



SYNTHÈSE DU COLLOQUE "ADDICTIONS ET RECHERCHE" DE RESTITUTION DES APPELS D'OFFRE CONJOINTS INSERM - MILDT - INCA PÉRIODE 2005-2007

Exposition précoce – cerveau en développement

L'équipe Inserm ER124 dans le cadre de son projet « Alcoolisation in utero : étude des mécanismes de sensibilisation à l'alcool, aspects moléculaires, cellulaires et comportementaux » montre que l'exposition pré et postnatale à l'alcool modifie à très long terme la propension à consommer de l'alcool et la sensibilité aux drogues. Ces modifications comportementales sont associées à des altérations neurochimiques et fonctionnelles importantes, notamment en termes de plasticité synaptique.

Facteurs de risque et dépendance – première consommation

Les équipes impliquées dans le projet ADODICT (rôle du tempérament, de l'environnement social, des antécédents familiaux, des troubles anxio-dépressifs et des facteurs génétiques dans la tolérance initiale aux substances addictives chez l'adolescent) ont montré à partir d'analyses cliniques et génétiques sur la cohorte SAGE (3056 participants), que le nombre d'effets positifs ressentis (5 effets positifs ressentis) lors de la **première consommation de cannabis** est un facteur de risque majeur dans le développement de la dépendance au cannabis. Cette même cohorte a fait l'objet d'une analyse génétique des facteurs de risque à la consommation de tabac parmi des fumeurs réguliers confirmant l'association avec 4 SNP (polymorphismes nucléotidiques de séquence) couvrant 3 gènes (CHRNA3 ; CHRNA5 ; CHRNB4) codant les sous unités des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine.

Environnement enrichi

L'étude conduite par l'équipe CNRS UMR 6187 de l'université de Poitiers visait à mieux comprendre l'influence de l'environnement sur la vulnérabilité aux drogues. Ces recherches ont mis en évidence que des souris élevées pendant leur adolescence dans un « environnement enrichi » c'est-à-dire des conditions de vie « favorables », sont moins sensibles aux effets de la cocaïne et de l'héroïne. L'environnement enrichi aurait non seulement un effet « protecteur » contre les effets des drogues mais serait également capable d'éliminer les conséquences comportementales et neurochimiques de la dépendance aux drogues et posséderait donc un rôle curatif.

Neuro - Imagerie fonctionnelle – récepteurs aux opiacés

L'équipe U 964 de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) a développé une technique de visualisation des récepteurs aux opiacés fonctionnels *in vivo* (récepteurs mu et delta) par l'utilisation de protéines fluorescentes sur des souris dans lesquelles ces récepteurs sont génétiquement modifiés pour analyser leur comportement. Les travaux de l'équipe montrent que les récepteurs aux opiacés (mu et delta) jouent un rôle important dans les réponses à la douleur et au stress, dans les comportements addictifs et le contrôle des émotions. Ils sont responsables des effets analgésiques et psychotropes des drogues opiacées (morphine, héroïne).

Neuro-psychologie - Neuroanatomie fonctionnelle – syndrome de Korsakoff

Le programme de recherche KORSAKOL relève de 4 disciplines différentes (alcoologie, neuropsychologie, neurologie, imagerie cérébrale). Le projet étudie l'impact des déficits cognitifs des patients alcoolo-dépendants (AL, sans complications neurologiques) ou présentant un syndrome de Korsakoff (SK, limitation des capacités d'apprentissage de nouvelles connaissances complexes). Pour les patients AL, les données recueillies

confirment l'existence d'une atrophie de la substance grise touchant de façon très significative les régions frontales. Pour la première fois un lien est établi entre troubles anxieux et atrophie des régions frontales ventro-médianes et orbitofrontales en accord avec leur rôle démontré dans la régulation des émotions.

Déficits neuropsychologiques et altérations neuro-anatomiques chez les sujets alcoolo-dépendants, sevrés, sans altération clinique.

L'étude sur les performances neuropsychologiques et les modifications cérébrales entraînées par l'alcoolo-dépendance et leurs liens l'alcoolisation a montré que sur le plan de la neuropsychologie, les patients alcoolo-dépendants sevrés, bien que n'ayant pas d'altérations fonctionnelles ou sociales, présentent des troubles de la mémoire de travail, de la mémoire globale, et des fonctions exécutives. Sur le plan de l'imagerie, l'analyse du cerveau entier a montré des altérations neuro-psychologiques et des altérations de la substance grise et de la substance blanche. Enfin, ce travail a permis de montrer que les sujets alcoolo-dépendants sans complication étaient capables d'établir des systèmes de compensation et étaient ainsi à même de pallier les déficits cognitifs présents au quotidien.

La stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique et traitement des addictions

La stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique est utilisée actuellement comme traitement de la Maladie de Parkinson. La lésion du noyau subthalamique chez le rat diminue la motivation pour la cocaïne, tout en augmentant la motivation pour la nourriture (Baunez et al., 2005), suggérant ainsi que le noyau subthalamique pourrait constituer un "centre de tri" au niveau duquel la motivation pour différents types de récompenses pourrait être dissociée. Cette dernière observation est particulièrement intéressante dans le contexte de recherche d'un traitement pour la dépendance à la cocaïne puisque l'un des enjeux majeurs est de réduire la motivation pour la drogue, sans réduire toutes les autres formes de motivation. La recherche menée a confirmé le rôle particulier du noyau subthalamique dans les processus motivationnels. Cette structure, alliée à la technique de stimulation à haute fréquence constituent une piste chirurgicale pour le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Prise en charge tabacologique et alcoolologique pour un cancer VADS

Après le traitement d'un cancer des voies aéro-digestives supérieures (VADS), la poursuite (ou la récurrence) d'une consommation de tabac et/ou d'alcool est responsable d'une augmentation du risque de récurrence locale et d'apparition d'un deuxième cancer primitif. L'hypothèse de départ est qu'une prise en charge systématique doit être proposée aux malades opérés d'un cancer des VADS immédiatement après la fin du traitement carcinologique, à un moment où les consommations d'alcool et de tabac sont très modérées, voire nulles (hospitalisations itératives, «gène physique» à la consommation). Les tous premiers résultats ont montré que 28% des malades acceptaient un suivi dans un service d'addictologie, lors de la première consultation. Ces malades parlent aisément du tabac, mais plus difficilement de l'alcool. De même, le désir d'abstinence est plus important pour le tabac que pour l'alcool.

La carrière tabagique en milieu populaire

Cette recherche visait à mieux comprendre les déterminants du tabagisme et les difficultés de l'arrêt dans des populations précaires, en adoptant une posture compréhensive empruntée à la sociologie de la déviance. Des entretiens menés auprès de fumeurs recrutés dans diverses structures d'aide aux personnes démunies, ont exploré la pratique tabagique de ces fumeurs, leurs motifs, leur histoire, les dangers, sans oublier d'évoquer la lutte antitabac. De part leur situation sociale souvent marginalisée, les fumeurs interrogés sont moins exposés aux effets de la dénormalisation du tabagisme. En outre, la cigarette constitue souvent un jalon de leur socialisation familiale et professionnelle, c'est également l'un des plaisirs de leur existence. Le tabagisme constitue bien une pratique sociale. La méfiance de ce type de fumeur à l'égard de la lutte doit amener les actions de prévention à prendre conscience de la distance sociale qui sépare émetteurs et récepteurs des messages préventifs.

Stratégie d'adaptation et motivation dans le contrôle de la dépendance à l'alcool

La prise en charge des patients alcoolo-dépendants aboutit, un an après sevrage, à une abstinence stable dans environ 30% des cas, à une rechute ou un abandon des soins dans les 70% de cas restant. L'objectif de cette étude était d'une part, de mesurer à quel point la motivation est un facteur déterminant de la demande et de l'efficacité d'une prise en charge alcoolologique, d'autre part d'évaluer les stratégies d'adaptation de ces patients leur permettant le contrôle de leur dépendance. Du point de vue de la personnalité et des réactions au stress, les résultats ont montré que les patients alcoolo-dépendants sont plus anxieux, plus dépressifs, plus impulsifs et plus vulnérables que les patients abstinentes depuis au moins 2 ans. Chez les patients alcoolo-dépendants qui

persistent dans la prise en charge au delà de 4 mois, on note des modifications sur les échelles de personnalité et de stress qui les apparentent progressivement au profil des anciens patients devenus abstinentes. Une telle évolution, qui représente à ce titre un indicateur positif du maintien de la motivation, pourrait constituer l'un des meilleurs prédictors de succès du traitement.

Redevenir libre ? Recherche comparative sur quelques voies de sortie de l'addiction

La recherche « *Redevenir libre ? Ethique et motivations de quelques voies de sortie de l'addiction* » visait à comparer, dans deux contextes politiques et culturels différents : France et Etats-Unis, les motivations et les postures éthiques qui caractérisent différentes voies de sortie de l'addiction. Le rapport final rend compte des conditions d'entrée dans la consommation, des pratiques et difficultés du contrôle, des principaux motifs d'arrêt, du rapport aux thérapies et groupes d'auto-support, des intermittences et arrêts spontanés observés dans certains parcours, de la pratique des injonctions et traitements coercitifs, de ce qu'on peut appeler une « éthique de la sortie » et des jugements émis par les intéressés sur les politiques publiques.