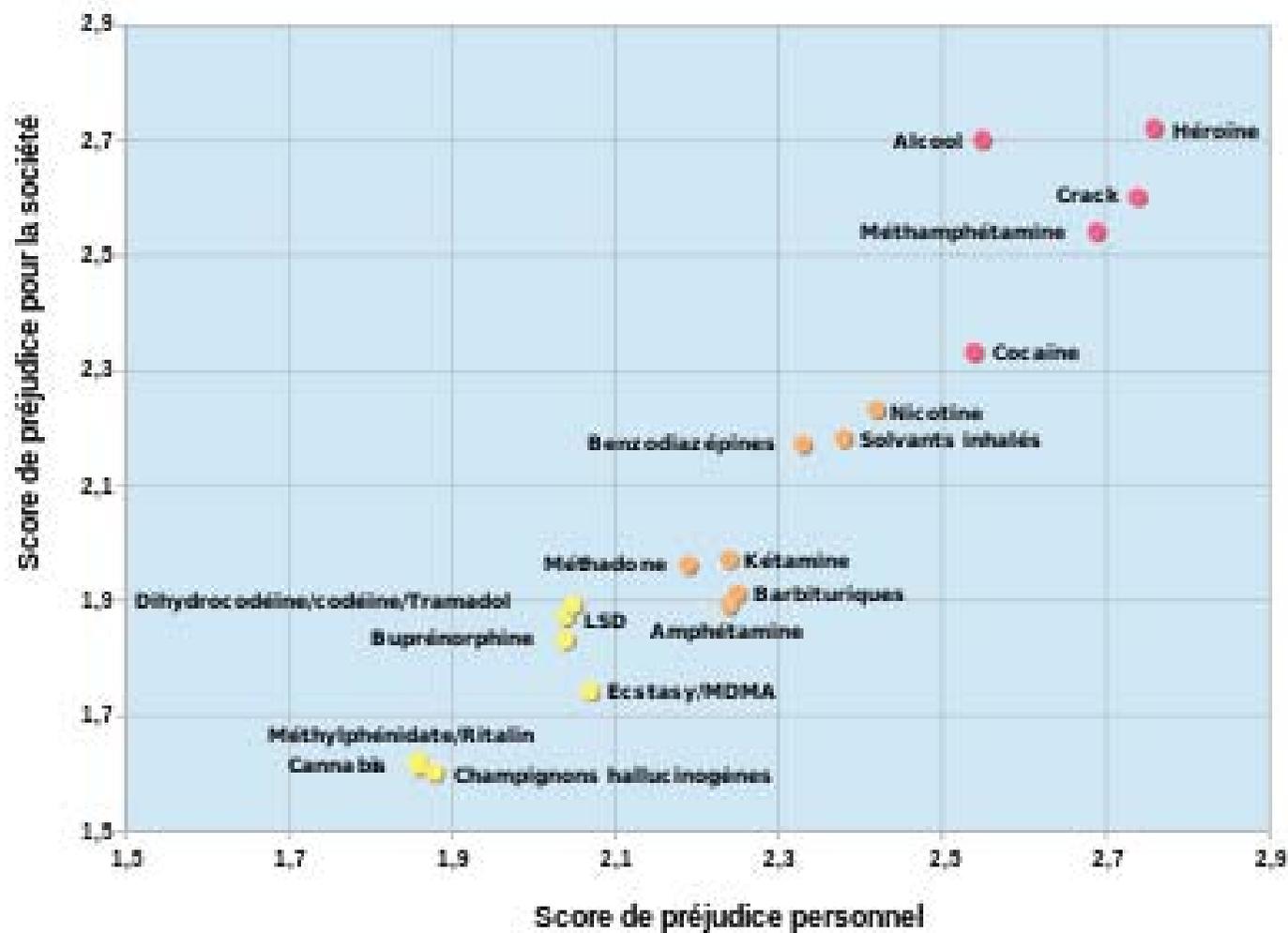
Transmission sérotonine

récepteur HTR1B

Transporteur 5HTT = SLC6A4

Enzyme de synthèse = TPH1,2 (Tryptophane Hydroxylase 1 ou 2)

La méthamphétamine



Enquête de 2011 en Ecosse

Les gènes de vulnérabilités

Transmission Acétylcholine _récepteur nicotinique

Récepteurs CHRNA4, CHRNA5, CHRNA3,
CHRNB4, CYP2A6 (cytochrome P450 2A6, nicotine C-oxydase)

Transmission opiacée

récepteurs μ = OPRM1,

récepteur delta = OPRD1

récepteur kappa = OPRK1

Alcool

Alcool déhydrogénase = ADH1B, ADH2

Aldéhyde déhydrogénase 2 = ALDH2

Cannabis CNR1, CYP2C9

Gènes et dépendance

30 à 50% de personnes deviennent dépendantes

Dépendance aux opiacés:

Environ 150 000 personnes traitées pour dépendance

90 000 traitées avec buprénorphine

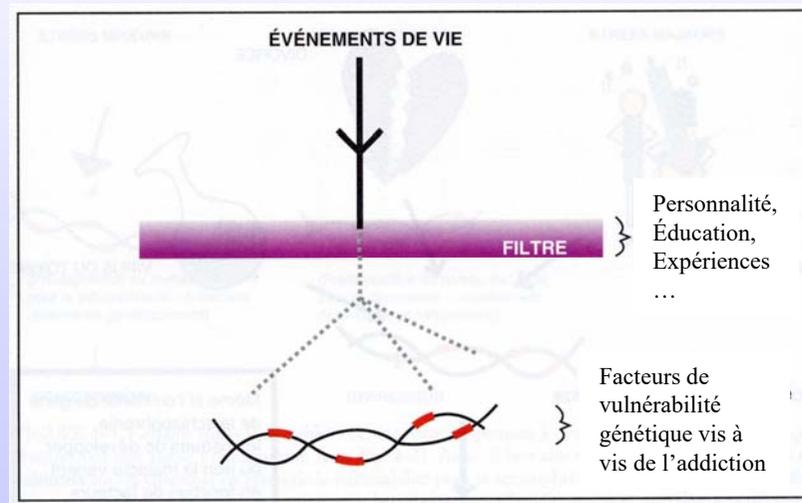
20 000 traitées avec méthadone

Dépendance à l'alcool

Traitement par le Baclofène agoniste GABA_B

Génétique et épigénétique

- Information génétique
- Histoire de vie – vécu individuel
- Fonctions cognitives
- Interactions avec les autres

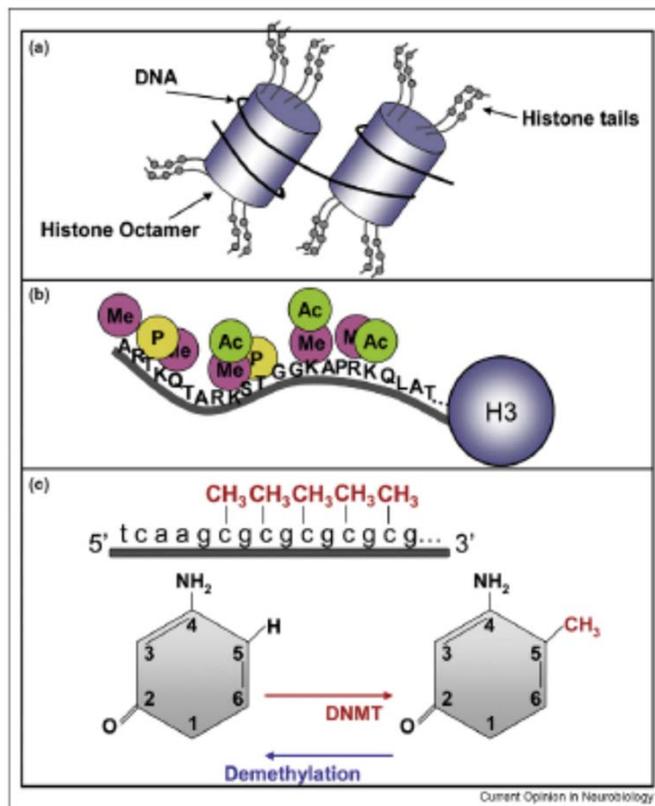


Filtres:
Expériences
Connaissances
Anticipation
Education
Interdits...

Le rôle de l'épigénétique

L'épigénétique concerne des modifications qui ne sont pas codées par des séquences de nucléotides. Les facteurs épigénétiques contrôlent de la transcription. Et de ce fait ils peuvent modifier l'activité cellulaire.

Contrôle de l'expression des gènes



Contrôle de la transcription

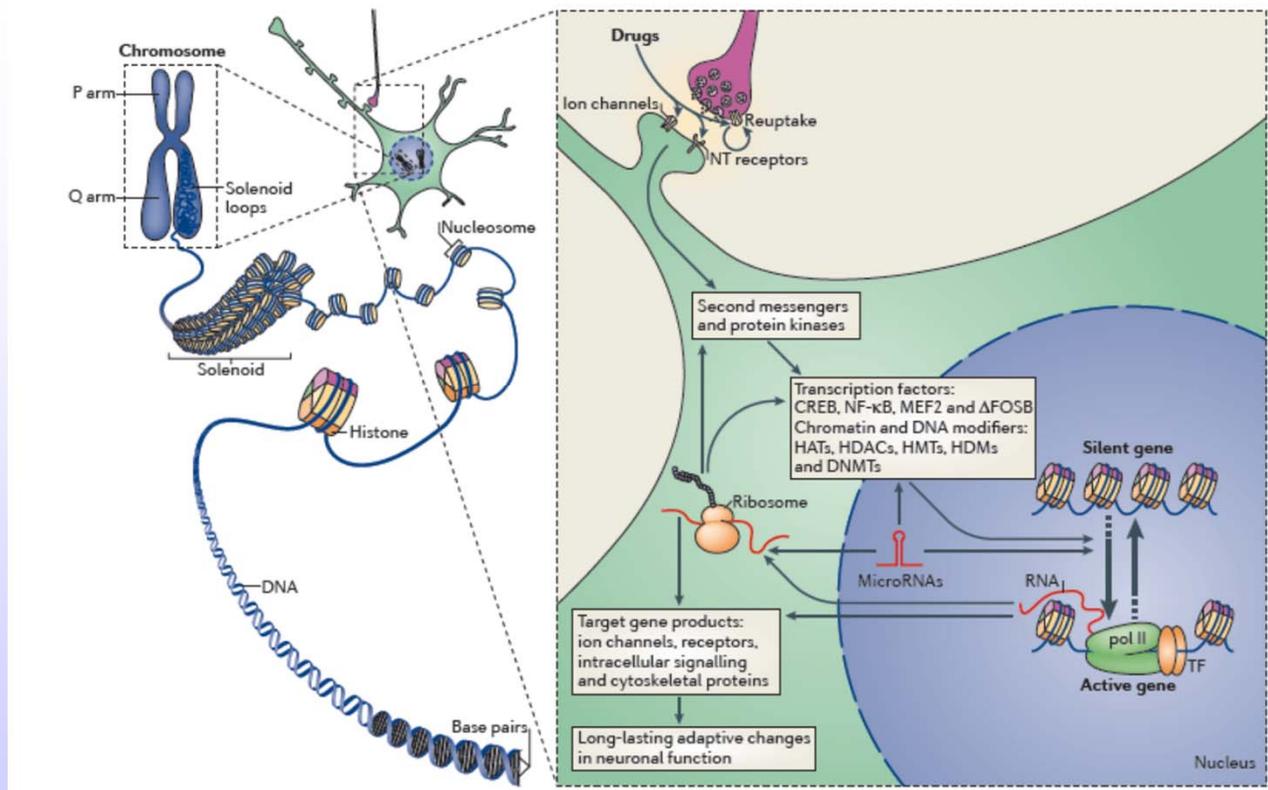
Structure tridimensionnelle de la chromatine

Acétylation des histones:
Facilite la transcription

Méthylation des cytosines:
Inhibe la transcription

Modification de la structure de l'ADN

De l'expression des gènes à l'activité cellulaire



"Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction
de AJ Robison et EJ Nestler, Nature Rev Neurosci 2011

Dépendance

Passage d'un acte récréatif à un acte abusif.
Modifications négatives avec l'entourage.
Souffrance pour la personne et sa famille.

Tous les individus ne sont pas égaux devant les risques de dépendance

Fragilités :

- ✓ physiologique
- ✓ psychologique

Effets néfastes

Les cancers : alcool, nicotine
modification de l'expression de gènes
dérégulation du cycle mitotique

L'alcool: atteinte hépatique, cirrhoses

Troubles du comportement social
problème relationnel
vie sociale, familiale perturbée...

Le sevrage induit le manque

La dépendance est induite par des modifications des réseaux de neurones.

Le manque s'exprime par des douleurs physiologiques: douleurs, nausées, vomissements, fièvre, crampes...
Et des troubles psychologiques: dépression....

Le sevrage

Objectif: diminuer les sensations de mal-être général
Ainsi que les douleurs psychologiques et physiologiques liées à la sensation de manque

Habitude à l'absence de la substance addictive

Aide par un traitement pharmacologique: molécules de substitution: la naloxone, la méthadone ou la buprénorphine (subutex®), (l'iboga) pour les opioïdes mais aussi nécessité d'un soutien psychologique absence de molécules substitutives pour autres addiction.
Traitement de l'alcoolisme par le baclofen.

Diminution des douleurs par de nouvelles modifications de la transmission synaptique

Les rechutes

Risque majeur même après une très longue période d'abstinence.

Les rechutes sont en relation avec l'empreinte mémorisée dans le cerveau

Les causes des rechutes

Recherche d'apaisement

Douleur

Anxiété

Stress

Recherche d'une assurance

Déshinibition comportementale en groupe

Appartenance à un groupe

Effet de société de socialisation,

Adhésion à un groupe

Eviter l'exclusion

Anticipation et prévention

Connaître pour mieux se comprendre
et devenir ainsi moins vulnérable.