

**“Actualités et perspectives en
Neurobiologie des addictions”**

Michel Le Moal

1. Quelques réflexions préalables

“Neurobiologie des addictions”

1. “Des addictions” : Singulier ou Pluriel ?
 - “Neurobiology of Addiction”
G.F. Koob and M. Le Moal, 2006, Elsevier
 - Y a-t-il différentes addictions selon des “objets” d’addiction ?
 - dépendances ou Dépendance ; addictions ou Addiction
2. “Neurobiologie...” (les neurosciences des addictions)
 - Les conséquences des effets d’un “objet” d’addiction sur le système nerveux ?
 - Les conséquences d’une “vulnérabilité” du système nerveux (“anormal” ?) sur la propension à interagir avec un objet d’addiction ?
 - Physiopathologie (donc psychopathologie) : préalable, ou secondaire ?
3. Une recherche neurobiologique n’est appropriée que s’il existe préalablement une recherche clinique cohérente et une description non contestable des symptômes.
4. Une “découverte neurobiologique” ne fait pas découvrir un nouveau symptôme clinique.
5. Neurobiologie : à replacer dans un contexte pluridisciplinaire.
6. Mais... Si symptômes et lésions cérébrales communs, pourquoi des traitements différents?

H.W., MD, spécialiste en “Addiction Medicine” 2006

- Quelle est la nature exacte de l’addiction ? :
 - . Certains spécialistes disent que l’on ne peut pas avoir une addiction si l’on n’a pas pris de drogues...
 - . Certains spécialistes disent que l’addiction est un désordre du comportement, pas une pathologie (“disease”) du cerveau.
- Addiction : une maladie ou plusieurs maladies ?
(la dépendance à la cocaïne est-elle la même que la dépendance aux opiacés?)
- L’addiction se limite-t-elle à l’usage de drogues ?
L’addiction aux jeux est-elle réellement une addiction ?
Et la boulimie ? (“overeating”) ... Comme non spécifié dans le DSM IV et la section séparée des “Impulse control disorders”

H.W., MD, spécialiste en “Addiction Medicine” 2006

- Le DSM semble nous dire que les sujets commencent tous à partir d’un état “normal” et que si certains sujets consomment de la drogue en une certaine quantité, ils deviendront “addicts” (alors que les autres ne le deviendront pas)
- Est-ce que certains sujets auraient des seuils de perception de la drogue plus élevés ?
- Quoiqu’il en soit, notre pratique suggère qu’il s’agit d’une seule et même maladie : qu’en est-il, du point de vue neurobiologique ?

H.W., MD, spécialiste en “Addiction Medicine” 2006

“Voici un problème que je rencontre chaque jour en clinique. Les patients viennent en croyant qu’ils ont acquis cette maladie parce qu’ils ont pris de la drogue. Mais quand j’entre dans leur histoire je trouve que dans 80% des cas, avant “d’utiliser” de la drogue ils “utilisaient” des comportements qui avaient pour conséquence d’augmenter la dopamine (consommation exagérée de nourriture, “vidéo games”, “motorcycles”, “fighting”, “stimulations diverses”, “recherches de sensations”, etc...) et qui pourraient rencontrer certains critères de l’Addiction”...

“Certains d’entre eux disent :

je n’étais pas normal auparavant ; les drogues ne sont pas le problème, elles étaient une solution, (Drugs aren’t the problem, they were the solution) mais ça ne marche plus. Je sais que si j’arrête je me retrouve dans une situation aussi misérable, sinon plus, que celle dans laquelle j’étais avant ...”

H.W., MD, spécialiste en “Addiction Medicine” 2006

**Un Martien visite notre planète et observe nos sociétés. Il va se demander “Pourquoi ces êtres continuent-ils de prendre ou pratiquer... etc..., alors que c’est si mauvais pour eux... ?”
Après études, il va se poser des questions :**

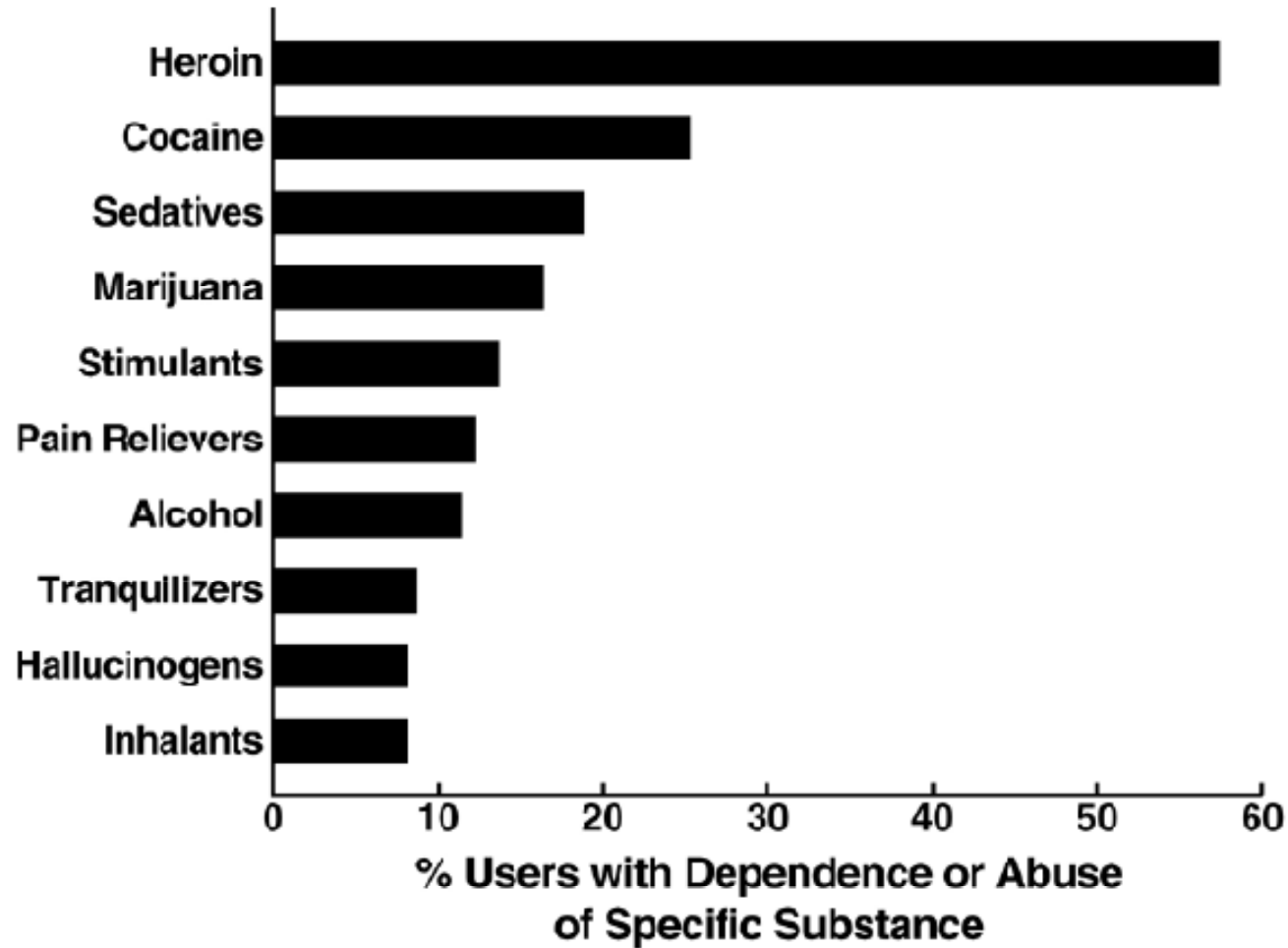
- Est-ce que l’Addiction requiert des drogues pour exister, ou peut-elle exister sans drogue ?**
- Est-ce que ces drogues causent de l’addiction chez des sujets normaux, ou seulement (ou essentiellement ?) chez des sujets antérieurement non normaux ?**

- 1. Quelques réflexions préalables**
- 2. Le processus addictif**

Les objets d'addiction

- **Opiacés : héroïne, opium, morphine, méthadone**
- **Psychostimulants: cocaïne, amphétamines**
- **Alcool**
- **Nicotine**
- **Barbituriques**
- **Cannabinoïdes**
- **Benzodiazépines**
- **Jeux d'argent**
- **Nourriture**
- **Prises de risques**
- **Sexe**
- **Achats compulsifs**
- **Internet**
- **Etc.....**

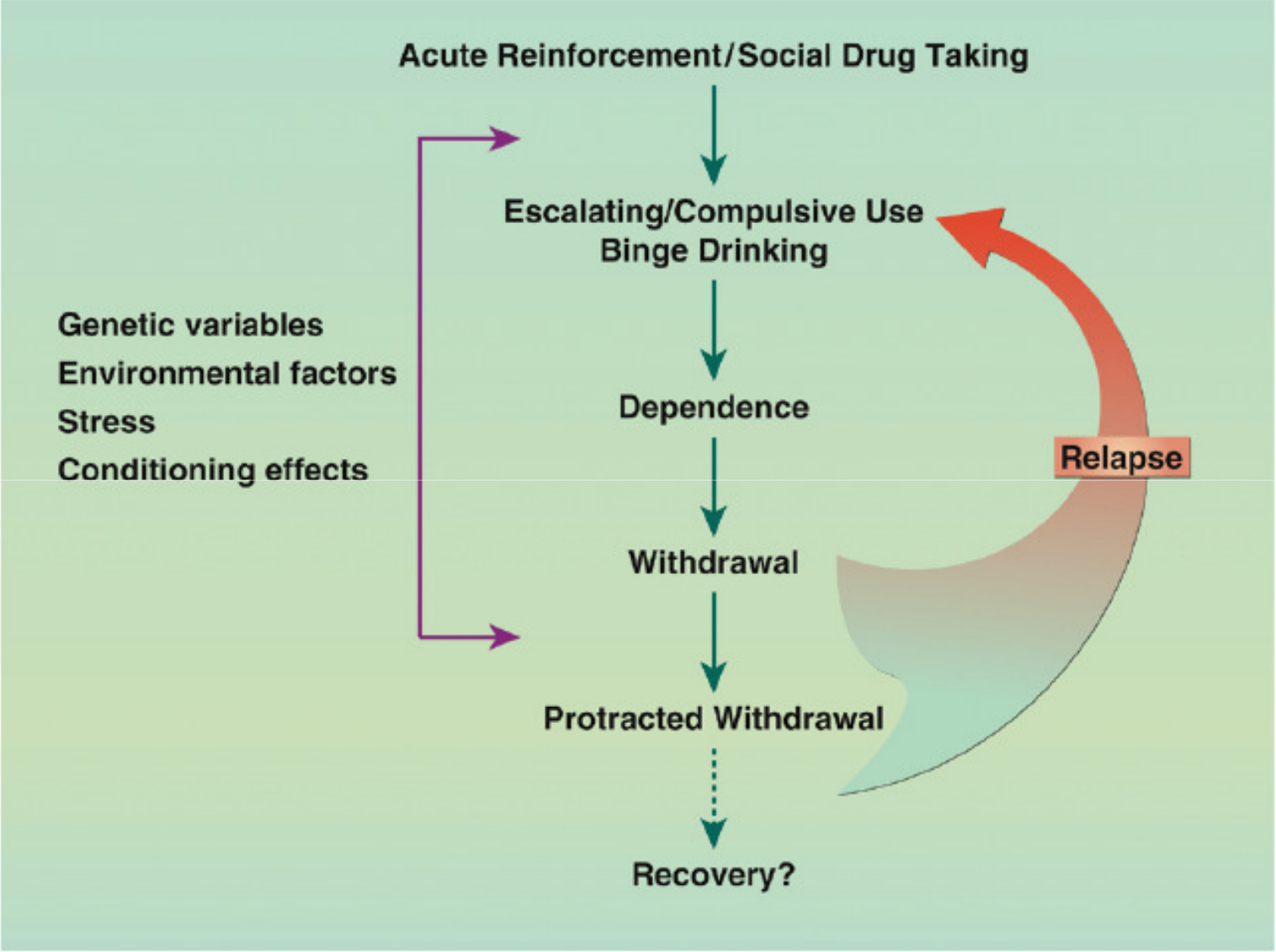
Dependence or abuse of specific substances among past-year users of substance



Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2003

Heroin : 57.4 % (0.2 M) ; Cocaine : 25.6 % (1.5 M) ; Marijuana : 16.6 % (4.2 M)

Cost/year, USA : licit : 340 B ; illicit : 161 B

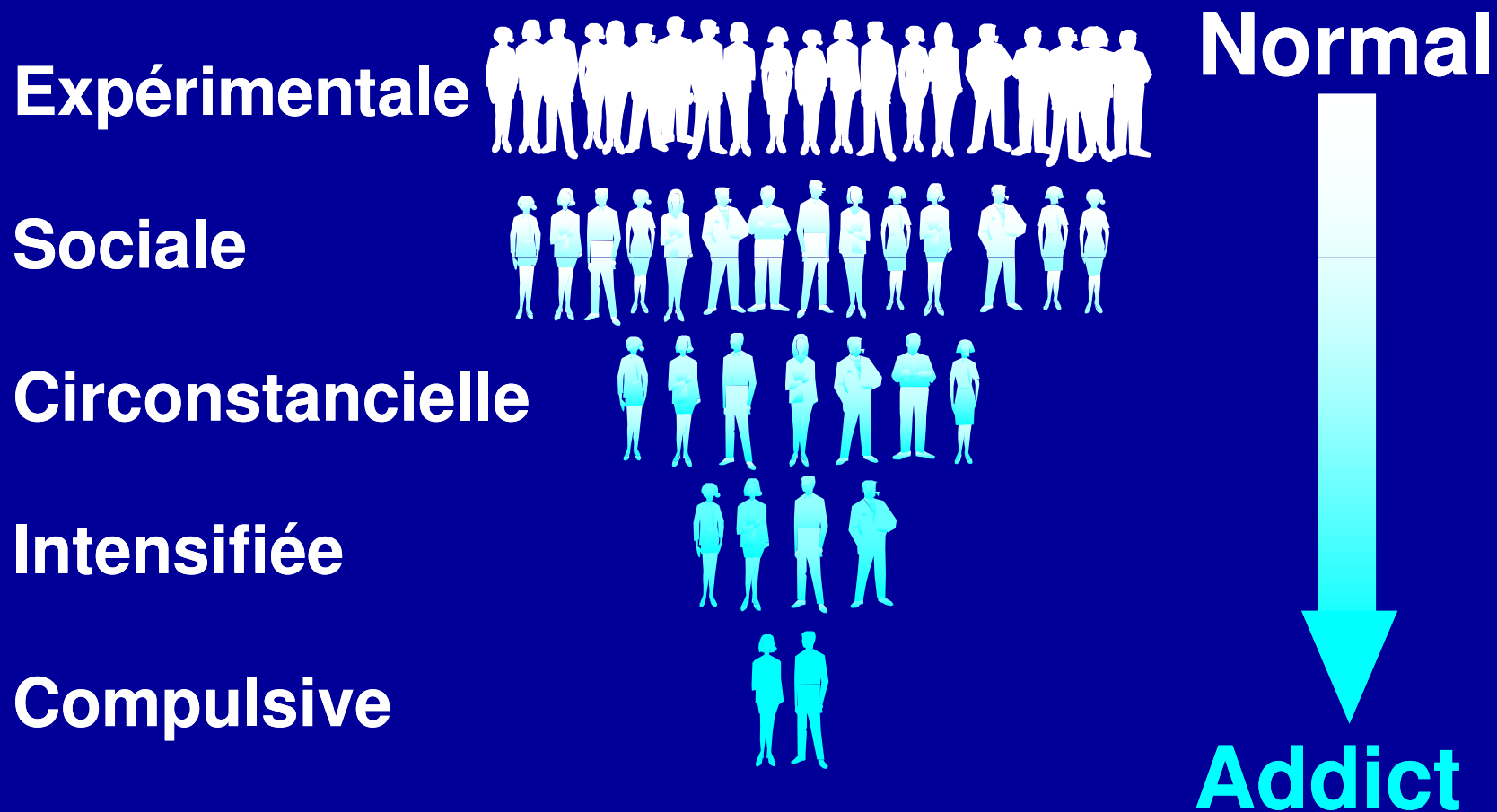


« There is a considerable variation both among patients and within the same patient over time... Some addicts go for months or years using heroin or cocaine only on weekends before becoming a daily (addicted) user. Others report that they had such an intense positive response that **they became addicted with the first dose** ».

*C.P. O'Brien et al,
In Behavioral Analysis of Drug Dependence, 1986, p 329
(S.R. Goldberg, I.P. Stolerman eds, Acad. Press).*

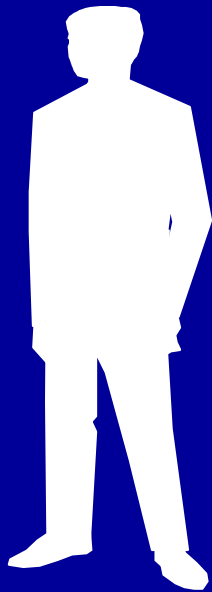
L'Observation Clinique

Grandes différences Individuelles



Origines de la Vulnérabilité ?

Résistant

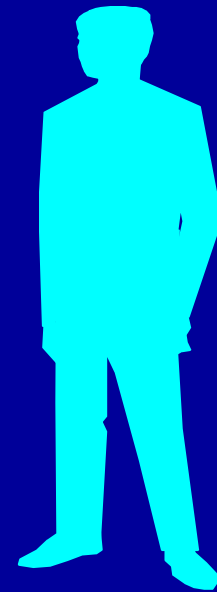


Usage
Récréatif

Caractéristiques
biologiques de
l'individu



Vulnérable



Addiction

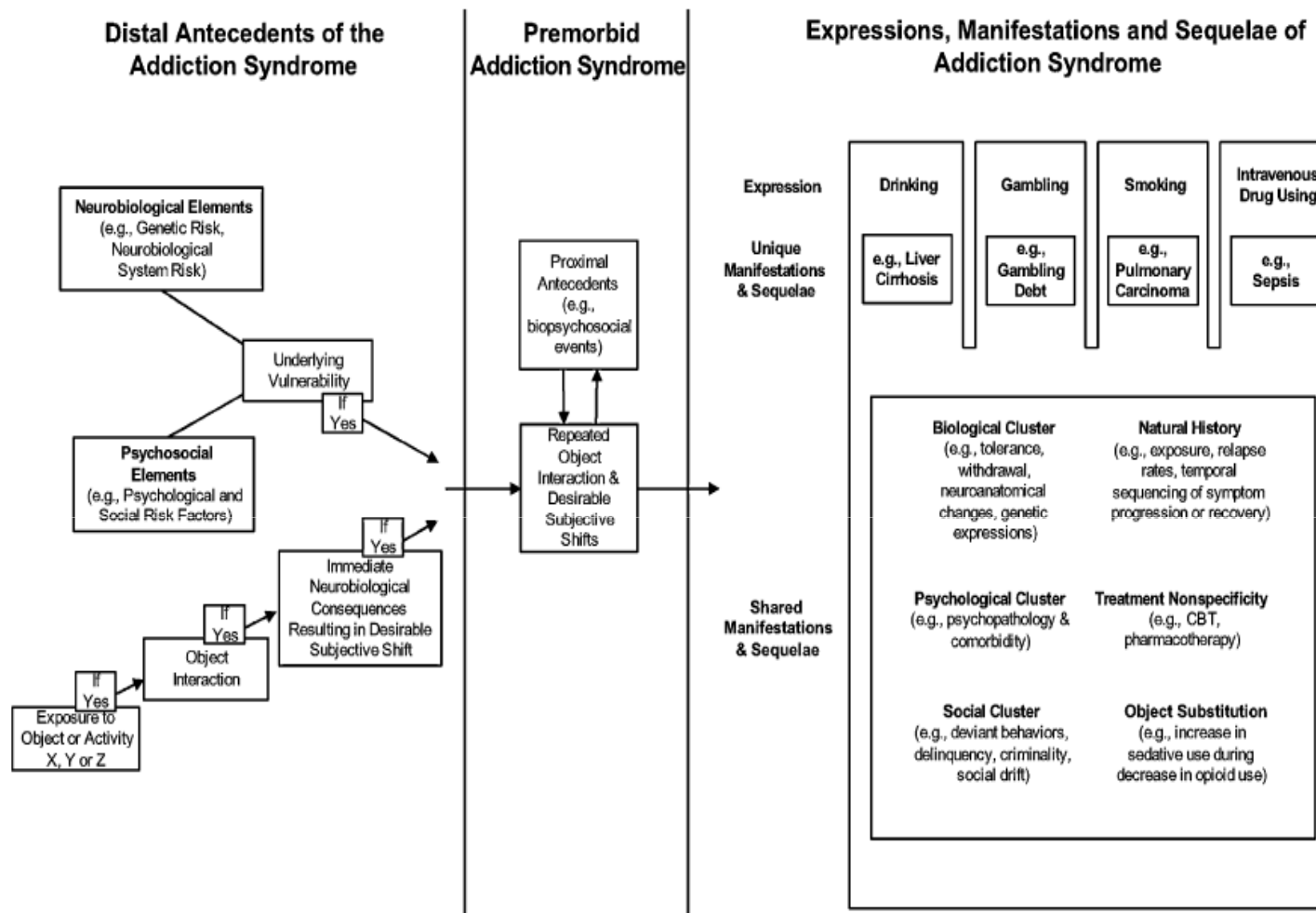


FIGURE 1. Model of the addiction syndrome.

Addiction

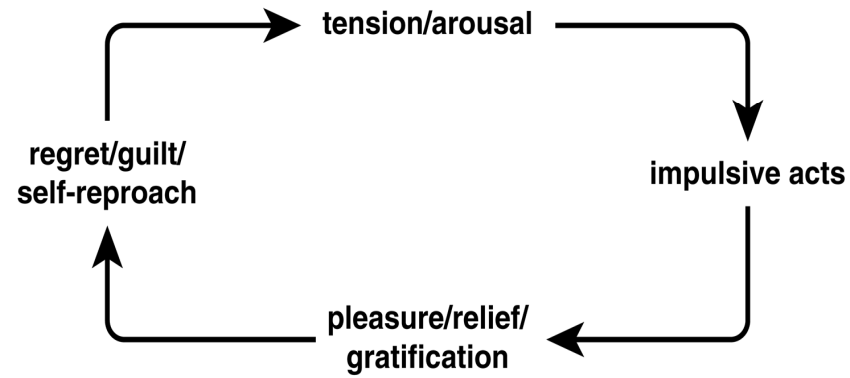
Caractéristiques cliniques communes

- 1. L'échec des tentatives d'autorégulations et la perte du contrôle de la conduite consommatoire**
- 2. Un usage irrépressible et compulsif de l'objet d'addiction**
- 3. Une rupture de l'homéostasie des processus hédoniques**
- 4. Un rétrécissement progressif de l'éventail normal des conduites vers un intérêt seul centré sur l'objet d'addiction**
- 5. Parallèlement au développement de la dépendance s'accroît progressivement un « état affectif négatif » en l'absence du stimulus**

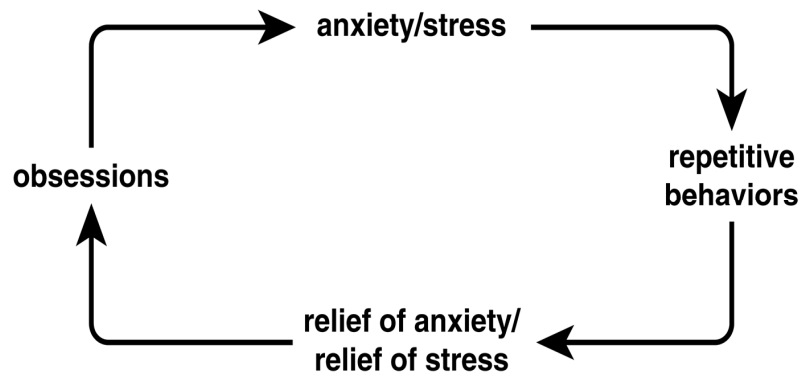
En conséquence : une maladie chronique à rechutes (C. O'Brien)

G.F. Koob, M. Le Moal, Science, 1997.

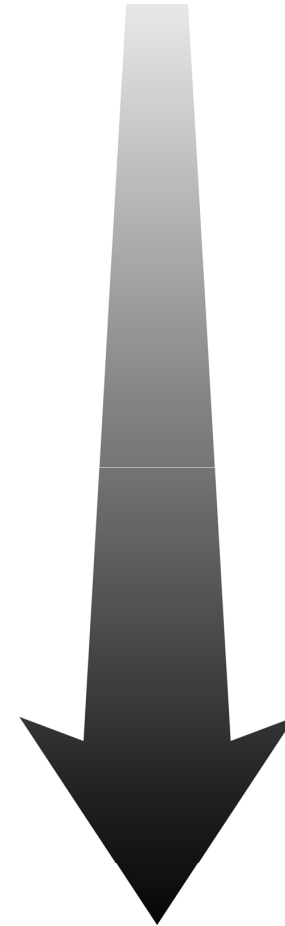
Impulse Control Disorders



Compulsive Disorders

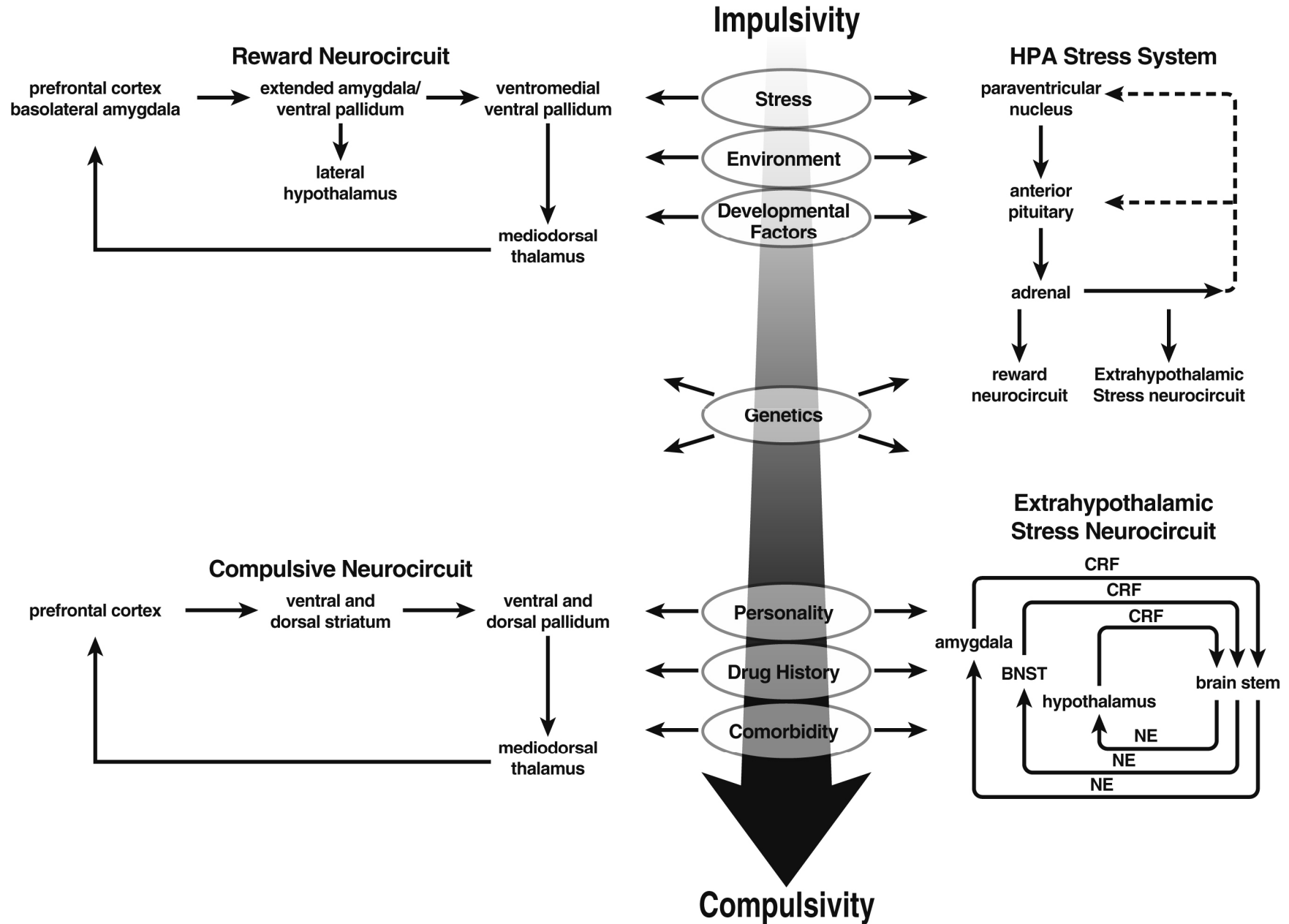


Positive Reinforcement



Negative Reinforcement

Vulnerability Targets in Addiction



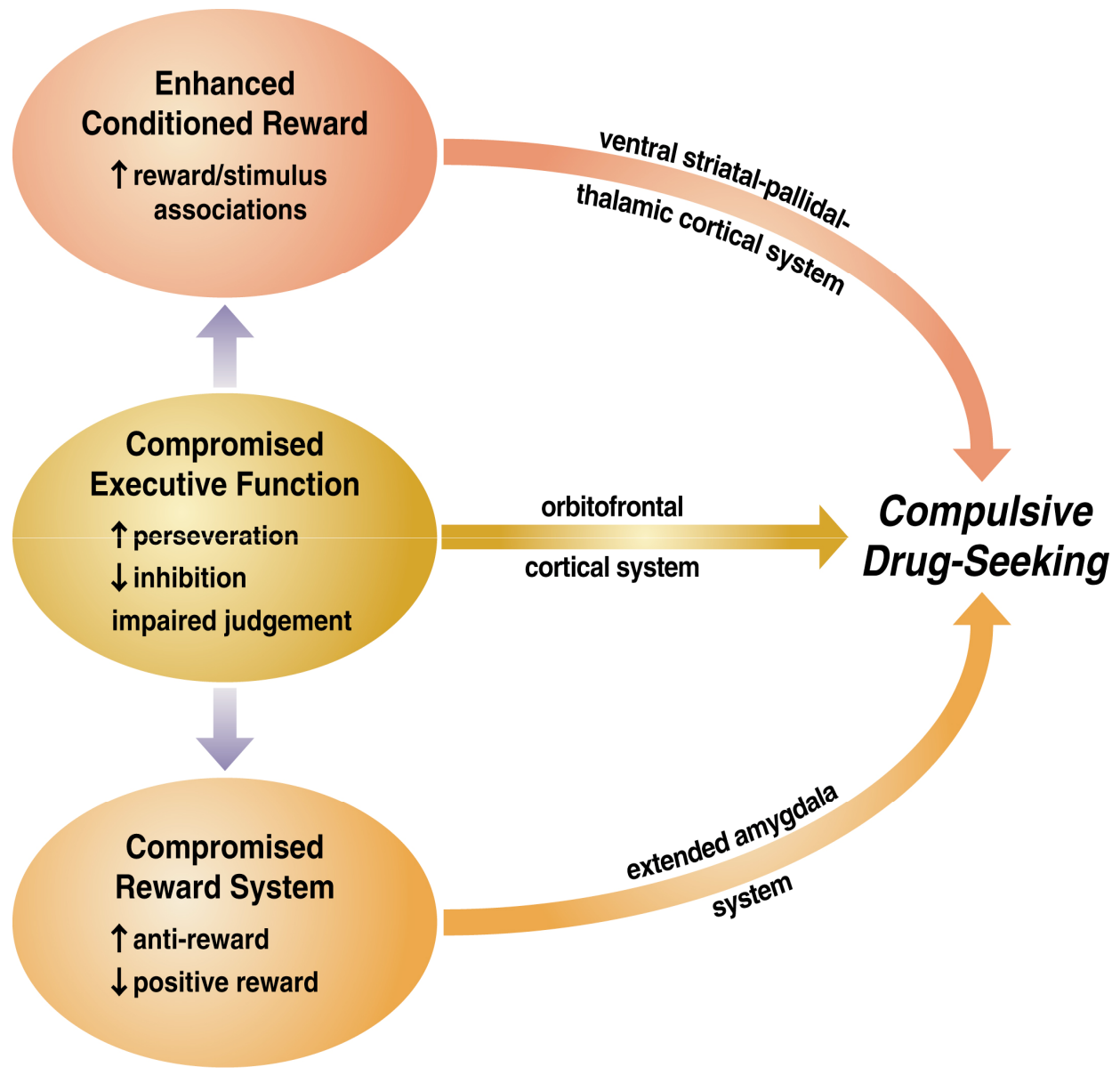
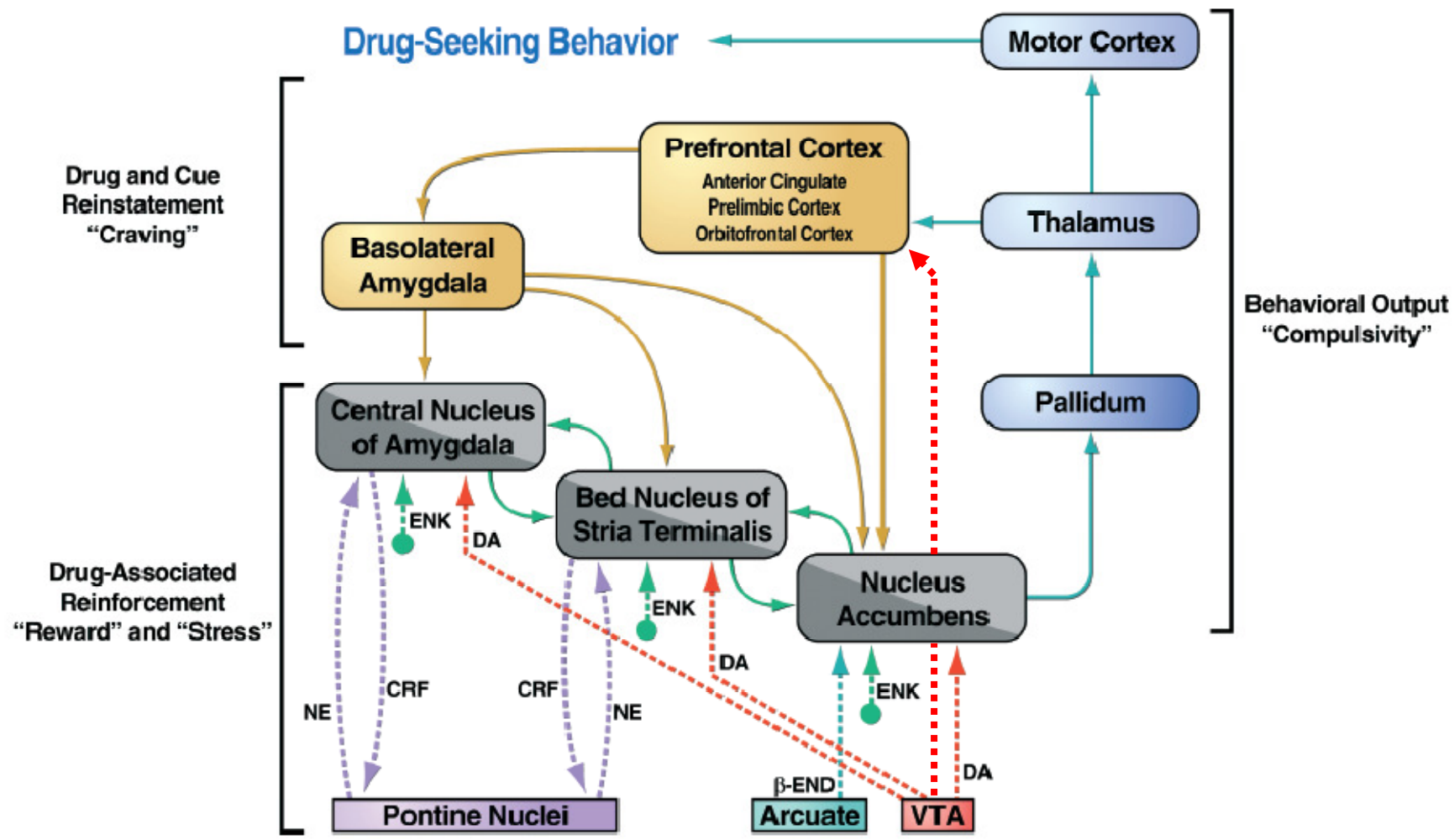
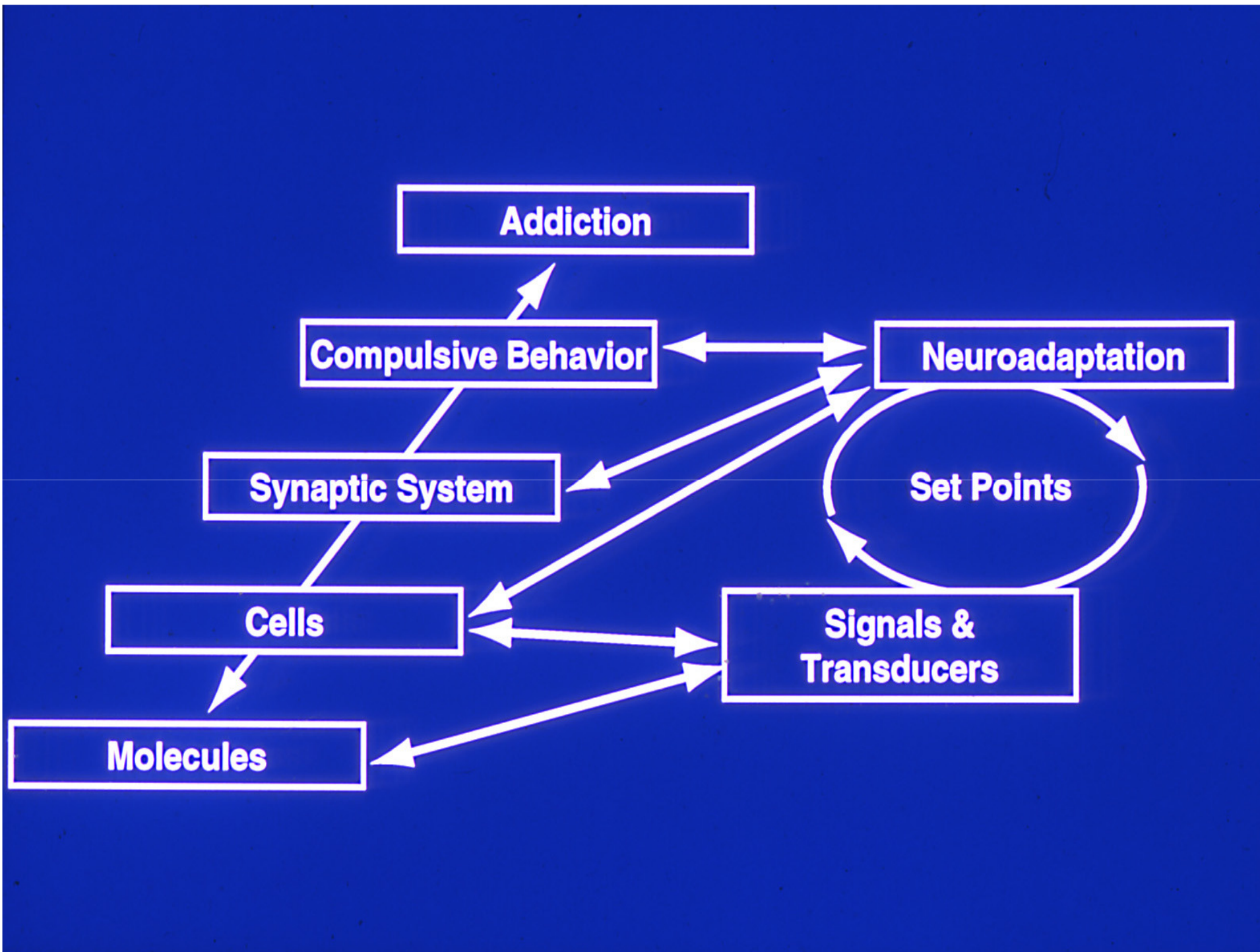


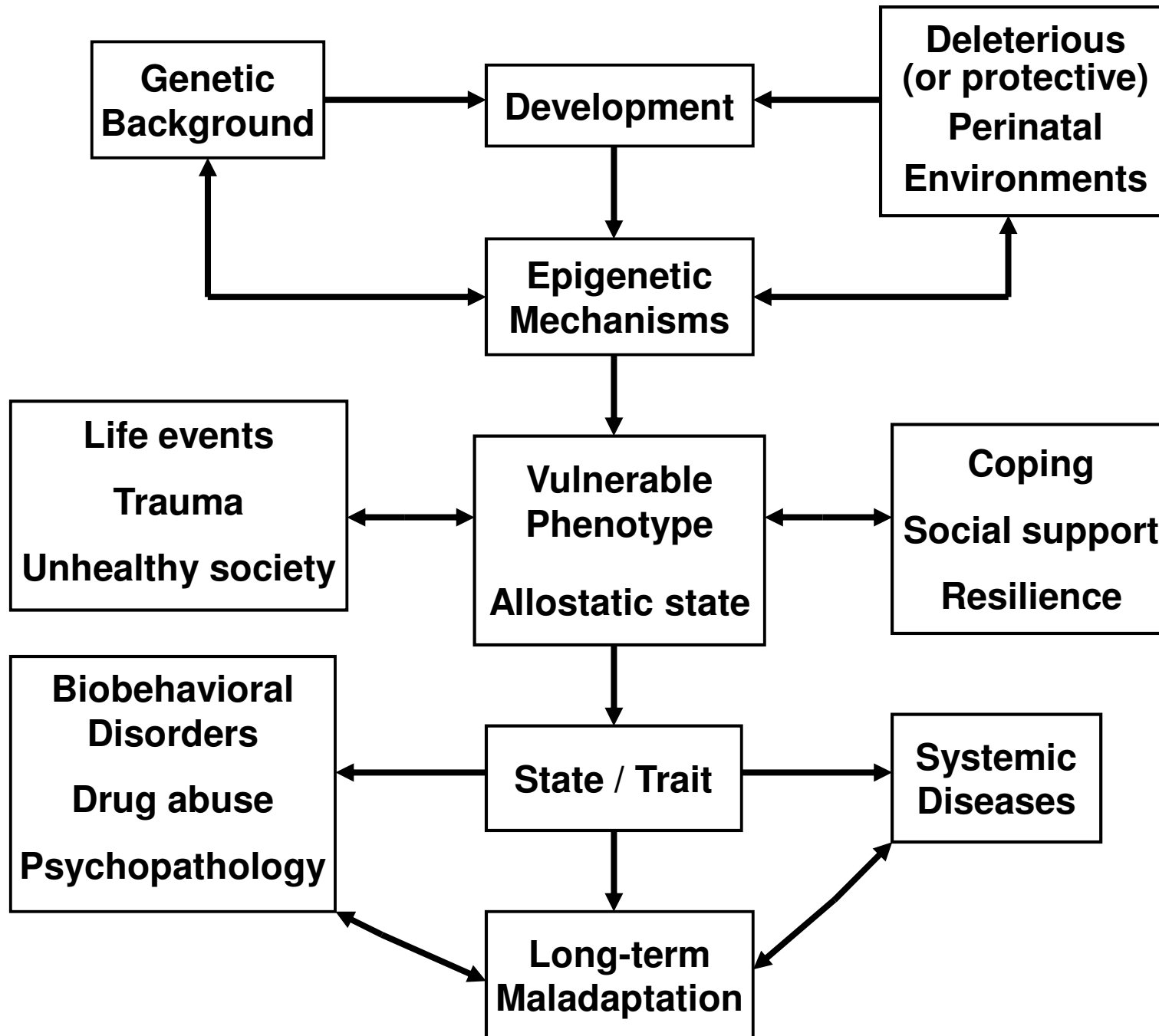
Table 4. Neurochemical systems in the extended amygdala involved in the motivational effects of different stages of the addiction cycle.

Stage of Addiction Cycle	Neurochemical System	Functional Effect	
<i>Binge/Intoxication</i>	↑ dopamine	“euphoria”	
	↑ opioid peptides	“euphoria”	
	↑ GABA	anti-anxiety	
	↑ NPY	anti-stress	
<i>Withdrawal/Negative Affect</i>	↓ dopamine	“dysphoria”	
	↓ serotonin	“dysphoria”	
	↓ GABA	anxiety, panic attacks	
	↓ NPY	anti-stress	
	↑ dynorphin	“dysphoria”	
	↑ CRF	stress	
<i>Preoccupation/Anticipation</i> cue-induced craving	↑ dopamine	“craving”	
	↑ opioid peptides	“craving”	
	↓ glutamate	“craving”	
	residual negative affective state	↑ dynorphin	“dysphoria”
		↑ CRF	stress
↑ norepinephrine		stress	
	↓ GABA	anxiety, panic attacks	





- 1. Quelques réflexions préalables**
- 2. Le processus addictif**
- 3. De la vulnérabilité à la maladie : modèles**



Research interests and questions for theories of addiction

I. Drug-centered research interests and questions.

1. Pharmacological and intrinsic properties of drugs

- Mechanisms of action, from functional to molecular levels
- Properties : are they general or specific for each drug ?

2. Dynamics of use behavior

- Transition to Addiction : a general phenomenon or specific characteristics for each drug ?
- More the drugs are self-administered, more the subjects tend to succumb
- Addiction : is it a unitary process ?

3. Consequences in terms of Public Health :

- To suppress the object of addiction is the primary goal for containing addiction and protecting the society

Research interests and questions for theories of addiction

- I. **Drug-centered research interests and questions.**
- II. **Individual-centered research interests and questions.**
 1. **Individual and differential vulnerabilities or resilience**
 - **Importance of genetics and/or environmental factors**
 - **Characteristics of a vulnerable vs a resilient individual : are these characteristics general or particular for each subject ; are there specific markers ?**
 2. **Developmental and life space structures and dynamics**
 - **Characteristics of developmental/environmental factors conducive to drug abuse ; role of comorbidities, of the development of coping, of personality strength**
 - **Can changes in environment and life conditions change drug abuse proneness ?**
 3. **Consequences in terms of Public Health :**
 - **To understand why and how some individuals succumb and to detect potential vulnerability**
 - **To displace the research interests towards the deleterious effects of modern societies**

Vunérabilité = des faits

1. Plus un sujet commence jeune, plus forte est la probabilité d'entrer en dépendance
2. Il existe des facteurs d'héritabilité (génétique)
3. Rôle fondamental des troubles du développement, dont les capacités d'ajustement
4. Le "stress"... évènements de vie... traumas... trace... mémoire biologique (épigénèse), dérégulation de l'axe endocrinien HHS et du système CRF
5. Il existe une importante co-morbidité psychopathologique (troubles de l'humeur, de la personnalité, anxiété, etc...)
6. Rôle du statut socio-économique du milieu de développement

Protocol for Drug Escalation

1) Food Training Phase

All rats (n=24):
8 x 40-min session
Fixed Ratio 1
45 mg food pellet

2) Escalation Phase

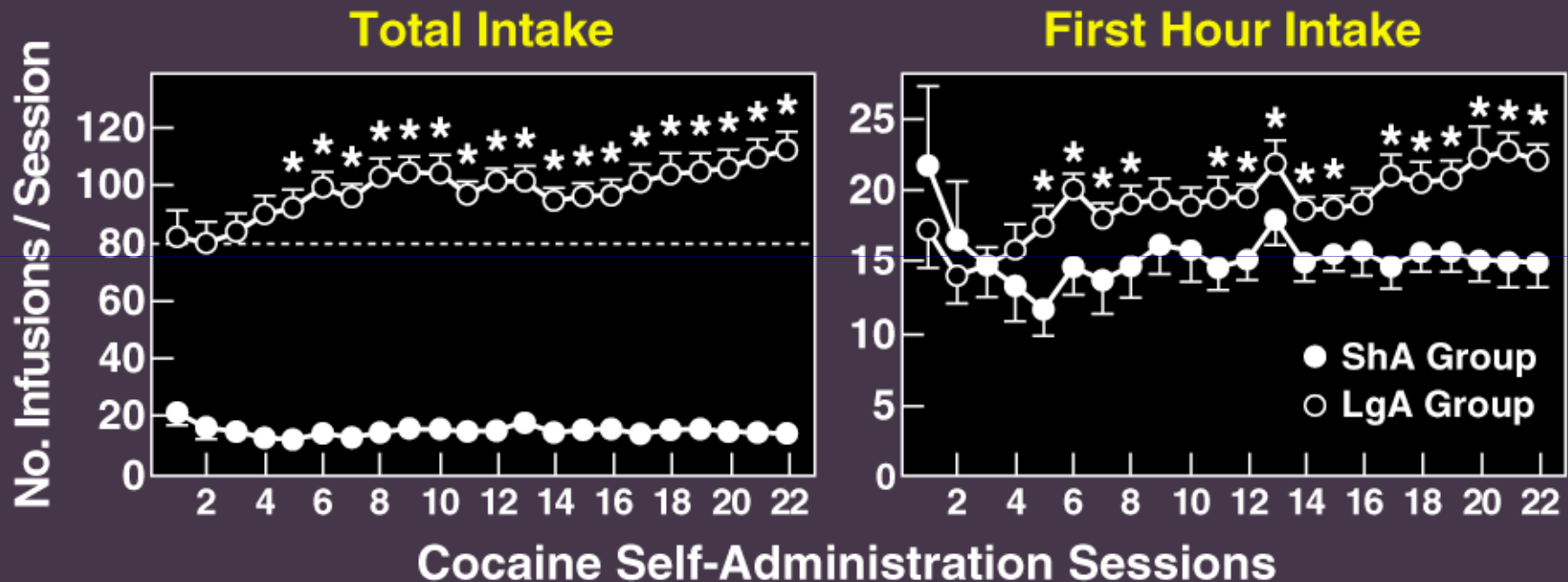
Short Access (n=12)
22 x 1-hr SA session

Long Access (n=12)
22 x 6-hr SA session

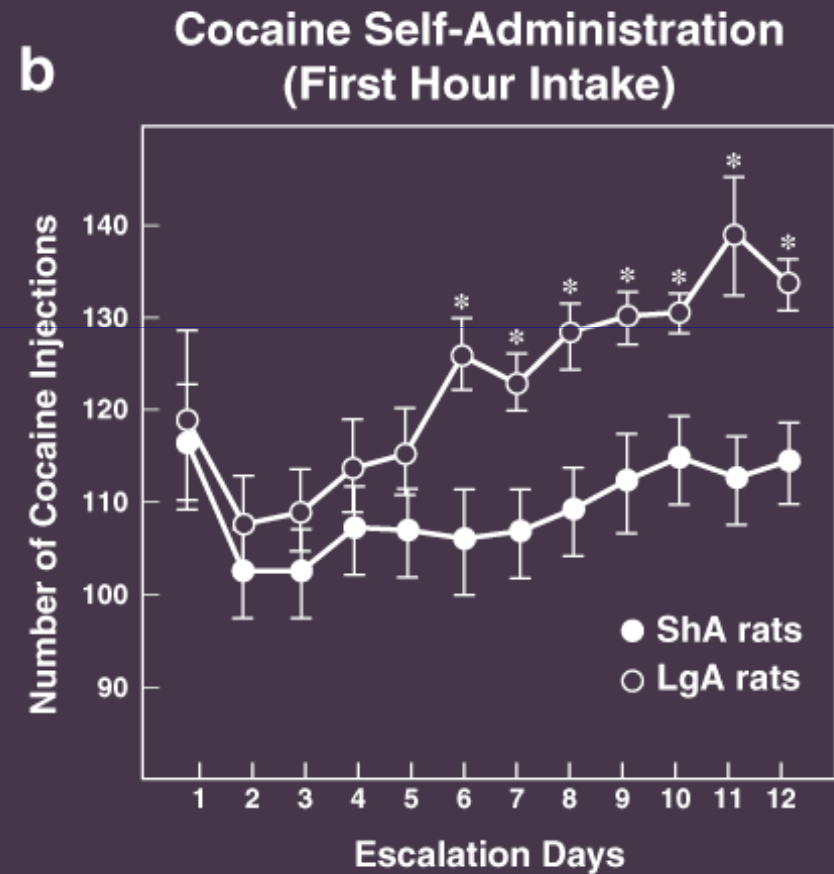
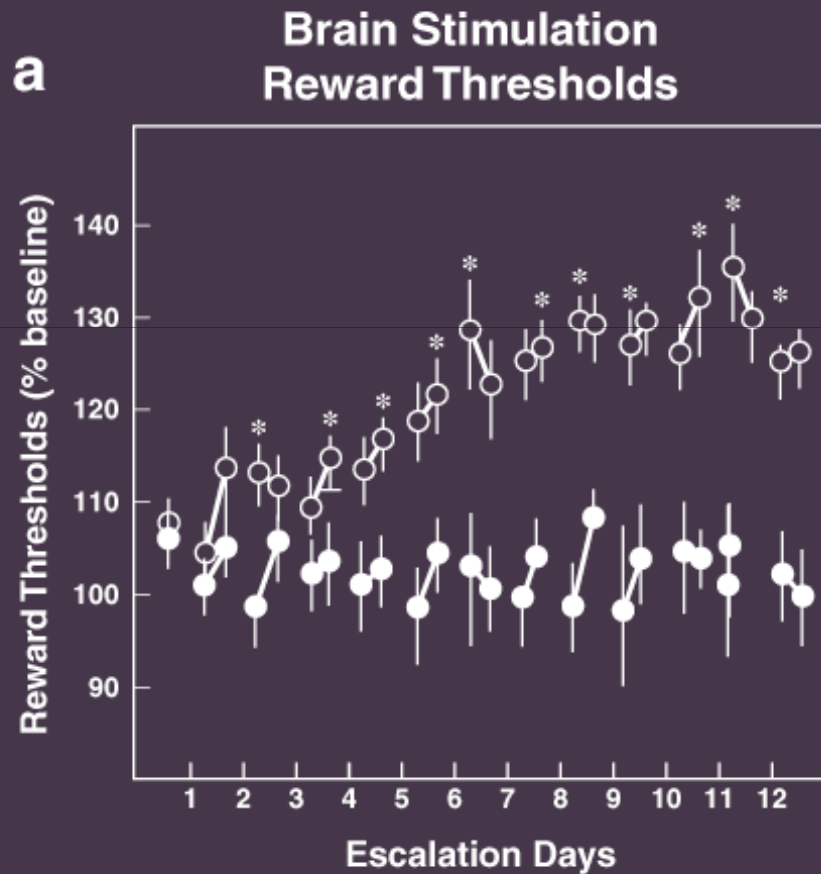
3) Dose-Effect Study

Cocaine doses (μg):
0, 15.6, 31.2, 62.5,
125, 250

Long Access to Cocaine (LgA group) Produces Escalation in Cocaine Intake



Change in Brain Stimulation Reward Thresholds in Long-Access (Escalation) vs. Short-Access (Non-Escalation) Rats



Un modèle animal d'addiction

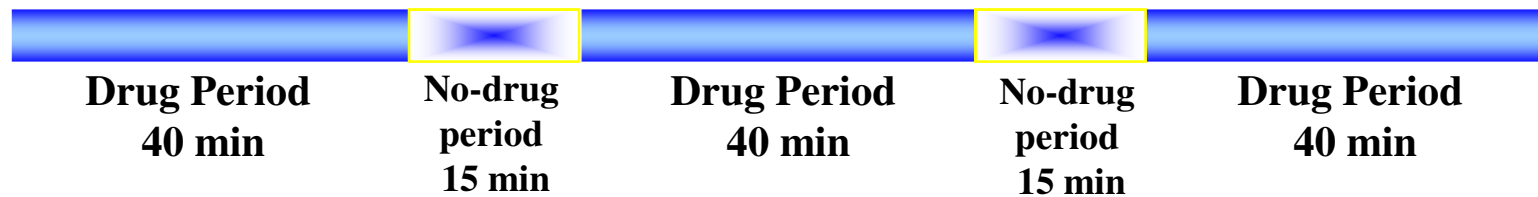
Objectif

Après une période prolongée d'auto-administration :

- **les rats doivent présenter des symptômes - conduites - représentatives de la dépendance selon le DMS IV.**
- **des différences inter-individuelles doivent apparaître, des sujets les plus dépendants aux sujets résilients.**

Loss of Control Schedule Protocol

Discriminative stimuli



Tests for Addiction-like Behaviors

Relapse



10 Days
Acquisition
FR1 → FR3

80 Days
FR5

30 Days
Withdrawal

Un modèle animal d'addiction

Objectif

Protocole

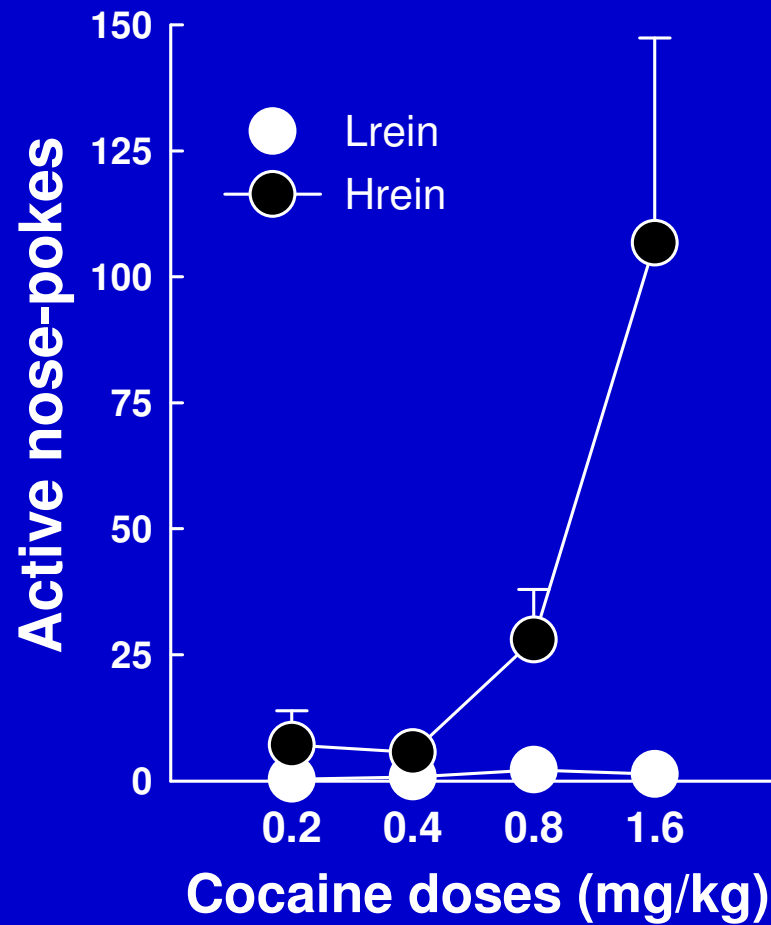
Evaluation des symptômes représentatifs d'une addiction

1) Propension à la rechute

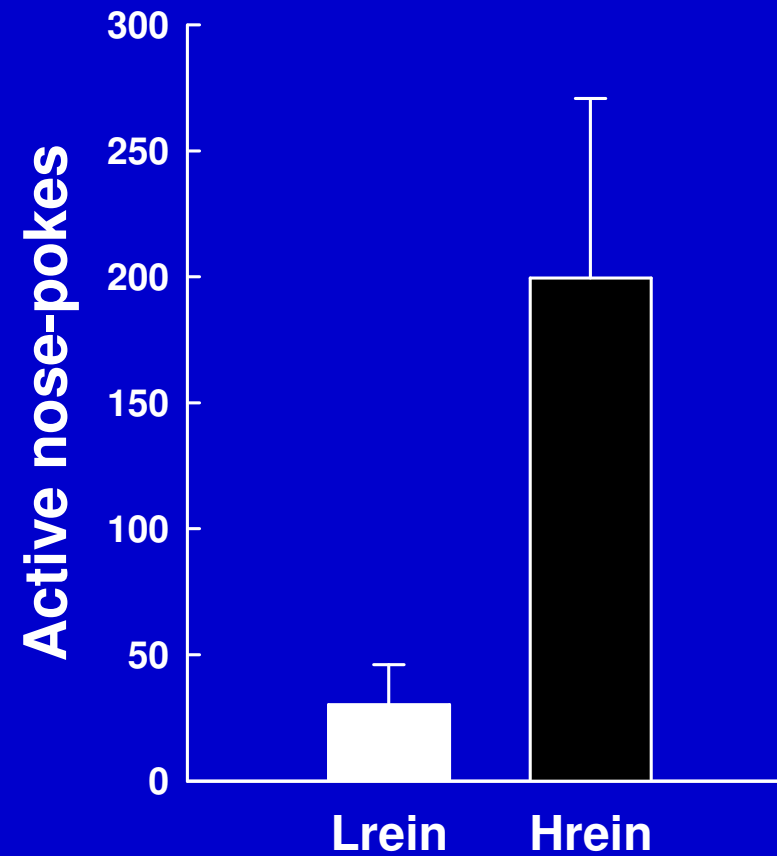
- ⇒ **Homme : 80 à 90% de rechute, même après une longue période de sevrage.**
- ⇒ **Le modèle animal : reprise de consommation après 30 jours de sevrage.**
- ⇒ **Deux méthodes :**
 - **administration d'une faible dose de drogue (amorçage)**
 - **présentation d'un stimulus préalablement associée à la drogue (S.C.)**
- ⇒ **Analyse des données :**
 - **40% supérieur, réinstallation d'une consommation élevée (H. Rein)**
 - **40% inférieur, consommation faible (L. Rein)**

Reinstatement after a 30-day withdrawal period

Drug-induced Reinstatement



CS-induced Reinstatement



Un modèle animal d'addiction

Objectif

Protocole

Evaluation des symptômes représentatifs d'une addiction

1) Propension à la rechute

2) Développement de trois symptômes compulsifs caractéristiques (définition)

⇒ difficulté à limiter ou arrêter la recherche de drogue durant les périodes où elle n'est pas disponible (« no drug period »).

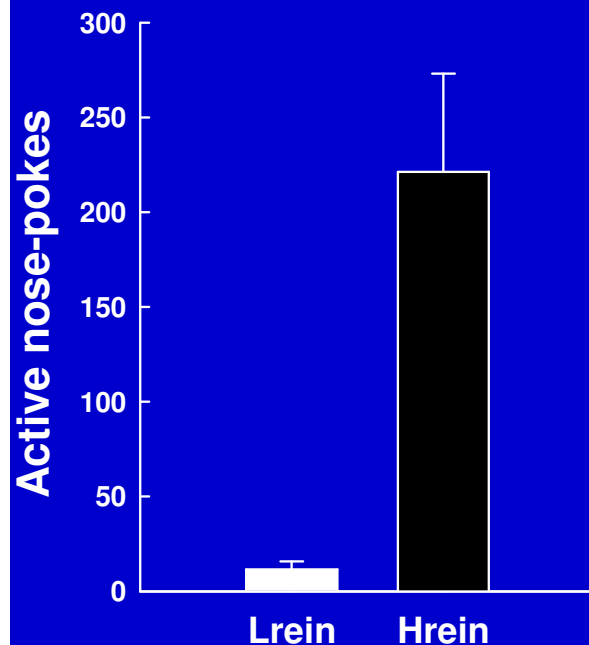
⇒ la consommation est poursuivie en dépit de ses conséquences délétères : l'obtention de drogue est associée à un choc électrique signalé par un signal (lumière).

⇒ motivation très élevée pour consommer : élévation progressive du ratio demandé pour une obtention.

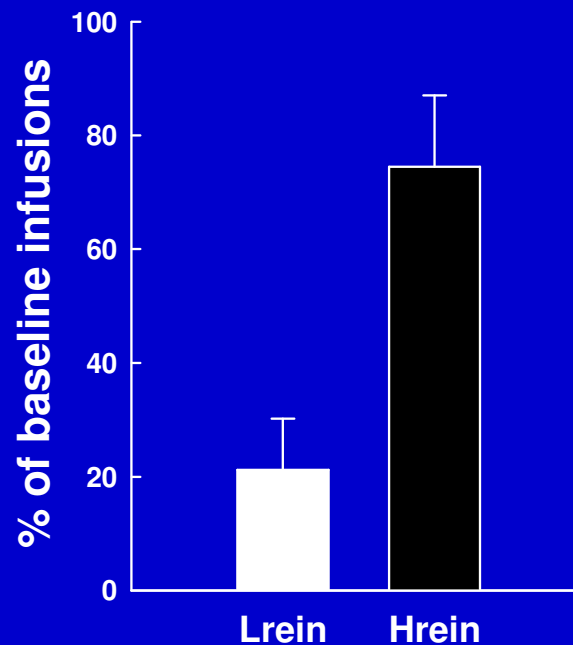
L'analyse : selon H. Rein/L. Rein

Development of three addiction-like compulsive behaviors

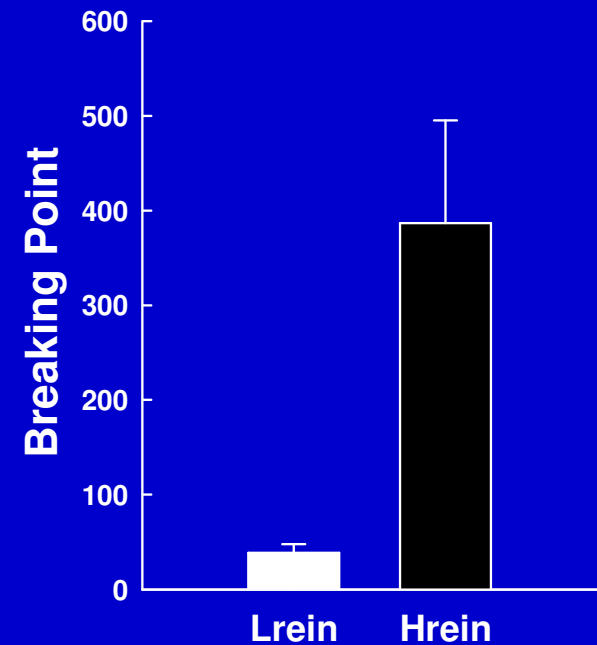
Persistence of drug-seeking during no-drug periods



Resistance to punishment (electric shock)



Motivation to take drug (progressive ratio)



Un modèle animal d'addiction

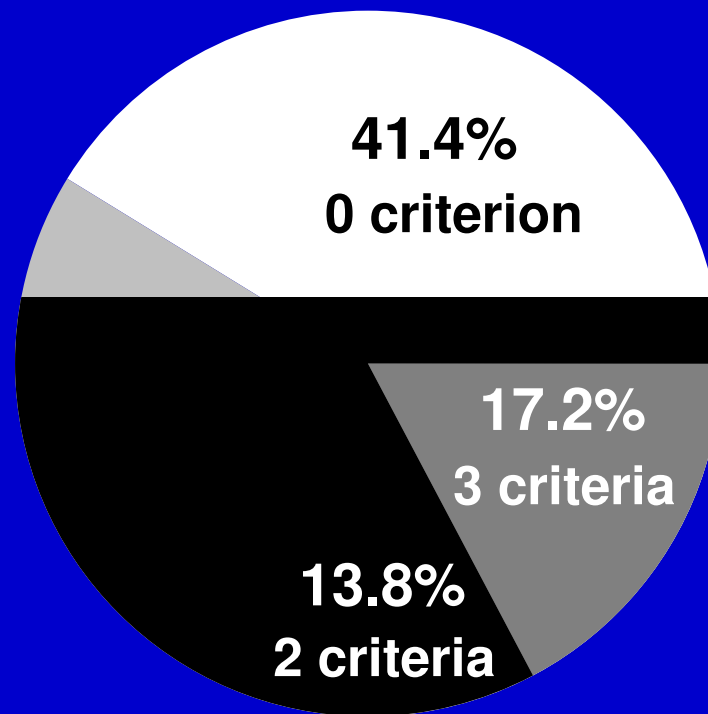
Objectif

Protocole

Evaluation des symptômes représentatifs d'une addiction

- 1) Propension à la rechute**
- 2) Développement de trois symptômes compulsifs caractéristiques (définition)**
- 3) Pour un individu donné, critères pour un diagnostic positif d'addiction**
 - ⇒ pour chaque animal est attribué un score en fonction des critères d'addiction présentés.
 - ⇒ un sujet est considéré comme positif pour un critère donné quand il se trouve dans les percentiles 66-99% de la distribution.
 - ⇒ la population est divisée en 4 groupes selon le nombre de critères positifs présentés : 0, 1, 2, 3.

Percentage of a population of rats (n=58) positive for zero, one, two or three addiction-like criteria



- 1. Quelques réflexions préalables**
- 2. Le processus addictif**
- 3. De la vulnérabilité à la maladie : modèles**
- 4. Perspectives**

« Durant ce demi siècle qui suivit la deuxième guerre mondiale, il a été observé une augmentation importante du taux des conduites antisociales, des conduites suicidaires, des troubles dépressifs, de l'usage de drogues toxicomanogènes, dont l'alcool, et ceci chez les adolescents et jeunes adultes.

En clair, des facteurs environnementaux sont responsables de ces changements majeurs. Quelle que soit l'importance de la génétique en relation avec les différences inter-individuelles, il est tout à fait invraisemblable qu'une dérive génétique ait pu apparaître si rapidement et soit la cause de l'augmentation des troubles psychopathologiques chez les jeunes.

L'étude des causes possibles et de leur rôle au cours du temps a suscité peu d'intérêt de la part des chercheurs en sciences sociales et doit devenir une priorité ».

In "*Psychosocial adversity and child psychopathology*"
Michael L. Rutter, *Brit. J. Psychiatry*, 1999, 174, 480-493.

BIOBEHAVIORAL DISORDERS

- ... drug use and various addiction**
- ... impulse control disorders**
- ... eating disorders**
- ... violence and personality disorders**
- ... disordered affective states and chronic anxiety**
- ... suicide**
- ... child psychopathology and behavioral disturbances**
- ... hyperactivity and attentional deficits**
- ... obsessive-compulsive states**
- ... chronic fatigue**
- ... sleep problems**
- ... muscular/skeletal pains**
- etc... etc...**

1940 - 1970 : Profound changes in medicine.

The Concept : “... More should be learned about the influence a social system has on the health of its members”.

- **Donnison : *Civilisation and Disease*, 1938.**
- **Halliday : *Psychosocial Medicine : a Study of the Sick Society*, 1948.**
- **Wolff : *Stress and Disease*, 1952 (cf Engel).**
- **Dohrenwend : *Stressful Life Events : their Nature and Effects*, 1974 (cf Hinkle).**
- **Insel and Moos : *Health and the Social Environment*, 1974.**
- **Kurstin : *Theoretical Principles of Psychosomatic medicine*, 1976.**
- **Weiner : *Psychobiology of Human Disease*, 1977.**
- **Henry and Stephens : *Stress, Health, and the Social Environment*, 1977.**

1990 - 2000

PROFOUND CHANGES IN AMERICAN MEDICINE : DELETERIOUS SOCIETIES AND HEALTH

- A. Sen : *Inequality reexamined*, 1992.
- S. Wolf, J.G. Bruhn : *The Power of Clan*, 1998.
- N. Adler, M. Marmot, B.S. Mc Ewen, J. Stewart : *Socio-economic Status and Health in Industrial Nations. Social, Psychological and Biological Pathways*, 1999.
- M. D. Glantz, J. L. Johnson : *Resilience and Development : Positive Life Adaptations*, 1999.
- M. Marmot, R.G. Wilkinson : *Social determinants of Health*, 1999.
- R. Wilkinson : *Unhealthy Societies, The afflictions of inequalities*, 1999.
- D.G. Myers : *The American Paradox*, 2000.
- R.D. Putman : *Bowling alone*, 2000.
- Institute of Medicine : *Health and Behavior. The Interplay of Biological, Behavioral, and Societal Influences*, 2001.
- I. Kawachi, B.P. Kennedy : *The Health of Nations : Why inequality is Harmful to your Health*, 2002.
- I. Kawachi, L.F. Berkman : *Neighborhoods and health*, 2003.
- M. Marmot, R.G. Wilkinson : *Social determinants of Health : The solid facts*, 2003.
- M. Marmot : *Status syndrome : How your social standing directly affects your health and life expectancy*, 2004.

Désordres Bio-Comportementaux

1. Niveau biologique

- Un « état » (neuro) biologique spécifique, inhérent ou acquis,
- Importance des problèmes survenus au cours du développement.

2. Niveau comportemental

Un « phénotype » malade ou une personnalité ou un « moi », vulnérable ; instabilité émotionnelle, souffrance, difficultés à réguler et exprimer les émotions, incapacité à planifier positivement le futur, difficultés à établir des relations interpersonnelles saines, problèmes d'estime de soi, mal de vivre, difficultés à supprimer et à se contrôler.

3. Une réponse

Un « état » pour lequel la prise de drogues, ou tout autre désordre dans le domaine des interactions socio-comportementales, sont des réponses. Ces réponses sont des modalités d'auto-régulation, une manière de s'ajuster à ce qui est insupportable.

4. Au delà des processus homéostatiques : de l'allostasie à la maladie

Cet « état » reflète à la fois des mécanismes neurobiologiques-comportementaux et des dynamiques environnementales. Il caractérise la transition des équilibres allostatiques vers la pathologie, un état de maladie (addiction).

« La perte des capacités d'auto-régulation est la pathologie majeure de notre époque »

Losing control. How and why people fail at self-regulation, p.1, 1994.

RF Baumeister, TF Heatherton, DM Tice

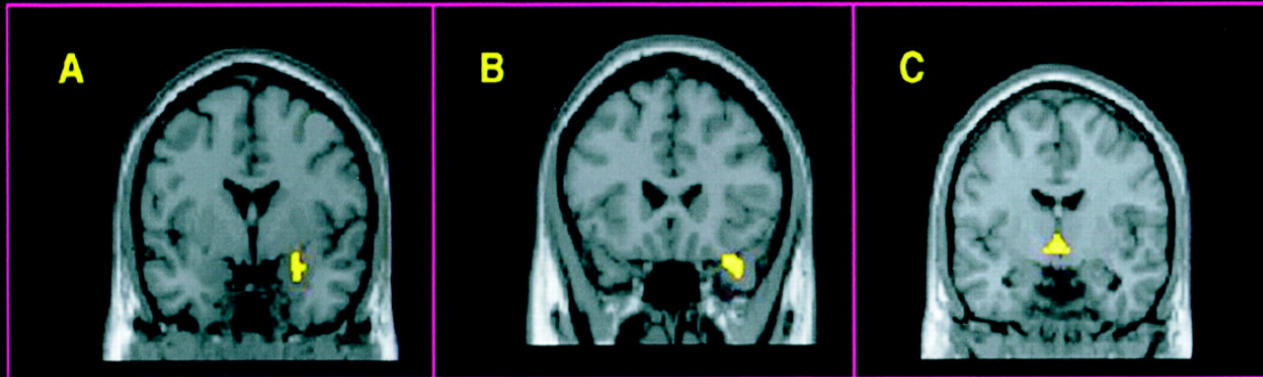
Auto-régulation et mécanismes de contrôle

1. **Tout effort réalisé par l'individu pour changer sa propre activité, ses désirs, ses pensées, ses sentiments,**

L'auto-régulation prévient l'occurrence de réponses apparemment naturelles ou normales et leur substitue une autre modalité de réponse - ou l'absence de réponse (inhibition, contrôle).

2. **Par nature, l'auto-régulation établit des priorités et met de l'ordre dans les décisions possibles ; ceci implique les processus cognitifs supérieurs et une prise de conscience de la situation.**
3. **Les capacités d'auto-régulation reflètent une caractéristique permanente et bénéfique de la personnalité.**

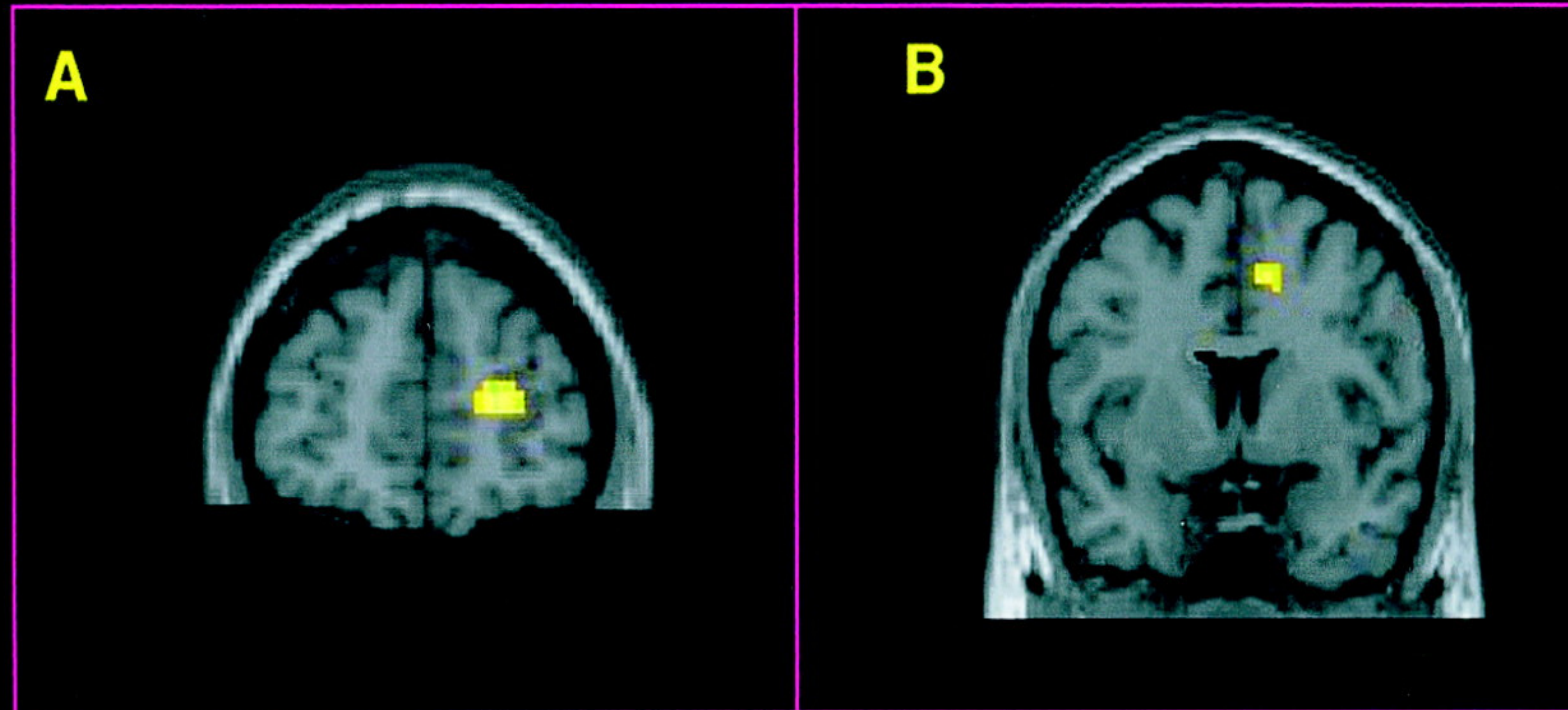
Sexual Arousal condition



Attempted Inhibition condition



Attempted Inhibition condition



**Institut François Magendie
Inserm u862
Neurogenesis and Pathophysiology**

