



LE BULLETIN DU

CENTRE MIDI-PYRENEES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE

COMPTE-RENDU DES VII^{èmes} RENCONTRES DU CENTRE MIDI-PYRENEES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE

La dopamine : amine du plaisir et des dépendances

Professeur Jean Costentin

Unité de Neuropsychopharmacologie, UMR 6036 CNRS, Faculté de Médecine et de Pharmacie, ROUEN

Parmi la (peut-être ?) centaine de substances impliquées dans les communications internationales au sein du système nerveux central, la dopamine apparaît comme un médiateur « leader », car elle est impliquée dans une large variété de fonctions pour nombre d'entre elles très importantes. Celle qui sera considérée ici concerne les addictions dans leur composante psychique.

La dopamine paraît en effet le neuromédiateur à l'origine de toutes les pharmacodépendances psychiques. Les neurones dopaminergiques, impliqués dans ce baromètre du plaisir, dans ce senseur de l'hédonisme que paraît être le noyau accumbens, prennent naissance dans une région postérieure du cerveau, le mésencéphale et plus précisément l'aire du tegmentum ventral ou aire de Tsai. Une centaine de milliers de corps cellulaires (somas) donnent naissance à autant d'expansions (axones) qui se mêlent à des fibres d'autres origines, au sein du faisceau médian du télencéphale. Après ramifications, elles établissent des contacts synaptiques au sein du noyau accumbens du septum. Cette structure est parfois désignée striatum ventral ; elle est subdivisée en deux régions : la coque (« shell ») et le cœur (« core »).

« Autostimulation de récompense »

Parmi les modèles expérimentaux démontrant l'implication des neurones dopaminergiques méso-limbiques dans la dépendance psychique, celui de « l'autostimulation de récompense » est des plus démonstratifs. Un rat ayant deux électrodes implantées au niveau du faisceau médian du télencéphale à la latitude, en appuyant sur une pédale, de fermer un circuit

qui stimule électriquement les neurones de ce faisceau et accroît la libération de leurs médiateurs dont en particulier la dopamine au sein du noyau accumbens du septum. Les sensations éprouvées par l'animal sont telles que, compulsivement, plusieurs milliers de fois par heure, négligeant toutes autres occupations, l'animal appuie sur la pédale. Le rôle de la dopamine à cet égard est attesté par l'antagonisme opéré par les neuroleptiques qui sont des antagonistes des récepteurs de la dopamine.

L'autoadministration de cocaïne

Au travers d'un cathéter, les rats peuvent s'autoadministrer de la cocaïne dans la veine jugulaire en appuyant sur un levier. La cocaïne a pour effet d'inhiber la recapture de la dopamine par les terminaisons neuronales qui l'ont libérée et d'accroître la concentration synaptique de dopamine et ainsi la probabilité de stimuler les récepteurs post-synaptiques de la dopamine. Le rôle des récepteurs D1, D2 et D3 dans cette autoadministration est souligné par diverses études.

A l'instar de la voltamétrie, la microdialyse in situ, in vivo, permet d'apprécier le niveau de libération de dopamine par les neurones qui l'élaborent. Une sonde de microdialyse est un cylindre fin formé d'une membrane hémiperméable dans lequel circule lentement un liquide céphalorachidien ayant une composition voisine de celle du liquide dans lequel diffuseront les substances présentes dans le milieu extracellulaire qui ainsi en enrichiront sa composition, au prorata de leur concentration extracellulaire.

Des sondes fines peuvent être introduites dans le noyau accumbens et par ce

moyen il est devenu possible de mesurer l'effet d'une large variété de substance sur la libération de dopamine dans ce noyau.

Récepteurs impliqués dans le mécanisme de dépendance

Tous les agents connus pour induire une dépendance psychique, pour créer un état de « plaisir » incitant celui qui l'éprouve à le prolonger, ou le répéter, voire l'accroître en intensité et/ou fréquence, ont en commun d'accroître notablement la concentration extracellulaire de dopamine dans ce noyau accumbens. Ceci a pour corollaire une probabilité considérablement accrue de stimulation des récepteurs dopaminergiques qui sont en regard des terminaisons qui ont libéré l'amine. Parmi les 5 types de récepteurs de la dopamine actuellement clonés, désignés D1, D2, D3, D4, D5, les plus manifestement impliqués dans le mécanisme de dépendance semblent les D1 et D3, sans que rien ne permette d'exclure les D2.

Substances impliquées

Cette libération ou cet accroissement de la concentration synaptique de dopamine sont suscités par les opiacés agissant par stimulation des récepteurs opioïdes de type mu (morphine, héroïne), de la nicotine (alcaloïde du tabac), de l'alcool, de l'amphétamine, de la cocaïne, de la cathinone (du Khat des Abyssins), de l'ibogaïne (du Tabernanthe iboga), du $\Delta 9$ tétrahydrocannabinol (du haschich / marijuana / chanvre indien). La fin des banquets constitue, par ce mécanisme, un temps de plaisir intense, cumulant sur le paramètre considéré, les effets d'une ascension de la glycémie, d'une alcoolémie « confortable » majorée in extremis par la « rincette » ou le cognac, de la nicotine des cigares ou cigarettes, de la caféine d'un bon expresso, auquel du chocolat désormais souvent associé vient faire la courte échelle. Notons que le chocolat comporte : de l'anandamide qui stimule les récepteurs sur lesquels agissent les cannabinoïdes du hashich, de la théobromine dont les actions sont qualitativement les mêmes que celles de la caféine, de la phényléthylamine qui agirait sur les neurones dopaminergiques à la manière de l'amphétamine.

Cas de la caféine

S'agissant de la caféine, ses « connivences » avec la transmission dopaminergique sont multiples : bloquant les récepteurs A1 de l'adénosine qui sont associés aux terminaisons de neurones dopaminergiques, elle pourrait accroître la libération de dopamine. Bloquant des récepteurs de l'adénosine du type A2, juxtant au niveau post-synaptique (par rapport aux terminaisons dopaminergiques), des récepteurs dopaminergiques du type A2, elle accroîtrait l'affinité de ces récepteurs D2 pour la dopamine. Par ailleurs, elle serait pour partie métabolisée en paraxanthine qui est un agoniste direct des récepteurs D1 de la dopamine. Il existe sur plusieurs fonctions (éveil, attention...) une synergie potentialisatrice entre les récepteurs D1 et D2. De plus, la caféine peut inhiber la phosphodiesterase qui dégrade l'AMP cyclique formé en réponse à la stimulation des récepteurs D1, ce qui renforce les conséquences de cette stimulation. La modestie de ces effets individuels accède néanmoins, par leur accumulation, à une intensification vraisemblablement notable de la transmission dopaminergique.

Conclusion

Au travers de ces épreuves et des substances évoquées, toutes connues pour avoir, mais à des degrés très différents, un potentiel addictif, sur le mode de la dépendance psychique et pour quelques-unes de surcroît sur le mode de la dépendance physique (« drogues dures »), la marque de la transmission dopaminergique est bien imprimée et le rôle du noyau accumbens bien souligné. La dopamine apparaît à cet égard comme « l'amine du plaisir ». Parallèlement à ces observations, d'autres sont réunies qui tendent à installer la dopamine au cœur de la physiopathologie de certains états dépressifs où elle pêcherait par défaut. On entrevoit les liens qui pourraient exister entre la vulnérabilité des toxicomanes et les états dépressifs. La dépression n'est-elle pas dominée par le sentiment insupportable d'un « manque de plaisir », lequel pourrait procéder d'un « manque de dopamine », suscitant chez certains individus des consommations visant à restaurer un bon niveau d'activité du système dopaminergique mésolimbique ?

Nous vous rappelons qu'en dehors des périodes d'enquête, tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave ou inattendu, notamment suspecté lors de la présentation d'une ordonnance falsifiée, doit être déclaré obligatoirement au CEIP (Décret du 31 mars 1999).

Si vous souhaitez recevoir ce bulletin par courrier électronique, merci de nous le signaler à : ceip.toulouse@cict.fr

N'HESITEZ PAS A NOUS CONTACTER AU 05-62-26-06-90 OU A NOUS ENVOYER VOS OBSERVATIONS PAR COURRIER

OU FAX : 05-61-25-51-16 OU E-MAIL : ceip.toulouse@cict.fr

SITE INTERNET : www.pharmacovigilance-toulouse.com.net



Effets psychiatriques du Cannabis et de l'Ecstasy

Pr. Laurent Schmitt



Le Professeur Laurent Schmitt a discuté les données les plus récentes concernant les effets psychiatriques du cannabis et de l'ecstasy. Nous reproduisons avec son autorisation quelques unes de ses diapositives.

Modalités de consommation

Cannabis

- Consommation collégiens et lycéens
- De 15 à 19 ans : 14% ont essayé une fois dans l'année
- A 16 ans : 30,4%
- A l'âge de 18 ans : 50% des jeunes y ont goûté
- Sentiment de drogue récréative, inoffensive, moins dangereuse que l'alcool, utilisée avec des « pairs »
- 23,5% des jeunes dépendants réduisent leurs activités à cause du cannabis

Ecstasy

- Rave parties, discothèques, soirées techno
- 50% de consommation occasionnelle
- Souvent associé à l'alcool, le cannabis, le LSD, la cocaïne
- Adolescents et adultes jeunes (18 à 30 ans)
- Activité professionnelle fréquente, rareté des antécédents judiciaires, protection sociale

Mécanismes d'action

Cannabis

- Delta9 tétrahydrocannabinol augmente la libération de Dopamine
- 2 récepteurs au cannabis : CB1 et CB2
- Plusieurs ligands endogènes: anandamide, 2-arachidonoylglycerol
- Récepteurs CB 1 impliqués dans le traitement de l'information cognitive et dans l'activité d'autres médiateurs: dopamine, noradrénaline et opiacés
- Agonistes cannabinoïdes agissent sur des récepteurs couplés aux protéines G, il existe un couplage négatif avec l'adenylyclase

Ecstasy

- Phase aiguë : libération de sérotonine et de dopamine : syndrome sérotoninergique initial puis inhibition de la tryptophane hydroxylase (enzyme limitante du métabolisme de la sérotonine)
- Cette inhibition prolongée peut diminuer la fonction sérotoninergique
- Neurotoxicité vraisemblable: rôle des radicaux libres
- Fragmentation de l'ADN cellulaire et apoptose

Effets neuro-psychiques du cannabis

- Risque de troubles anxieux et de dépression :

1601 collégiens âgés de 14 à 15 ans suivis durant 7 ans.

60% de l'échantillon a déjà expérimenté le cannabis et 7% sont usagers quotidiens.

Risque de dépression et d'anxiété majoré de 4 fois si usage quotidien et de 2 fois si usage hebdomadaire surtout chez les filles.

- Risque de schizophrénie

Etude d'une cohorte de 50 087 conscrits suédois.

Le risque passe de 1 à 1,5 si consommation de cannabis et de 1 à 3 si plus de 50 utilisations dans la vie.

Le cannabis majore le risque de schizophrénie d'au moins 30% si usage quel qu'il soit.

Troubles psychiques et toxiques primitifs ou secondaires

Etude sur 425 sujets dépendants (cocaïne, opiacés, héroïne, cannabis, amphétamines, phencyclidine, LSD)

Age de début de la dépendance : 22 ans.

Principaux diagnostics autres que la dépendance:

troubles de la personnalité (44%), troubles phobiques (39%), épisode dépressif majeur (24%),

dysthymie (12%), trouble anxieux généralisé (10%).

Pathologies antérieures à la dépendance: troubles phobiques 11ans, personnalité antisociale 13 ans, dépression majeure 20ans, dysthymie 20ans.

Compton, Cottler et al ; Am J of Addictions. 2000, 9 : 126-34.

<p>Etude sur 134 étudiants dont 43% consommateurs de cannabis.</p> <p>Les consommateurs sont des usagers occasionnels ou réguliers de cannabis et parfois d'ecstasy ou de solvants.</p> <p>Age moyen : 20ans.</p> <p>Population : étudiants en médecine, dentaire, kinésithérapie, études politiques.</p>	<p>Les consommateurs ont des niveaux d'anxiété, de dépression, de schizotypie, d'aberrations perceptives et de pensée magique plus élevés.</p> <p>Relation entre l'usage de cannabis et la vulnérabilité à la psychose.</p> <p><i>Dumas P. Nervure. 1998, 11, 7 : 8-12.</i></p>
---	---

<p>Bouffée délirante aiguë et toxicomanie</p> <p>Etude de 4 groupes de 20 patients: « Bouffée délirante aiguë », « Bouffée délirante aiguë + toxiques », « toxicomanes », « témoins ».</p> <p>Age moyen du premier épisode psychotique: 24 ans.</p> <p>Antécédents psychopathiques fréquents si « Bouffée délirante aiguë », « Bouffée délirante aiguë + toxiques ».</p> <p>Antécédents familiaux de toxicomanie si « Bouffée délirante aiguë + toxiques ».</p> <p>Antécédents individuels de peurs et de terreurs nocturnes, de fugues, de sévices physiques si « Bouffée délirante aiguë », « Bouffée délirante aiguë + toxiques » (p=0.01).</p> <p>Consommation d'alcool et de tabac plus importante si « Bouffée délirante aiguë », « Bouffée délirante aiguë + toxiques ».</p> <p>Groupe « Bouffée délirante aiguë + toxiques »:</p> <ul style="list-style-type: none"> consommation de toxiques intense et courte = pharmacopsychoses courtes et de meilleur pronostic. consommation de toxiques forte et prolongée = pronostic identique ou plus grave que le groupe « Bouffée délirante aiguë ».

<p>Questions en suspens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rôle des antécédents familiaux dans le risque psychique des utilisateurs ? • Importance de la psycho-pathologie individuelle précédant la toxicomanie ? • Rôle des autres addictions: alcool, tabac, stimulants ? • Distinction entre usage festif, occasionnel, récréatif et régulier ? • Attention aux messages simplificateurs!!

Thérapie génique et dopage
Geneviève Durrieu



Depuis une dizaine d'années, les biotechnologies envahissent le monde du sport par le biais du dopage. **La thérapie génique prendra-t-elle le relais des hormones humaines produites par génie génétique ?** L'état actuel de la recherche en thérapie génique compte en majorité des études pré-cliniques (chez l'animal). Les résultats de ces travaux se révèlent prometteurs. Le transfert du gène d'un facteur de croissance (IGF-1) dans les cellules musculaires, chez la souris, a augmenté de 15 % la masse musculaire de ces rongeurs. L'introduction du gène de l'erythropoïétine (EPO) dans les cellules de muscles, chez le babouin, a conduit à une production d'EPO de 10 à 20 fois supérieure à la normale, associée à une augmentation de 40 à 70 % du taux de globules rouges.

Chez l'homme, les médicaments de la thérapie génique se situent encore dans un stade précoce de développement clinique (Phase I et Phase II). Dans les 5 ans à venir, le monde sportif pourrait être concerné par des thérapies géniques visant à accroître l'autoproduction d'EPO, de facteurs de croissance (par exemple l'IGF-1), de facteurs angiogéniques du muscle squelettique et cardiaque, de facteurs de croissance endothélio-vasculaire, de peptides analgésiques et d'un grand nombre d'hormones. Les risques de l'administration d'une telle thérapie sont bien sûr multiples. On peut citer parmi les risques majeurs, une réponse immunitaire au vecteur porteur lors de l'introduction du gène dans la cellule et une production cellulaire incontrôlée. Enfin, la mise au point de nouvelles techniques de détection spécifiques à ce type de dopage s'avère indispensable.

En conclusion, au vu de ces données, l'homme génétiquement modifié pourrait se profiler à l'horizon du troisième millénaire.

Antenne Médicale de Lutte contre le Dopage – Centre Pierre Dumas – Hôpital la Grave, Place Lange, 31052 Toulouse Cedex. Tél. : 05 61 77 79 83 / Fax : 05 61 77 79 84 – Mail : aml31@cict.fr