

Neurobiologie des effets de la cocaïne

Anne-Françoise Chevalley, Dr en biologie, psychologue, collaboratrice scientifique COROMA, section des troubles anxieux et de l'humeur, Hôpital de Cery, Lausanne

Connue depuis des siècles des peuplades aborigènes d'Amérique du Sud, pour ses effets euphoriques stimulants, la cocaïne est le principal alcaloïde extrait des feuilles de la plante Erythroxylon coca. La cocaïne agit comme un anesthésique local.

La cocaïne est une substance qui présente un haut potentiel pour l'abus et la dépendance.

Les effets spécifiques de la cocaïne

Administrée à des sujets dépendants, la cocaïne entraîne dans les trois minutes tout d'abord une élévation du rythme cardiaque, de la transpiration et un intense sentiment d'excitation. Puis, des sentiments de plaisir caractérisés par une euphorie, une confiance en soi, un sentiment de bien-être et une meilleure sociabilité. Une dizaine de minutes après la prise, ces sentiments laissent déjà place aux émotions négatives caractérisées par de l'anxiété, des sentiments paranoïdes, une anhédonie, accompagnées une à deux minutes plus tard d'un besoin compulsif d'utiliser plus de cocaïne.

Le craving ou désir impérieux de prendre une drogue est l'un des problèmes majeurs des addictions et est particulièrement fort pour la cocaïne. Il peut être induit par les symptômes désagréables du sevrage et être déclenché par des facteurs environnementaux extérieurs tels que: des stimulations visuelles, auditives ou des situations sociales en relation avec la drogue. Le craving peut entraîner une rechute et ceci des mois, voire parfois des années, après l'arrêt de la cocaïne. Toutefois, après un à deux mois d'abstinence totale, ce désir de cocaïne s'atténue progressivement au point d'être plus facilement maîtrisable par la majorité des patients (1).

L'administration compulsive de substance "bingeing" est particulièrement observée chez les cocaïnomanes. Ce processus de perte de contrôle, cette boulimie de cocaïne existe même quand la cocaïne n'est plus perçue comme un plaisir et en

dépité des conséquences physiques négatives qu'elle engendre.

Le syndrome de manque ou le sevrage consécutif à la diminution de la cocaïne dans l'organisme, et donc de ses effets chez le sujet consommateur régulier, se traduit par une dysphorie, irritabilité et une perte de plaisir qui le poussent à reconsommer la substance.

La consommation conjointe d'alcool et de cocaïne donne naissance à un métabolite actif, le cocaéthylène, qui a lui-même un pouvoir fortement addictif et possède une demi-vie plus longue que la cocaïne. Les concentrations de cocaïne sont plus élevées avec l'alcool et les effets psychologiques plus importants, ce qui conduit le sujet à consommer de plus grandes quantités à la fois de cocaïne et d'alcool.

Mode d'action de la cocaïne au niveau cellulaire

La cocaïne se lie spécifiquement sur les transporteurs présynaptiques des monoamines. Elle inhibe le recaptage des amines après leur libération au niveau synaptique et ainsi accroît le contenu extracellulaire en dopamine (DA), sérotonine (5-HT) et noradrénaline (NA).

C'est son action pharmacologique sur les transporteurs de la dopamine au niveau du cerveau antérieur qui serait à l'origine des effets euphoriques subjectifs reportés chez l'homme et de ses effets renforçateurs ou de récompense.

Comme la cocaïne, l'amphétamine bloque le recaptage des amines via l'inhibition des transporteurs des monoamines. Toutefois, à la différence de la

cocaïne, l'amphétamine provoque en plus une libération accrue de DA, NA et 5-HT par les terminaisons synaptiques. La cocaïne entraîne un accroissement important (environ +20 %) du nombre des récepteurs opioïdes dans le cerveau. Les sujets qui consomment de la cocaïne en plus des opiacés (héroïne et/ou méthadone) vont augmenter leur consommation ou devront voir leur dose adaptée pour maintenir un équilibre satisfaisant.

Les mécanismes cérébraux impliqués dans l'action de la cocaïne

Les circuits de la récompense

De nombreuses données obtenues chez l'animal et récemment chez l'homme valident le modèle d'une action commune des substances psychoactives par activation de circuits nerveux spécifiques qui se projettent depuis le pons et le mésencéphale vers les régions antérieures du cerveau incluant l'amygdale, le cortex médian préfrontal, le cortex cingulaire antérieur, le pallidum ventral et des subdivisions du striatum en particulier le Noyau Accumbens (NAcc). L'activation des structures de ces circuits en association avec la perception d'un stimulus sensoriel assigne à ce stimulus une valeur positive. Les émotions, cognitions et comportements présents lors de l'activation de ces régions du cerveau ont ainsi plus de chance d'être reproduits. Ces circuits de la récompense représentent en quelque sorte le centre "qui donne du sens", qui signale à l'organisme que l'expérience qu'il vient de vivre est bénéfique et qui transcrit la motivation en comportement.

La neuropharmacologie et la neurochimie des circuits de la récompense ont été particulièrement investiguées, en particulier chez l'animal. Récemment, la neuroimagerie a permis d'obtenir des données fonctionnelles chez l'homme. Toutefois, suivant les techniques utilisées en imagerie, on enregistre des activations de régions cérébrales différentes car les processus mesurés ont des déroulements temporels différents (métabolisme du glucose: 30 minutes, flux sanguin cérébral-eau: 60 secondes; fMRI-niveau d'oxygénation sanguin: 3-5 secondes). Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA), les neurones sérotoninergiques des noyaux médian et dorsal du raphé ainsi que les neurones noradrénergiques du locus caeruleus

pontin innervent les structures du cerveau antérieur.

Des projections dopaminergiques partent de l'aire tegmentale ventrale vers le NAcc. Le NAcc semble intégrer la motivation dans le comportement ou l'émission motrice et traite l'information concernant l'attribution de la valeur de récompense principale en lien avec des données issues de l'amygdale et du VTA. En plus des monoamines, l'acide gamma-hydroxybutyrique (GABA) inhibiteur et le glutamate exciteur jouent des rôles clés dans la neurotransmission au niveau de ces régions cérébrales, comme c'est le cas également de nombreux neuropeptides comme: la cholecystokinine (CCK), substance P, neurotensine, les peptides opiacés endogènes dont l'enképhaline et la dynorphine. Les neurones dopaminergiques du VTA reçoivent une innervation GABAergique consécutive, intrinsèque via des interneurons locaux et extrinsèque issue du VTA et du Nacc. Le circuit des projections dopaminergiques du VTA vers le NAcc et les projections GABAergiques du NAcc vers le VTA constituent une boucle de rétroaction négative, assurant un mécanisme régulateur pour les sorties issues du VTA. Les interneurons locaux inhibiteurs sont eux-mêmes contrôlés par une innervation enképhalinergique inhibitrice, ce qui permet l'activation des projections issues du VTA par désinhibition. En plus de l'innervation monoaminergique issue du pons et du mésencéphale, le NAcc reçoit des stimulations excitatrices glutamatergiques venant de structures corticales (cortex cingulaire antérieur et préfrontal médian) et sous-corticales (amygdale, thalamus). Le NAcc serait donc le lieu d'intégration de la valeur de récompense, de la motivation et des données affectives, cognitives et sensorielles. En retour, le NAcc envoie des projections inhibitrices GABAergiques vers le pallidum ventral et la substance noire et le VTA, ce qui permettrait de gérer l'exécution du comportement moteur en fonction de ses attributs motivationnels (2).

Les mécanismes dopaminergiques

Les circuits de récompense dopaminergiques (les plus étudiés) constitueraient le principal substrat nerveux conférant à la cocaïne consommée une valeur de récompense, favorisant en retour sa quête et sa consommation répétée. Les circuits dopaminergiques mésolim-

biques et mésocorticaux opèrent en parallèle et interagissent entre eux, ces deux circuits semblent impliqués dans la consommation répétée de substance et en particulier de cocaïne (figure 1, page 21). Le circuit cérébral de récompense inclut de nombreuses structures cérébrales à caractère dopaminergique dont de nombreuses structures limbiques sous-corticales. Les structures cérébrales impliquées sont le VTA, le septum, le NAcc, le pallidum ventral, l'amygdale, le striatum, l'hippocampe, le cortex préfrontal, le gyrus cingulaire antérieur et l'hypothalamus.

Les structures à composantes dopaminergiques principalement impliquées dans l'attribution de la valeur de récompense de la cocaïne et du cocaéthylène sont l'aire tegmentale ventrale et les structures dans lesquelles les neurones dopaminergiques qui en sont issus se projettent soit: le NAcc et le pallidum ventral.

Au niveau du NAcc et du pallidum ventral, la dopamine peut établir des liaisons avec deux sous-types de récepteurs dopaminergiques soit D1 et D2 qui semblent situés sur des neurones différents. L'activation du sous-type D1 conduit à une augmentation d'AMP cyclique intracellulaire par activation d'une enzyme: l'adénylate cyclase via une protéine G stimulatrice. La liaison de la dopamine sur le sous-type D2 active une protéine G inhibitrice qui inhibe la formation d'AMP cyclique. L'AMP cyclique peut activer une protéine kinase A responsable de nombreux effets au niveau cellulaire, à la fois transitoire et à long-terme, comme des changements de la conductance au niveau des canaux ioniques et la régulation de la transcription génique à travers des produits comme c-Fos et c-Jun.

Biochimiquement, la contribution de l'ensemble: récepteur dopaminergique-protéine G-AMPc-Protéine Kinase-A, à l'initiation et le maintien de la quête de cocaïne, a été démontrée dans de nombreux modèles animaux (2).

Les connaissances actuelles, pour la plupart issues de l'expérimentation animale, suggèrent un rôle prépondérant des récepteurs du sous-type D2 dans l'effet de récompense de la cocaïne. Par contre, l'inhibition de l'effet de récompense serait plus souvent obtenu grâce à l'usage d'antagonistes D1 que celui d'antagonistes D2. L'augmentation de la concentration en dopamine dans la fente synaptique provoquerait une hyperactivation des récepteurs à la dopamine post-synap-

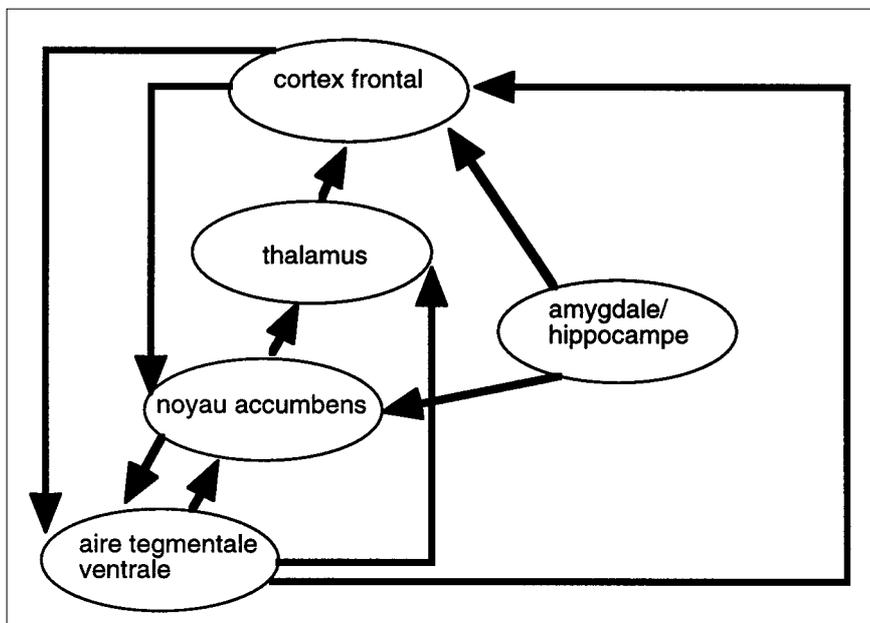


Figure 1: Les interactions entre circuits mésolimbiques et mésocorticaux

tique, particulièrement les récepteurs D3 (3).

Les mécanismes non-dopaminergiques

La cocaïne se lie avec les transporteurs présynaptiques des monoamines, sa présence affecte également la transmission sérotoninergique et noradrénergique au niveau du cerveau antérieur et du cortex cérébral. L'influence sérotoninergique et noradrénergique dans l'attribution de la valeur de récompense de la cocaïne a longtemps été sous-estimée. Toutefois, des travaux sur des souris mutantes ne possédant pas de transporteur pour la dopamine ont montré que ces dernières s'auto-administrent de la cocaïne, ce qui signifie que la valeur de récompense de la cocaïne peut-être attribuée par d'autres circuits que ceux précédemment décrits et suggère un rôle non négligeable des deux autres monoamines dans l'attribution de la valeur de récompense de la cocaïne.

Les derniers travaux se dirigent vers une interaction entre l'activité dopaminergique et sérotoninergique (voire noradrénergique) dans le circuit cérébral de récompense. Par exemple, les souris mutantes dépourvues de récepteurs sérotoninergiques-1b s'auto-administrent plus de cocaïne et d'alcool que celles qui possèdent ce récepteur.

Certains inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRSS) comme la fluoxétine (fuctine) diminueraient le besoin impétueux de cocaïne (craving) en simulant certains effets de cette dernière soit en augmentant la sérotonine disponible au

niveau extracellulaire.

Il semble que les récepteurs à la sérotonine de type 5HT1-A soient impliqués dans les propriétés stimulantes de la cocaïne. Le rôle des récepteurs 5HT3 a été évoqué (4). Les opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines) semblent également avoir un rôle dans les processus de récompense non seulement pour les opiacés mais également pour d'autres substances comme la cocaïne et l'éthanol. Les opiacés, l'amphétamine et dérivés (metamphétamine, crack, ecstasy) augmentent l'effet de récompense de la cocaïne.

Un antagoniste opiacé, la naltrexone réduit l'euphorie liée à l'injection de cocaïne, diminue le besoin/l'auto-administration de cocaïne et déplace la courbe dose-réponse à la cocaïne vers la droite (aussi observé avec la naloxone). La réduction de l'auto-administration de la cocaïne n'est obtenue que si la naltrexone est injectée au niveau de l'aire tegmentale ventrale, ce qui indique que le système opioïde module les effets de la cocaïne au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Parmi les antagonistes opiacés, les antagonistes mu et delta diminuent l'auto-administration de la cocaïne, ils inhiberaient les effets de récompense de la cocaïne. La beta-endorphine serait impliquée dans les processus conduisant au désir/besoin de cocaïne (5).

Administration aiguë de cocaïne - intoxication

La consommation de cocaïne chez un sujet naïf provoque l'activation des cir-

cuits dopaminergiques de la récompense avec libération accrue de dopamine, la cocaïne acquiert ainsi sa valeur de récompense au niveau cérébral. En neuroimagerie, pendant une intoxication aiguë à la cocaïne, on relève une diminution globale du flux cérébral sanguin dans tout le cerveau, y compris le cortex frontal, un effet qui peut-être attribué aux effets vasoconstricteurs de la cocaïne (6). Globalement, les résultats de la neuroimagerie de sujets intoxiqués à la cocaïne relèvent une activation du cortex préfrontal et du gyrus cingulaire antérieur, un effet lié aux propriétés renforçatrices de la cocaïne. Néanmoins, l'activation de ces régions frontales serait liée à l'histoire de la consommation de cocaïne du sujet (plus fréquente chez les abuseurs). L'activation du cortex préfrontal peut traduire la perception subjective de l'intoxication, les effets renforçateurs de la cocaïne ou l'amélioration de l'humeur du sujet (7).

Administration chronique de cocaïne - abus et dépendance

La dépendance à une substance psychoactive est une pathologie complexe résultant d'expositions récurrentes à la substance, modulée par des facteurs génétiques, développementaux et environnementaux. Les changements neurobiologiques qui l'accompagnent ne sont pas bien connus.

Chez le consommateur chronique de cocaïne, l'augmentation de la libération de dopamine au niveau cérébral et l'intensité des effets renforçateurs ressentis ("high") sont moindres (7).

La prise chronique de cocaïne engendre l'expression de gènes habituellement réprimés au niveau du noyau accumbens chez le rat. Cette dépression engendre la production de protéines de la famille Fos, le delta Fos B. Cette protéine accroît la sensibilité à la cocaïne et peut ainsi contribuer à l'addiction à cette drogue.

L'implication de la dopamine dans la dépendance aux substances semble se faire aux moyens de changements fonctionnels et structuraux dans les circuits qui sont modulés par la dopamine, impliquant des structures comme le cortex frontal. En effet, plusieurs travaux en imagerie fonctionnelle relèvent des changements volumétriques/structuraux au niveau du cortex frontal chez des sujets dépendants à la cocaïne ou à

d'autres substances comme l'alcool ou l'héroïne (7). Lors d'intoxication à la cocaïne, la libération de dopamine est accrue non seulement au niveau du NAcc mais également au niveau des régions frontales. Des résultats en imagerie fonctionnelle montrent que le métabolisme du glucose et le flux cérébral sont plus rapides dans le cortex préfrontal, orbitofrontal et le striatum chez des sujets consommant de la cocaïne de façon nocive pour la santé à qui on administre en IV et de façon séquentielle du méthylphénidate, une substance qui produit des effets analogues à la cocaïne. L'activation orbitofrontale n'est observée que chez les sujets chez qui le méthylphénidate induit un désir intense de substance et l'activation du cortex préfrontal est enregistrée chez les sujets chez qui le méthylphénidate administré améliore l'humeur.

L'activation du cortex frontal en neuroimagerie n'est pas seulement obtenu lors de l'administration aiguë de cocaïne (intoxication) mais également lors du craving chez les consommateurs chroniques de cocaïne. Le craving ou désir de substance est associé aux réflexes conditionnés ou réponses acquises qui lient la substance et son environnement à un plaisir ou à une expérience de toute puissance intense. Les substrats neuroanatomiques impliqués dans la consolidation de cette mémoire sont l'amygdale et l'hippocampe mais l'activation du circuit thalamo-orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur fixerait l'importance de l'expérience de craving vécue (7).

Plusieurs études utilisant des techniques de neuroimagerie différentes ont reporté une activation des zones frontolimbiques avec des cocaïnomanes exposés à des enregistrements vidéo présentant différents stimuli associés à la consommation de cocaïne (8-12). De même, la description par des cocaïnomanes de leur technique de préparation de la cocaïne engendre une activation du cortex orbitofrontal (13).

Le désir ou craving peut être lié au souvenir d'une expérience émotionnelle forte liée à la cocaïne mais aussi à l'anticipation d'une récompense future qui serait obtenue en consommant.

L'importance des réflexes conditionnés liés à la cocaïne peut expliquer en partie les rechutes fréquentes des cocaïnomanes.

Chez des cocaïnomanes abstinents

depuis moins d'une semaine, plus le désir de cocaïne est important plus on observe une activation du cortex orbitofrontal et du striatum (14).

Un groupe d'anciens cocaïnomanes et un groupe témoin ont été soumis à des stimuli neutres (vision d'une vidéo sur la nature) et à des excitations spécifiques (vision de sujets s'administrant la cocaïne). Les données de la neuroimagerie indiquent que seuls les anciens cocaïnomanes ont immédiatement présenté une hyperactivité de plusieurs régions cérébrales, en particulier dans le cortex préfrontal dorsolatéral, lors du visionnage de la cassette sur la cocaïne. Ces zones sont impliquées dans le processus de mémoire et d'apprentissage. Une bonne corrélation a été notée entre l'intensité subjective du craving relevée par les patients et l'hyperactivité cérébrale mesurée. Cette étude démontre l'importance de la trace laissée par la cocaïne dans le cerveau.

L'administration compulsive de cocaïne "bingeing", cette perte de contrôle qui existe même quand la cocaïne n'est plus perçue comme un plaisir implique des circuits dopaminergiques, sérotoninergiques et glutamatergiques, voire peut-être le circuit thalamo-orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur. Il n'existe pas actuellement de données issues de la neuroimagerie ciblées sur ces consommations compulsives chez l'homme.

Le syndrome de manque ou le sevrage consécutif à la diminution de la concentration en cocaïne dans l'organisme, et donc de ses effets chez le sujet consom-

mateur régulier, implique des circuits corticaux frontaux et les neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine et les facteurs de libération de la corticotropine. En neuroimagerie, une diminution du flux sanguin cérébral a été observée pendant le sevrage de consommateurs chroniques de cocaïne (14). Les mesures du métabolisme du glucose après 1 à 6 semaines d'abstinence indiquent une diminution du métabolisme dans l'ensemble du cerveau et en particulier au niveau du cortex frontal (15).

Par ailleurs, après 1 à 4 mois d'abstinence, on constate une diminution de la réponse à la dopamine au niveau du striatum et du nombre de récepteurs à la dopamine au niveau du striatum chez des anciens consommateurs chroniques de cocaïne. On a observé que la diminution du nombre de récepteurs D2 au niveau du striatum était associée à la diminution d'activité métabolique au niveau du cortex orbitofrontal et du gyrus cingulaire antérieur chez des sujets en sevrage anciennement dépendants à la cocaïne (16). Les circuits dopaminergiques sont impliqués dans le sevrage.

L'ensemble de ces données permet de résumer les liens entre les différents événements liés à la consommation de cocaïne et les structures nerveuses qui leur servent de substrat (Figure 2).

La bibliographie peut être commandée au GREAT au 024 426 34 34 e-mail: great.aria@span.ch

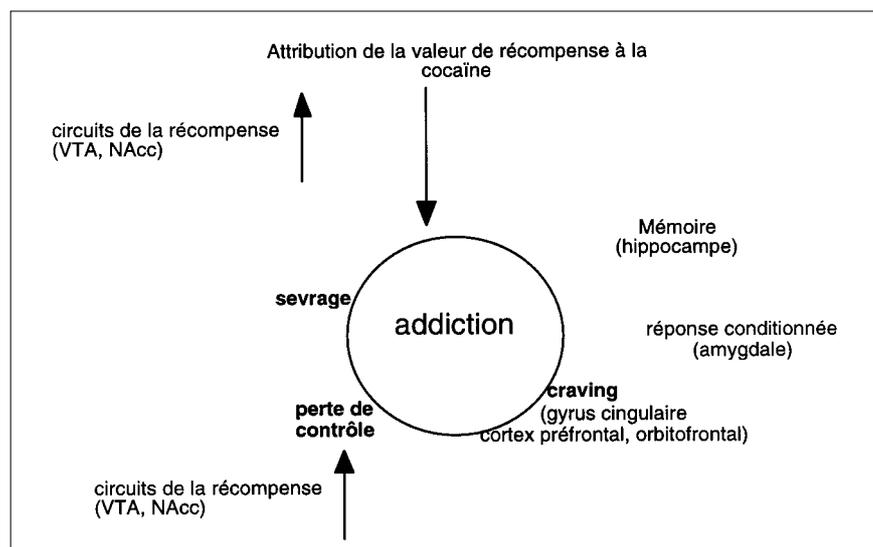


Figure 2