

Lauréat du «Prix Otto Naegeli» 2020

Modèle des circuits de l'addiction: physiopathologie et possibilités thérapeutiques

Prof. Dr méd. Christian Lüscher

Département des Neurosciences fondamentales, Faculté de Médecine, Université de Genève, Genève

Vous trouverez l'éditorial relatif à cet article à la page 376-377 de ce numéro.

Introduction

Au cours des 15 dernières années, de nouvelles méthodes d'exploration dans les neurosciences ont permis d'évaluer les altérations neuronales qui sont à l'origine de la compulsion associée à l'addiction. La consommation de drogues se traduit initialement par une élévation du neurotransmetteur dopamine dans le centre de la récompense du cerveau. Par la suite, la communication entre les cellules nerveuses des principaux centres de décision est modifiée, les circuits neuronaux changent. Les individus vulnérables perdent alors le contrôle de leur consommation. Peut-on influencer ces processus? Le modèle des circuits ouvre des possibilités innovantes pour les traitements médicaux des addictions.

Les drogues sont omniprésentes. De nombreuses personnes les consomment à des fins récréatives ou pour soulager leur stress et leur anxiété. Les premières expériences de consommation se font généralement à l'adolescence. L'alcool et le cannabis jouent un rôle important. Bien que de nombreux consommateurs soient conscients des dangers, la consommation peut aller crescendo et conduire peu à peu à une perte de contrôle. La *consommation compulsive*, qui ne s'arrête pas lorsque des effets négatifs importants apparaissent, *définit l'addiction*.

Le fait qu'une personne développe une addiction dépend à la fois de la substance (l'héroïne entraîne une addiction plus rapide que le cannabis) et de la personne, ainsi que de son univers de vie. Certaines personnes perdent le contrôle après quelques semaines seulement, tandis que d'autres peuvent consommer de manière contrôlée pendant des années. Cette différence se retrouve par exemple dans le cas de la cocaïne, où environ 20% des consommateurs finissent par développer une addiction [1].

Depuis le début des années 2000, nous menons des recherches dans ce domaine au sein de notre laboratoire



Christian Lüscher

Le prix Otto Naegeli pour la recherche médicale



Le «Prix Otto Naegeli pour la recherche médicale» fut créé en l'honneur et au souvenir du grand scientifique et enseignant de médecine interne à l'Université de Zurich, le Professeur Otto Naegeli. Le prix est considéré

comme un des prix scientifiques les plus importants en Suisse. Il jouit d'une grande reconnaissance internationale.

Le «Prix Otto Naegeli» a pour but la promotion de la recherche médicale (recherche biomédicale fondamentale et recherche clinique). Il est décerné tous les deux ans à des chercheurs en Suisse. Le montant du prix est actuellement de 200 000 CHF. Le «Prix Otto Naegeli» est également destiné à encourager les jeunes chercheurs à poursuivre leurs recherches.

de la Faculté de médecine de l'Université de Genève. Nos expériences portent sur les problématiques suivantes.

La dopamine, dénominateur commun des drogues addictives

Les travaux menés par Assunta Imperato et Geatano di Chiara en Sardaigne à la fin des années 1980 constituent le point de départ. Ils ont pu mesurer la dopamine dans de minuscules échantillons du striatum par microdialyse [2]. Il s'est avéré que la cocaïne, les amphétamines et la morphine augmentaient la concentration de dopamine pendant plusieurs minutes dans le noyau accumbens ventral, mais pas dans le striatum dorsal. C'est cette constatation qui a par la suite été à la base de ce que l'on appelle l'«hypothèse dopaminergique» de l'addiction: dès lors qu'une substance augmente la dopamine dans l'accumbens, il y a un risque de développer une addiction.

En nous appuyant sur cette hypothèse, nous avons testé la drogue festive γ -hydroxybutyrate (GHB) en

2004 et les benzodiazépines en 2010 [3]. A cet effet, nous avons avant tout eu recours à des méthodes qui enregistrent l'activité électrique des neurones dopaminergiques. Depuis quatre ans, nous utilisons également un capteur dLight [4]; il s'agit d'une protéine que nous exprimons dans l'accumbens au moyen d'un vecteur viral. Comme dLight émet une fluorescence plus intense lorsque la concentration augmente, nous pouvons mesurer la dopamine afin de confirmer les résultats antérieurs et de tester de nouvelles substances. Actuellement, nous utilisons cette approche pour évaluer le risque d'addiction à la kétamine.

Nos propres résultats et d'autres résultats qui ont été publiés nous ont permis d'établir une classification mécanistique des drogues [5]. Elle repose sur trois mécanismes cellulaires qui augmentent la dopamine. La cocaïne, les amphétamines et l'ecstasy se lient à une protéine spécifique, ce qui bloque la recapture de la dopamine, avec en conséquence une augmentation de la concentration de cette dernière. Les opiacés, tels que l'héroïne, la morphine et le fentanyl, activent les récepteurs μ des opiacés, qui se trouvent uniquement sur les neurones à acide γ -aminobutyrique (GABA) dans l'aire tegmentale ventrale (ATV). Ces cellules inhibitrices sont inhibées, ce qui conduit finalement à une désinhibition des neurones dopaminergiques. Les mêmes mécanismes cellulaires sont à la base des effets du canna-

bis, du GHB et des benzodiazépines [6]. La nicotine, quant à elle, active directement les neurones dopaminergiques via le récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Seul l'alcool n'a pas pu être clairement classé en raison des nombreuses cibles moléculaires différentes.

La plasticité synaptique induite par les drogues comme corrélat des addictions

Les drogues addictives ont des effets importants sur le comportement des humains et des animaux. Lorsque des souris reçoivent une injection de cocaïne, elles développent par exemple un fort besoin de bouger, qui ne cesse de s'intensifier après l'injection et dans les jours qui suivent. Dans les années 1990, Terry Robinson et Kent Berridge, de l'université du Michigan, ont proposé le terme de «*sensibilisation locomotrice*» pour décrire ce phénomène [7]. Tout porte à croire que la dopamine est responsable de ce changement de comportement. En 2001, Robert Malenka et son équipe de Stanford (Etats-Unis) avaient observé que toutes les drogues addictives entraînaient un renforcement des synapses glutamatergiques dans le centre de la récompense dès la première injection [8]. En 2006, nous avons reproduit cette observation à Genève et en avons élaboré le mécanisme moléculaire [9, 10]. Cela nous a permis de développer, en 2012, un protocole de stimulation qui ramenait les

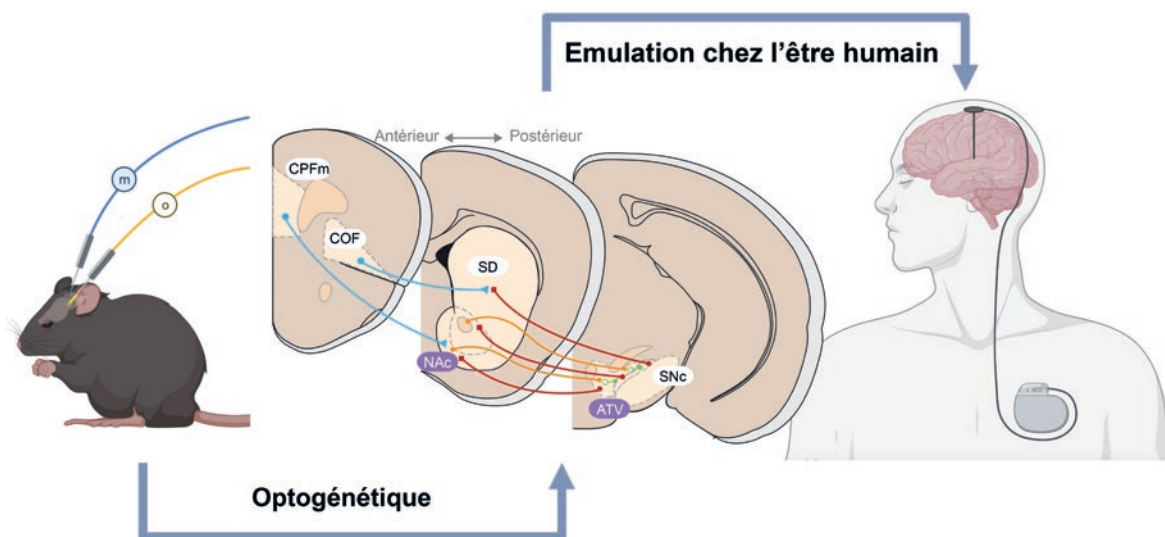


Figure 1: Modèle des circuits de l'addiction. Les observations (o) et manipulations (m) optogénétiques permettent d'introduire un modèle des circuits causal. Les coupes du cerveau montrent le système de récompense ventrale, qui est initialement influencé par les drogues (ATV: aire tegmentale ventrale; NAc: noyau accumbens; CPFm: cortex préfrontal médian). Le modèle montre également la connexion dorsale du cortex orbito-frontal (COF) au striatum dorsal (SD), qui est renforcée chez les individus compulsifs. Le modèle aide à développer de nouveaux traitements en extrapolant chez l'être humain, au moyen de la stimulation électrique ou de médicaments, les manipulations optogénétiques qui ont réussi à réduire les comportements addictifs chez l'animal.

Modifié d'après [17]: Nestler EJ, Lüscher C. The Molecular Basis of Drug Addiction: Linking Epigenetic to Synaptic and Circuit Mechanisms. *Neuron*. 2019;102(1):48-59. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.016. © 2019 Published by Elsevier Inc. Avec l'aimable autorisation de Elsevier Inc.

synapses à leur état initial immédiatement après leur renforcement par la cocaïne [11]. La sensibilisation locomotrice a ainsi disparu et les souris se sont comportées lors des injections suivantes de cocaïne comme si elles n'en avaient jamais reçu auparavant. Cette expérience a confirmé pour la première fois que les changements de comportement après la consommation de drogues sont causés par la plasticité synaptique induite par les drogues. Notre publication de 2012 a ainsi apporté la preuve d'un lien de causalité. Les drogues modifient donc le comportement en altérant la communication entre les cellules cérébrales dans ce que l'on appelle les circuits neuronaux. Cela a été reproduit depuis lors par d'autres groupes et peut être appliqué à la consommation d'autres drogues. Sur cette base, nous avons publié en 2016 la première version d'un «*modèle des circuits de l'addiction*» (fig. 1) [12].

Transition vers une consommation compulsive de drogues

Même la consommation récréative régulière de drogues dures n'entraîne une addiction que chez une minorité d'individus. Pour la cocaïne par exemple, comme nous l'avons mentionné, environ un cinquième des consommateurs perdent le contrôle au fil des ans et développent un comportement compulsif, comme l'équipe de Pier Vincenzo Piazza du Neurocentre Magendie à Bordeaux a pu le démontrer [13]. Cette transition vers une consommation compulsive n'a cependant pas pu être expliquée avec la première version de notre modèle. Nous avons donc essayé de trouver où, dans le cerveau, se prend la décision de recourir encore et encore à la drogue, bien que cela soit de toute évidence nuisible et pas réellement intentionnel.

Le pourcentage relativement faible de 20% de cocaïnomanes représente un grand défi, car nous avons dû inclure un très grand nombre d'animaux dans les expériences. Nous avons développé un modèle d'addiction avec un pourcentage plus élevé, de 50%, d'individus basculant vers un comportement compulsif [14]. Nous avons donné aux souris la possibilité de stimuler elles-mêmes les neurones dopaminergiques de l'ATV. Les animaux n'ont pas reçu de drogue, mais ont activé un levier qui a permis d'activer un laser qui a envoyé de la lumière dans le cerveau via une fibre optique. Nous y avons auparavant rendu les neurones dopaminergiques sensibles à la lumière par une manipulation optogénétique, à l'aide d'un vecteur viral contenant le gène de la channelrhodopsine, un canal sensible à la lumière.

Cela a conduit les animaux à actionner le levier de façon répétée; finalement, le comportement est devenu

compulsif chez environ la moitié des animaux. Chez ces individus, les neurones du cortex orbito-frontal (COF) ont été davantage activés, ce qui a entraîné un renforcement des synapses dans le striatum dorsal, le noyau cible des neurones du COF. Comme dans notre travail précédent, nous avons ici aussi été en mesure d'établir un lien de causalité entre la plasticité synaptique et le comportement [15].

Cette observation nous a certes permis de mieux comprendre les mécanismes neuronaux à l'origine de l'addiction. Toutefois, elle n'a pas permis de répondre à la question de savoir pourquoi certaines personnes sont plus susceptibles que d'autres de développer une addiction. La recherche clinique a montré que certains traits de personnalité jouent un rôle important à cet égard. Ainsi, les personnes qui ont tendance à prendre des décisions hâtives et impulsives sont particulièrement sujettes à l'addiction. Trevor Robbins et Barry Everett, de l'université de Cambridge, ont constaté qu'il en était de même dans un modèle de rat [16].

C'est pourquoi nous recherchons actuellement des corrélats neuronaux d'une vulnérabilité préexistante. L'accent est mis sur les mécanismes épigénétiques pouvant, en raison de certaines expériences de vie (par ex. stress), être à l'origine de l'expression de gènes dans les neurones du COF, qui rendent ces cellules particulièrement actives. Cette piste de recherche épigénétique nous semble prometteuse, car chez les rongeurs et chez les humains, une proportion à peu près égale d'individus perd le contrôle de sa consommation. Toutefois, les animaux de laboratoire sont quasiment identiques sur le plan génétique. Le génome des sujets humains, en revanche, varie fortement. La vulnérabilité n'est donc probablement pas la conséquence d'une prédisposition héréditaire. L'activité des gènes pourrait être gouvernée par des groupes méthyle ou des acétylations qui contrôlent l'accès à l'ADN. Ce sont aussi les univers de vie personnels qui déterminent lesquels de ces appendices un gène porte. Les travaux d'Eric Nestler de la Mount Sinai School of Medicine à New York sont intéressants dans ce contexte [17]. Il étudie comment l'exposition à la cocaïne régule l'expression des gènes, ce que nous pouvons maintenant comparer à la vulnérabilité épigénétique dans nos expériences.

Possibilités et défis pour de nouveaux traitements de l'addiction

En 2021, avec Patricia Janak de l'université Johns Hopkins de Baltimore, nous avons publié une deuxième version du modèle des circuits [18]. Cette nouvelle version met l'accent sur la question suivante: Que

signifient ces connaissances pour le traitement de l'addiction? L'objectif principal du traitement devrait être de rétablir le fonctionnement normal des circuits cérébraux et, par conséquent, de normaliser le comportement. Cela pourrait être atteint au moyen d'une stimulation pharmacologique ou électrique ciblée. La stimulation électrique profonde du cerveau («deep brain stimulation» [DBS]) est utilisée en médecine depuis les années 1990 pour traiter la maladie de Parkinson [19]. Ce procédé pourrait également être utile contre l'addiction. En 2015, notre équipe avait déjà mis le doigt sur cette piste chez des souris cocaïnomanes, en parvenant à rétablir, par stimulation optogénétique ciblée, les synapses altérées par la consommation de drogue dans leur état normal [20]. Nous avons alors essayé de stimuler les neurones avec des impulsions électriques comparables, car contrairement aux manipulations optogénétiques, on pourrait aussi les utiliser chez les humains. Et effectivement, l'effet était le même: les animaux perdaient leur envie irrésistible de cocaïne.

La méthode n'a toutefois pas encore pu être testée sur des humains. L'une des principales raisons est qu'une intervention chirurgicale n'est envisageable que pour très peu de personnes en proie à une addiction. C'est pourquoi plusieurs équipes de chercheurs tentent de mettre au point une méthode non invasive de stimulation magnétique ou par ultrasons qui traversent le crâne. Comme les champs magnétiques ne pénètrent pas très profondément dans le cerveau, il faut cibler des zones cérébrales plus superficielles, comme le cortex préfrontal ou orbito-frontal.

Enfin, les circonstances sociales jouent également un rôle majeur dans la consommation quotidienne de drogues. Outre les interventions directes sur les circuits cérébraux de l'addiction, il est donc tout aussi important d'offrir un soutien psychosocial approprié aux personnes concernées.

Grâce au nouveau modèle des circuits, nous savons déjà bien mieux ce qui se passe dans le cerveau en cas d'addiction aux drogues. La recherche fondamentale, qui prend du temps et semble parfois même dépourvue d'objectif, en vaut la peine au plus tard le jour où les nouveaux traitements basés sur les circuits se révèlent efficaces chez les personnes souffrant d'addiction.

Remerciements

Je remercie tous les collaborateurs actuels et passés du laboratoire Lüscher pour leurs contributions inestimables. Les recherches du

laboratoire Lüscher sont soutenues depuis des années par le Fonds national suisse, le Conseil européen de la recherche et de nombreuses fondations privées. Les graphiques ont été réalisés avec Biorender. Une version étendue de la description du travail du laboratoire Lüscher a été publiée le 29.06.2021 dans *Gehirn und Geist, Spektrum der Wissenschaften*.

Disclosure statement

L'auteur a déclaré avoir reçu des subventions du Conseil européen de la recherche (F-Addict), du Fonds national suisse et des fondations privées.

Références

- 1 Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the national comorbidity survey. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 1994;2:244–68.
- 2 Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85:5274–8.
- 3 Cruz HG, et al. Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nature Neuroscience*. 2004;7:153–9.
- 4 Patriarchi T, et al. Ultrafast neuronal imaging of dopamine dynamics with designed genetically encoded sensors. *Science*. 2018;360:eaat4422.
- 5 Lüscher C, Ungless MA. The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS medicine*. 2006;3:e437.
- 6 Tan KR, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 2010;463:769–74.
- 7 Robinson T. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*. 1993;18:247–91.
- 8 Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*. 2001;411:583–7.
- 9 Mamelmi M, et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAc. *Nature Neuroscience*. 2009;12:1036–41.
- 10 Bellone C, Lüscher C. Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression. *Nature Neuroscience*. 2006;9:636–41.
- 11 Pascoli V, Turiault M, Lüscher C. Reversal of cocaine-evoked synaptic potentiation resets drug-induced adaptive behaviour. *Nature*. 2012;481:71–5.
- 12 Lüscher C. The Emergence of a Circuit Model for Addiction. *Annual Review of Neuroscience*. 2016;39:257–76.
- 13 Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*. 2004;305:1014–7.
- 14 Pascoli V, Terrier J, Hiver A, Lüscher C. Sufficiency of mesolimbic dopamine neuron stimulation for the progression to addiction. *Neuron*. 2015;88(5):1054–66.
- 15 Pascoli V, et al. Stochastic synaptic plasticity underlying compulsion in a model of addiction. *Nature*. 2018;564:366–71.
- 16 Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science*. 2008;320:1352–5.
- 17 Nestler EJ, Lüscher C. The Molecular Basis of Drug Addiction: Linking Epigenetic to Synaptic and Circuit Mechanisms. *Neuron*. 2019;102:48–59.
- 18 Lüscher C, Janak PH. Consolidating the circuit model for addiction. *Annual Review Neuroscience*. 2021;44:173–95.
- 19 Limousin P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339:1105–11.
- 20 Creed MC, Pascoli V, Lüscher C. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology. *Science*. 2015;347(6222):659–64.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Christian Lüscher
Faculté de Médecine
Université de Genève,
Rue Michel Servet 1
CH-1211 Genève 4
christian.luscher[at]unige.ch