

La recherche en génétique s'attaque à l'addiction

SANTÉ Un nouveau gène responsable a été découvert

► Malgré des avancées majeures, la dépendance se soigne mais ne se guérit pas encore.
► Elle reste complexe à comprendre, mêlant génétique et impacts environnementaux individuels.

Alcool, tabac, cannabis, cocaïne... Toutes les drogues ont pour effet d'augmenter la quantité de dopamine dans une région particulière du cerveau : celle des "noyaux gris" qui se trouve sous le cortex, détaille Alban de Kerchove d'Exaerde, directeur de recherche FNRS au laboratoire de neurophysiologie de l'ULB. La cocaïne, une des drogues au mécanisme le plus simple, a cet effet au niveau des synapses. Elle empêche la recapture de la dopamine par les neurones qui en produisent, augmentant ainsi artificiellement sa quantité. »

La dopamine : ce neurotransmetteur du renforcement est à l'œuvre dans toutes les drogues à assuétude. Cette molécule qui transmet des informations d'un neurone à un autre est naturellement présente dans le corps humain. Elle y est même capitale, car c'est grâce à elle que le cerveau est encouragé à mémoriser. Ecrire, conduire, manger, rouler à vélo... Lorsqu'on intègre un bon mouvement, de la dopamine est relâchée pour donner au cerveau l'envie de le réitérer.

« C'est pourquoi la dépendance aux drogues est une maladie chronique, explique ce chercheur à l'origine d'une nouvelle découverte liée à ces neurotransmetteurs. Lorsque l'on a appris à rouler à vélo, même si l'on ne roule plus pendant dix ans, on peut reprendre sans problème car on a intégré le bon geste. Le même mécanisme est à l'œuvre chez un addict comme le fumeur, par exemple. » En effet, les drogues créent une stimulation intense du circuit producteur de la dopamine. A la première prise, son « pic » sera tel que le cerveau voudra reproduire l'expérience. La consommation régulière dérégulant progressivement le système de la ré-

compense, au point de créer la dépendance chez certains individus.

Un gène modulant la dopamine

« L'addiction est un phénomène complexe que l'on commence à comprendre, analyse Catherine Hanak, psychiatre et chef de clinique au CHU Brugmann. On sait donc un peu mieux la soigner, mais la recherche dans le domaine est extrêmement active. » Ces dernières années, la découverte de ce « circuit de récompense », mécanisme cérébral qui libère de la dopamine dans le cerveau pour « récompenser » le cerveau en phase d'apprentissage, a été la grande avancée dans le domaine. Depuis, l'objectif est de trouver un médicament permettant de mettre la dopamine « sous tutelle ». Si certaines molécules fonctionnent aujourd'hui pour certaines drogues, il n'y en a pas une pour toutes les drogues. Le Baclofène dans certains cas d'alcoolisme ou la Varénicline pour le tabac par exemple modulent ou modèrent la perte de contrôle en régulant la libération de dopamine (voir encadrés). Mais elles ne parviennent pas à « déshabituer » définitivement le cerveau de la drogue.

« Jusqu'à aujourd'hui, il était difficile d'aller plus loin, raconte Alban de Kerchove d'Exaerde. Car l'accoutumance à cette surdose de dopamine s'installe plus ou moins rapidement en fonction des individus. » Dans sa récente publication, le chercheur de l'ULB, assisté d'autres équipes européennes, est justement « allé plus loin ». En prenant pour cas d'école les mécanismes provoqués par la prise de cocaïne, ils ont pu identifier un gène spécifique, acteur de ce mécanisme. C'est le gène Maged1 qui contrôle la libération de dopamine dans la région cérébrale du *nucleus accumbens*. « Dans l'addiction, de nombreuses parties du cerveau sont sollicitées, d'où la complexité du mécanisme, poursuit-il. On sait que cela commence au niveau du "circuit de récompense" piloté par le "nucleus accumbens". Mais le cortex préfrontal joue aussi un rôle très important. »

Cette autre zone du cerveau contrôlerait des comportements tels que la planification des actions ou l'impulsivité. Ce qui expliquerait certains symptômes de la dépendance à

la cocaïne, dont la perte de contrôle et une faible capacité de décision. « C'est aussi tout le problème de la consommation de cannabis chez les jeunes, explique le docteur Hanak. Le cortex préfrontal est encore en maturation à l'adolescence. Le THC qui s'y fixe affecte donc sur le long terme la capacité de prise de décision. »

Tout n'est pas génétique

« Bien que nous soyons allés plus loin, le problème de la désaccoutumance demeure, observe Alban de Kerchove d'Exaerde. Prenez un ancien héroïnomane sevré depuis cinq ans à la méthadone. Imaginez qu'il consulte son dentiste. Voir une aiguille traîner lui suffira à raviver le contexte de la prise et le désir de réitérer l'expérience. » C'est pourquoi les chercheurs s'intéressent plus particulièrement à l'identification des gènes les plus réceptifs à la dépendance.

Car nous ne sommes pas tous égaux face à l'addiction. « Ce n'est pas qu'une question d'hérédité, souligne le chercheur. Nous avons tous accès à l'alcool, dans n'importe quelle supérette. Pourtant, nous ne sommes pas tous alcooliques. La différence tient à notre patrimoine génétique, mais aussi aux facteurs environnementaux : par exemple, des enfants battus par leurs parents sont plus à risque de devenir dépendants... Mais tous les enfants battus ne sont pas pour autant des drogués ! Nous ne sommes qu'une combinaison de gènes évoluant en fonction d'un environnement spécifique à chacun. C'est la combinaison des deux qui fait ce que nous sommes. »

Identifier les gènes, que nous possédons peut-être tous mais qui seraient différemment activés ou codés chez certains, permettrait donc de mieux prévenir cette dépendance. Maged1 peut-être ? « Il faudrait séquencer le génome d'un grand nombre d'individus dépendants en comparaison de personnes non dépendantes pour valider l'implication de ce gène. Là seulement, nous pourrions arriver à une telle généralisation... Nous continuons à travailler à la compréhension du mécanisme dans l'espoir de finir par traiter la dépendance. Mais ce sont là des espoirs qui peuvent prendre encore de nombreuses années à se concrétiser. » ■

MARIE THIEFFRY

COCAÏNE**« Pas de médicament spécifique »**

« La cocaïne est une drogue dont la consommation explose chez nous, relève le docteur Lustygier. C'est ce que l'on appelle une drogue "de performance", celle des gens fatigués qui veulent se "déconnecter". » « Comme pour le cannabis, il n'existe pas de médicament spécifique pour se désaccoutumer de la cocaïne, note le docteur Hanak. C'est un produit qui agit de façon très rapide : contrairement aux autres drogues évoquées qui passent par plusieurs étapes intermédiaires avant de parvenir au "pic" de dopamine, la cocaïne y parvient très rapidement. Là aussi, la seule solution réside dans le sevrage, accompagné bien souvent d'anxiolytiques et d'antidépresseurs. La cocaïne est en effet stimulante et euphorisante. On dénote souvent une dépression chez les personnes en désaccoutumance... »

CANNABIS**« Pas si compliqué d'arrêter »**

« Cette drogue n'est pas parmi les plus addictives : elle n'est pas si compliquée à quitter, d'après le docteur Lustygier. Sa consommation est surtout problématique entre 14 et 16 ans : les risques de provoquer de la schizophrénie à l'âge adulte ont été démontrés. » « Il n'existe pas de traitement spécifique pour arrêter le cannabis, avance le docteur Hanak. Le développement récent du cannabis médical n'est pas une aide médicamenteuse pour les personnes dépendantes ! Le problème, c'est qu'il s'agit d'un produit végétal naturel composé de centaines de substances cannabinoïdes. Nous n'en sommes qu'aux prémices de la compréhension de ses spécificités. » Les professionnels prescrivent un soutien psychothérapeutique, associé à des aides médicamenteuses pour mieux dormir par exemple.

TABAC**« Une drogue dure qui se cache »**

« Le problème du tabac, avance le docteur Lustygier, c'est qu'il s'agit d'une drogue dure qui se cache. Les études montrent que parmi les polyconsommateurs de drogues, le tabac est la drogue la plus dure à quitter. Plus dure même que la cocaïne. » C'est dans le sevrage que se manifeste la difficulté à arrêter de fumer. « Pour le tabac, il existe des médicaments qui aident efficacement à dépasser le sevrage, avance le docteur Hanak. L'idée est de substituer la consommation de nicotine par la cigarette, cancérigène, par des patchs, des gommes ou des cigarettes électroniques - encore sous évaluation. Il existe un médicament : la Varénicline, aussi connu sous le nom de Champix. En augmentant la prise pendant deux semaines environ, on arrête progressivement de fumer. »

ALCOOL**5 % des Belges concernés**

Les alcooliques « monoconsommateurs », ceux qui ne consomment pas l'alcool en combinaison avec une autre drogue, forment 5 % de la population belge selon Vincent Lustygier, responsable de l'hôpital de jour en addictologie du CHU Brugmann. « Ces "vrais" alcooliques devront passer par l'hospitalisation, explique-t-il. Le sevrage d'alcool est potentiellement dangereux d'un point de vue neurologique, pour un consommateur excessif. » Il existe des produits qui réduisent l'envie. « Le Baclofène n'a pas tenu toutes ses promesses, poursuit le docteur Hanak. Mais trois nouvelles molécules réduisent la libération de dopamine, et diminuent donc l'envie de boire... sans pour autant la faire disparaître. Les aides psychothérapeutiques sont donc toujours nécessaires. »