

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N°7

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Jean SADAKA, né le 29/08/1994 à Saint-Doulchard

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 JANVIER 2021

**Étude bibliographique et expérimentale de la comorbidité entre  
l'addiction à la cocaïne et l'état de stress post-traumatique**

**JURY**

Président : Mme MAUPOIL-DAVID Véronique, Professeur des Universités,  
Praticien Hospitalier, Université de TOURS

Membres : Mme BERAY-BERTHAT Virginie, Maître de Conférences des Universités,  
Directeur de thèse, Université de PARIS

M. BREDELOUX Pierre, Maître de Conférences des Universités,  
Co-Directeur de thèse, Université de TOURS

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **16 PROFESSEURS**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **3 PROFESSEURS EMERITES**

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

### 1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

### 2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 1 PAST

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

### 3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 29/01/2021

L'étudiant

M. Jean SADAKA

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

## REMERCIEMENTS

***A Madame Véronique MAUPOIL-DAVID, Doyenne de la Faculté de Pharmacie de Tours, Professeur des Universités***

Pour me faire l'honneur d'assurer la présidence de ce jury de thèse. Je vous prie de recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

***A Madame Virginie BERAY-BERTHAT, Maître de conférences des Universités***

Pour me faire l'honneur de diriger ma thèse, pour la confiance que vous avez bien voulu m'accorder, pour votre implication, vos conseils et l'attention que vous avez portée à mon travail. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et mon entière considération.

***A Monsieur Pierre BREDELOUX, Maître de conférences des Universités***

Pour me faire l'honneur de co-diriger ma thèse, pour la qualité de votre enseignement durant mon cursus. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

***A Monsieur Raymond MONGEAU, Maître de conférences des Universités***

Pour votre encadrement, votre disponibilité, vos conseils, et pour m'avoir fait bénéficier de votre expérience. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

***A ma mère et à mon père,***

Pour votre soutien et l'amour que vous me portez. Vous êtes ma première source d'inspiration et de fierté.

***A ma sœur, Maud,***

Car ton bonheur fait le mien.

***A Chloé,***

Pour faire désormais partie de ma vie. Merci pour le soutien, la joie et l'amour que tu me donnes au quotidien.

***A Charlou, Loulou, et Valou,***

Pour tous les moments passés ensemble et tous ceux à venir, qui sont pour moi essentiels.

***A Antoine,***

Pour ton soutien et ton amitié, qui constituent un des piliers de ma vie.

***A tous mes amis de la fac, Camille, Lucille, Sandrine, Marie, Blandine, Andrea, Kathleen et tous les autres,***

Pour votre soutien tout au long de ces années d'études, votre présence et vos éclats de rire.

***A toute l'équipe « Pharmacologie et thérapies des addictions », dirigée par le Dr Florence NOBLE,***

Pour votre accueil, votre disponibilité et la bonne ambiance qui règne au sein du laboratoire.

***A Anne-Laure, Youssra, et Michela,***

Sans qui mon travail de recherche aurait été beaucoup moins amusant !

***A Mathieu, William, Thomas, Margaux, Quentin, Baptiste...***

... et tous ceux qui m'ont soutenu durant mes années d'étude, et qui continuent encore aujourd'hui.

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>3</b>
-------------------------------------	----------

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>4</b>
-------------------------------------	----------

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
---------------------------	----------

## **I. Comorbidité entre l'addiction à la cocaïne et l'état de stress post-traumatique : état des lieux des connaissances.....8**

1. L'addiction à la cocaïne .....	8
A. L'addiction : définition .....	8
B. Épidémiologie de la consommation de cocaïne .....	9
C. Circuit de la récompense et physiopathologie de la consommation de cocaïne .....	11
D. Prise en charge thérapeutique .....	17
2. L'état de stress post-traumatique .....	19
A. Définition de l'état de stress post-traumatique .....	19
B. Épidémiologie de l'état de stress post-traumatique.....	20
C. « Axe du stress » et physiopathologie de l'ESPT .....	21
D. Prise en charge thérapeutique .....	24
3. Comorbidité addiction à la cocaïne / état de stress post-traumatique.....	26
A. Preuves épidémiologiques et expérimentales de la comorbidité entre les addictions et l'état de stress post-traumatique .....	26
B. Prédispositions comportementales réciproques entre l'ESPT et les addictions.....	27
C. Similarités symptomatologiques entre addiction à la cocaïne et état de stress post-traumatique.....	28
D. Structures cérébrales impliquées et mécanismes physiopathologiques communs à l'ESPT et aux addictions.....	29

## **II. Étude de la prédisposition à l'état de stress post-traumatique suite à une exposition répétée à la cocaïne .....34**

1. Rationnel et objectifs de l'étude.....	34
2. Matériel et méthodes .....	35
A. Animaux et groupes expérimentaux .....	35
B. Auto-administration de cocaïne .....	36
C. « Licking test » .....	37
D. Test du labyrinthe en croix surélevé .....	37
E. Test Pavlovien de peur conditionnée .....	38

F. Mesures des taux cérébraux de cytokines par ELISA.....	39
G. Traitement statistique des données.....	40
3. Résultats.....	42
A. Modèle d'auto-administration orale de cocaïne : évolution de la consommation et de la préférence pour la drogue .....	42
B. « Licking test » : évaluation des propriétés renforçantes de la cocaïne .....	44
C. Test du labyrinthe en croix surélevé.....	45
D. Tests de peur conditionnée .....	46
E. Mesures des taux de cytokines par la méthode ELISA .....	51
4. Discussion .....	53
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>56</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>59</b>



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

5-HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine)

ACTH : Adrenocorticotropin hormone

ATV : Aire tegmentale ventrale

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BSA : Albumine sérique bovine

CPFm : Cortex préfrontal médian

CRH : Corticotropin-releasing hormone

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5<sup>ème</sup> édition

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMDR : Eye movement desensitization and reprocessing

ESPT : Etat de stress post-traumatique

IL : Infralimbique

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

miARN : microARN

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

PL : Prélimbique

SC : Stimulus neutre conditionnel

SI : Stimulus aversif inconditionnel

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### Figures :

*Figure 1 : Schéma représentatif des principales structures cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense*

*Figure 2 : Illustration des projections axonales des neurones dopaminergiques en provenance de l'aire tegmentale ventrale*

*Figure 3 : Mécanisme d'action de la cocaïne*

*Figure 4 : Rôle de l'amygdale dans le circuit de la peur*

*Figure 5 : Rôle du cortex préfrontal médian prélimbique et infralimbique dans l'expression des comportements de stress et de récompense*

*Figure 6 : Évolution de la consommation de cocaïne durant les trois semaines d'exposition, en ml (A) et en mg/kg (B).*

*Figure 7 : Évaluation de la préférence pour la cocaïne du groupe de souris exposé à la cocaïne sur toute la durée d'exposition*

*Figure 8 : Résultats du « licking-test » évalué aux semaines 1, 2 et 3 (S1, S2, S3) (cohorte 2).*

*Figure 9 : Résultats du test du labyrinthe en croix surélevé : temps passé dans les bras ouverts (A) et nombre d'entrées dans les bras ouverts (B).*

*Figure 10 : Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Conditionnement.*

*Figure 11 : Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Extinction contextuelle.*

*Figure 12 : Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Extinction du son conditionné – 1<sup>er</sup> jour.*

*Figure 13 : Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Extinction du son conditionné – 2<sup>ème</sup> jour.*

*Figure 14 : Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Extinction du son conditionné – 1<sup>er</sup> SC – Jour 1 et Jour 2.*

*Figure 15 : Évolution des taux cérébraux d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-10 en fonction de la consommation moyenne de cocaïne durant la dernière semaine d'exposition.*

**Tableau :**

*Tableau I : Taux cérébraux d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-10.*

## INTRODUCTION

L'état de stress post-traumatique (ESPT) et l'addiction à la cocaïne sont deux pathologies psychiatriques largement répandues dans les populations française et mondiale. De plus, différentes études, épidémiologiques et expérimentales, mettent en évidence une forte comorbidité entre ces pathologies.<sup>1,2</sup>

Ainsi, les individus souffrant d'ESPT présentent un risque plus élevé de souffrir d'addiction, notamment à la cocaïne. Cette prédisposition, et plus généralement l'impact des troubles anxieux sur la consommation de drogues, n'est plus à démontrer, et de nombreuses études tendent à en expliquer les mécanismes sociaux, environnementaux et physiopathologiques.<sup>3</sup>

Cependant, la relation inverse, c'est-à-dire la prédisposition à l'ESPT chez les individus souffrant d'addiction à la cocaïne, est bien moins étudiée. Or, un nombre croissant d'études observent et décrivent aujourd'hui cette prédisposition, et cherchent à expliquer les bases physiopathologiques de la prédisposition réciproque qui existerait entre l'ESPT et les addictions.<sup>4,5</sup>

La description de cette « causalité circulaire » permettrait de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant cette comorbidité et, à terme, d'améliorer la prise en charge psychologique et thérapeutique des individus atteints conjointement par ces maladies psychiatriques.

Je propose dans une première partie bibliographique une description des connaissances et des études actuelles portant sur l'addiction à la cocaïne et l'ESPT. Tout d'abord, je détaillerai les connaissances épidémiologiques, comportementales, physiopathologiques et thérapeutiques de l'addiction à la cocaïne, puis de l'état de stress-post traumatique, avant d'explorer la comorbidité entre ces deux pathologies ainsi que les différents mécanismes qui la sous-tendent.

Dans une seconde partie, j'exposerai et commenterai les résultats de l'étude expérimentale que j'ai réalisée portant sur les conséquences de la

consommation de cocaïne sur les comportements de type « état de stress post-traumatique », modélisés chez la souris. Cette étude repose sur l'utilisation d'un modèle d'auto-administration orale de cocaïne en combinaison avec un test Pavlovien de peur conditionnée, et décrit plus particulièrement la modulation des réponses de peur et de l'extinction de la peur conditionnée suite à une exposition répétée à la cocaïne.

L'objectif est de tester l'hypothèse selon laquelle la consommation de cocaïne serait responsable d'une augmentation de l'acquisition et de l'expression de la peur conditionnée, ainsi que d'un déficit d'extinction de la mémoire de peur et donc d'une persistance des mémoires ainsi que des comportements de peur dans le temps. Nous nous sommes également intéressés à l'impact de la consommation de cocaïne et de la soumission au test de peur conditionnée sur la neuro-inflammation qui pourrait être un des mécanismes sous-tendant la prédisposition réciproque entre l'ESPT et l'addiction à la cocaïne. Nous avons pour cela examiné dans notre modèle murin les concentrations cérébrales de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-1 $\beta$ ) et anti-inflammatoires (IL-10).

Cette étude a été réalisée au sein de l'équipe ERL 3649 CNRS « Pharmacologie et thérapies des addictions » dirigée par le Dr Florence NOBLE, sous la direction du Dr Virginie BERAY-BERTHAT, ma directrice de thèse, et du Dr Raymond MONGEAU, dans l'Unité UMR-S 1124 du Pr Robert BAROUKI à l'Université de Paris.

## I. Comorbidité entre l'addiction à la cocaïne et l'état de stress post-traumatique : état des lieux des connaissances

### 1. L'addiction à la cocaïne

#### A. L'addiction : définition

L'addiction, selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), ouvrage de référence publié par l'Association américaine de psychiatrie classifiant et décrivant les troubles mentaux, est une pathologie psychiatrique complexe, chronique et évolutive qui consiste en la perte du contrôle de la consommation de drogue. Elle est caractérisée par :

- une compulsion à rechercher et à consommer de la drogue malgré les conséquences négatives qui en découlent,
- l'émergence d'états émotionnels négatifs lorsque la drogue n'est pas disponible, comprenant une forte anxiété et des troubles anxio-dépressifs,
- une perte de contrôle de la limitation de la prise de drogue. En effet, les addictions entraînent des **déficits d'extinction des mémoires et des émotions** associées à la consommation de drogue et aux stimuli déclencheurs de cette consommation. Ces déficits d'extinction se traduisent par une chronicité de l'addiction et des rechutes de consommation très fréquentes.<sup>6</sup>

Les individus souffrant d'addiction à la cocaïne sont caractérisés par une hyper-réactivité aux stimuli leur donnant envie de consommer la drogue, donnant lieu à un phénomène de « craving », qui correspond à un désir intense de consommation.

Il est nécessaire de distinguer l'usage occasionnel de drogue de la toxicomanie chronique. Comprendre les mécanismes neuropharmacologiques responsables de la transition entre la consommation contrôlée et occasionnelle de drogue et la perte de contrôle caractéristique

de la dépendance chronique constitue un des grands objectifs de la recherche neurobiologique actuelle.

### *B. Épidémiologie de la consommation de cocaïne*

L'addiction à la cocaïne est un problème majeur dans notre société, la cocaïne, sous sa forme chlorhydrate (en poudre), étant la deuxième drogue illégale la plus consommée en Europe après le cannabis<sup>2</sup>, devant l'ecstasy et l'héroïne, avec environ 14 millions d'expérimentateurs, c'est-à-dire de personnes ayant expérimenté la drogue au moins une fois au cours de leur vie.

En France, selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) s'appuyant notamment sur les données du Baromètre Santé 2010, on estime à 1,5 millions le nombre d'expérimentateurs chez les 11-75 ans, dont 400000 dans l'année, contre 1,1 million concernant l'ecstasy et 0,5 million pour l'héroïne. Le cannabis reste cependant la première drogue illicite consommée avec 13,4 millions d'expérimentateurs.<sup>7</sup>

L'implication au moins en partie de la cocaïne dans les décès par surdose a atteint 18 % en 2016 (11 % en 2011 ; 14 % en 2014)<sup>8</sup>, la toxicité de la cocaïne se manifestant essentiellement au niveau cardio-vasculaire (infarctus du myocarde), hépatique et cérébrale.

De plus, la consommation de cocaïne est en augmentation croissante : en France, la part des 18-64 ans ayant expérimenté la cocaïne a été multipliée par quatre en deux décennies (1,2 % en 1995 ; 2,6 % en 2005 ; 5,6 % en 2014).<sup>9</sup> Les données de l'OFDT confirment aussi cette augmentation. Chez les 18- 64 ans, la part des expérimentateurs est de 7,6% entre 26 et 34 ans, de 2,2 % dans la tranche d'âge 45- 54 ans et descend à moins de 1% chez les 55-64 ans. Le prix du gramme de cocaïne a été divisé par deux en 10 ans et est compris entre 70 et 80 euros en France en 2018<sup>10</sup>, ce qui contribue à expliquer cette augmentation.

Concernant les différences de consommations entre les sexes, les données de l'OFDT indiquent que les hommes présentent des taux de consommation supérieurs aux femmes, quelle que soit la tranche d'âge, avec 5,5 % d'expérimentateurs masculins contre 2,2 % pour les femmes, et respectivement 1,4 % d'usagers dans l'année contre 0,4 %. Cette tendance à une consommation supérieure pour les hommes s'observe d'ailleurs pour toutes les drogues d'abus, même si la tendance va vers un rapprochement des niveaux de consommations entre les sexes. La moyenne d'âge pour une première expérimentation de cocaïne est d'environ 23 ans, pour les hommes comme pour les femmes.

D'un point de vue socio-professionnel, les chômeurs constituent la population ayant le plus fort taux d'expérimentateurs (7,6% en 2010, contre 3,9% pour les actifs et 3,5% pour les étudiants). Cependant, le niveau d'usage au cours de l'année est similaire entre les chômeurs et les étudiants, à environ 2%. Bien que la consommation de cocaïne soit moins élevée chez les actifs que chez les chômeurs, on a observé une augmentation plus importante de l'expérimentation de cette drogue dans la population active. Les cadres et les professions intellectuelles ainsi que les commerçants et les ouvriers présentent les plus forts taux de consommation, les agriculteurs les plus faibles. De plus, les adolescents en apprentissage ou sortis du système scolaire présentent une forte consommation de cocaïne, tout comme les adolescents ayant des parents au statut social élevé. Les enfants de cadre ont notamment expérimenté la cocaïne 1,9 fois plus que les enfants d'ouvriers.

D'un point de vue géographique, la cocaïne est essentiellement produite en Amérique du Sud : Bolivie (17%), Pérou (33%) et particulièrement en Colombie (50%). Chaque année, environ 1000 tonnes de coca sont produites, la cocaïne étant ensuite synthétisée illégalement en laboratoire. La consommation française de cocaïne est la plus importante dans les régions méditerranéennes, en Île-de-France et en Bretagne, et la plus faible dans les régions du Nord et du Nord Est (Picardie, Lorraine, Bourgogne, Champagne-Ardenne). Les régions proches de l'Espagne comme le Languedoc-Roussillon présentent d'importants taux de consommation, l'Espagne étant le pays avec la consommation la plus



importante d'Europe, et un grand exportateur de cocaïne. L'Espagne est souvent considérée comme une porte d'entrée de la cocaïne en Europe, tout comme, dans une moindre mesure, le Portugal.

De plus, la consommation de cocaïne est plus importante dans les grandes villes que dans les petites villes et les zones rurales, bien qu'on ait assisté à une augmentation progressive des expérimentateurs dans ces dernières. En effet, le niveau d'expérimentateur entre 2005 et 2010 a doublé dans les communes de 2000-20000 habitants (1,5 contre 3,3%) comme dans celles comprenant entre 20000 et 100000 habitants (2% contre 4%).<sup>7</sup>

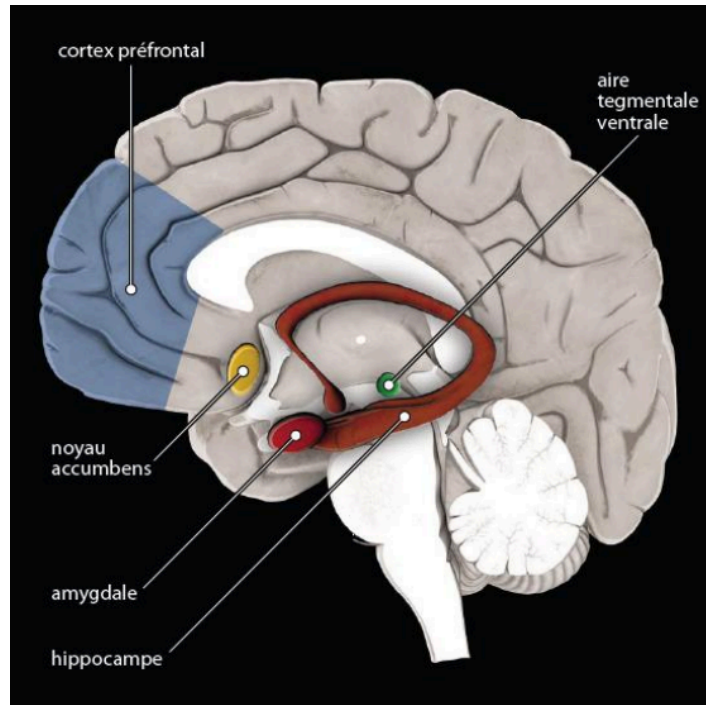
### *C. Circuit de la récompense et physiopathologie de la consommation de cocaïne*

#### 1) Présentation du circuit de la récompense (système mésocorticolimbique)

Toutes les drogues d'abus, qui comprennent entre autres les psychostimulants (cocaïne, amphétamine), les opiacés (héroïne) ou l'alcool, affectent le système dopaminergique mésocorticolimbique, au niveau des différentes structures cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense (Figure 1)<sup>11</sup>. De nombreuses études indiquent qu'une activation artificielle de ce circuit est à l'origine des phénomènes de dépendance et de renforcement.

Suite à un élément stimulant tel que la consommation de drogues, on peut observer une stimulation de l'activité des neurones dopaminergiques, qui ont pour origine l'aire tegmentale ventrale (ATV), localisée dans le mésencéphale. La stimulation des neurones dopaminergiques intervient dès les signaux annonceurs de la « récompense », de façon anticipée, lorsque l'individu est conditionné à la recevoir suite à certains stimuli. Ces neurones dopaminergiques émettent des projections axonales qui vont augmenter la libération de dopamine dans le noyau accumbens, ensemble de neurones jouant un rôle central dans les phénomènes de plaisir et de dépendance. On retrouve aussi une augmentation de la transmission dopaminergique dans le

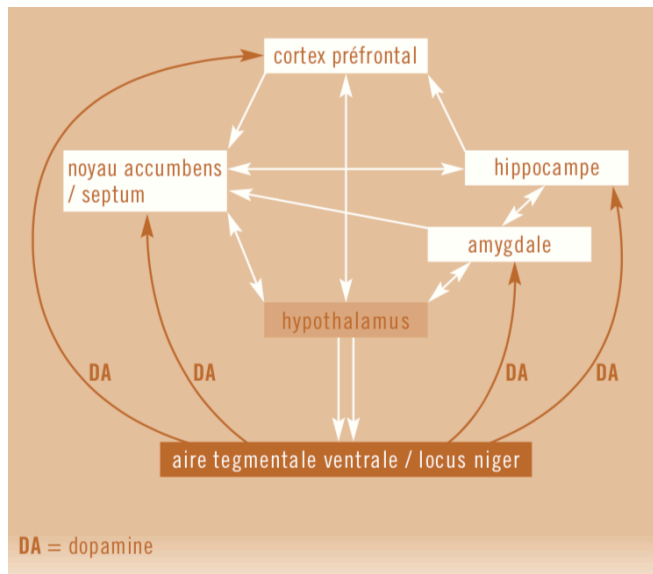
septum, le cortex préfrontal médian (CPFm) et dans l'amygdale qui, en lien avec l'hippocampe, va engendrer une **mémorisation** de l'association stimulus / récompense.<sup>12</sup>



**Figure 1 – Schéma représentatif des principales structures cérébrales impliquées dans le circuit de la récompense**

Source : Le circuit de la récompense et la dopamine - Stimulation et interférences par les drogues exogènes, Services écoles-médias (2014).<sup>11</sup>

Toutes les structures impliquées dans le circuit de la récompense sont en relation les unes avec les autres et interagissent les unes avec les autres, ainsi qu'avec l'hypothalamus, qui assure notamment le lien entre le système nerveux et le système endocrinien (Figure 2). Ces liaisons mettent en jeu différents neuromédiateurs, tels que la dopamine, mais aussi la noradrénaline, la sérotonine, le GABA (neurotransmetteur inhibiteur) et le glutamate (neurotransmetteur excitateur).<sup>13</sup>



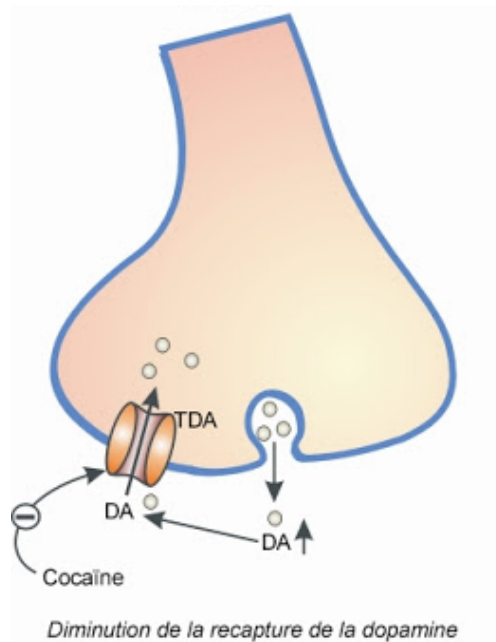
**Figure 2 – Illustration des projections axonales des neurones dopaminergiques en provenance de l'aire tegmentale ventrale**

Source : Mécanismes d'action de la cocaïne sur le cerveau, Tassin, J.P. (2009)<sup>13</sup>

## 2) Mode d'action de la cocaïne

La cocaïne est un alcaloïde psychotrope qui, par voie nasale, passe dans le sang en 2-3 minutes, et dont les effets durent entre 30 et 60 minutes. Son mode d'action principal est de bloquer la recapture des monoamines.

En particulier, elle augmente la concentration de dopamine dans la fente synaptique, en inhibant le transporteur de la dopamine présent dans la membrane des terminaisons axonales dopaminergiques (Figure 3).<sup>14</sup>



**Figure 3 – Mécanisme d'action de la cocaïne**  
**TDA : Transporteur de la Dopamine – DA : Dopamine**  
 Source : Pharmacodépendances et dépendances, ipubli-Inserm (2012).<sup>14</sup>

Les augmentations transitoires de la concentration de dopamine sont à l'origine des effets positifs renforçants de la drogue. Ces effets positifs se manifestent par une forte stimulation intellectuelle avec une sensation de vivacité intellectuelle accrue, et une réduction de la fatigue. Le taux d'occupation de la cocaïne sur le transporteur de la dopamine serait directement lié aux effets comportementaux observables dus à la drogue.<sup>15</sup>

### 3) Impact et mécanismes physiopathologiques de l'addiction à la cocaïne

La cocaïne entraîne des modifications importantes des circuits dopaminergiques cérébraux. Suite à une exposition prolongée à la cocaïne, il a été observé une réduction des récepteurs dopaminergiques D2 ainsi que de la libération de dopamine par l'ATV, et ainsi une désensibilisation du système dopaminergique mésocorticolimbique.<sup>16</sup> Ce phénomène contribuerait à l'augmentation progressive de consommation chez les individus en état d'addiction, ainsi qu'à la perte progressive de contrôle et d'auto-régulation de la consommation.

De plus, la consommation répétée de cocaïne impacte de nombreux neurotransmetteurs et les différentes structures cérébrales jouant un rôle dans les processus addictifs.

Les neurones dopaminergiques mésocorticaux reçoivent des entrées modulatrices des neurones GABAergiques et glutamatergiques, qui auraient aussi une grande importance dans le développement des addictions. Une exposition répétée à la cocaïne entraîne une augmentation des transmissions glutamatergiques au niveau du noyau accumbens. Ces transmissions glutamatergiques seraient importantes pour le développement des neuro-adaptations à la base de la dépendance à la cocaïne.<sup>17</sup> Les médicaments inhibant la transmission glutamatergique dans le noyau accumbens ont ainsi été observés comme étant susceptibles de réduire la recherche de cocaïne et diminuer la volonté de consommation de cocaïne chez les personnes dépendantes.<sup>18</sup> A l'inverse, l'activation des neurones GABAergiques aurait tendance à diminuer l'activité du système de récompense dopaminergique, ainsi que les circuits excitateurs glutamatergiques de l'amygdale. Différentes études indiquent que la consommation de cocaïne provoque une altération de l'influx GABAergique, et que les médicaments favorisant la neurotransmission GABAergique réduisent l'activité dopaminergique suite à l'administration de cocaïne.<sup>19-21</sup>

Les neurotransmissions sérotoninergiques, ayant un rôle important dans le contrôle moteur, la cognition et la récompense, seraient aussi déterminantes dans la régulation du système mésocorticolimbique. Différentes études montrent que la sérotonine (5-HT) module la neurotransmission dopaminergique. La majorité des sous types de récepteurs sérotoninergiques faciliteraient la libération de dopamine, cependant le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> aurait un effet inhibiteur sur cette libération. Des perturbations au niveau de ce contrôle sérotoninergique contribueraient à l'hyper-réactivité et au « craving » (désir intense de consommation) des consommateurs de cocaïne, bien que les mécanismes sous-tendant ces effets et les interactions avec les autres neurotransmetteurs restent largement à éclaircir.<sup>22,23</sup>

Le système noradrénergique joue également un rôle important dans les processus addictifs. Les neurotransmissions noradrénergiques, par l'intermédiaire des récepteurs  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  – adrénergiques, sont impliquées dans la régulation de l'activité dopaminergique de l'ATV. Il a notamment été constaté que l'injection d'agonistes de ces récepteurs augmente la recherche et la consommation de cocaïne dans des modèles animaux, tandis que des antagonistes ont l'effet inverse sur la recherche de drogue.<sup>24</sup> De plus, la neurotransmission noradrénergique au niveau de l'amygdale participerait à l'augmentation de l'anxiété lors du sevrage en cocaïne, facteur de nombreuses rechutes, et des antagonistes noradrénergiques injectés au niveau de l'amygdale inhiberaient les comportements addictifs associés au stress.<sup>25</sup>

La consommation répétée de cocaïne induirait de plus une hypoactivité pathologique du cortex préfrontal, impliqué dans le contrôle des comportements liés à la consommation des substances d'abus. Cette hypoactivité concernerait en particulier le cortex préfrontal médian infralimbique (IL), projetant notamment vers le noyau accumbens et l'ATV, impliqué dans l'inhibition de ces comportements, et provoquerait un déficit de contrôle de la consommation de drogue.<sup>26,27</sup>

Il a aussi été observé chez des individus souffrant d'addiction à la cocaïne une hyperactivité de l'amygdale, observable en particulier lors de tests de peur conditionnée.<sup>4,28</sup> Ces anomalies neuro-anatomiques se traduisent par des changements cognitifs et émotionnels, incluant notamment une forte augmentation de l'anxiété ainsi que des symptômes dépressifs. Cependant, l'impact des addictions au niveau de l'amygdale, et en particulier de la consommation à long terme de cocaïne, reste encore aujourd'hui assez largement à définir.

Enfin, la cocaïne induit une neuroinflammation, qui serait en partie responsable des altérations observées. Il a notamment été observé en clinique une diminution du taux de cytokines anti-inflammatoires (IL-10) et une augmentation de TNF $\alpha$  pro-inflammatoire suite à un stress chez des

consommateurs réguliers de cocaïne.<sup>29</sup> D'un point de vue préclinique, il a été rapporté chez les souris exposées à la cocaïne une augmentation des taux cérébraux de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'IL-6 et d'IL-1 $\beta$ .<sup>30,31</sup>

#### *D. Prise en charge thérapeutique*

##### 1) Traitements médicamenteux

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique de l'addiction à la cocaïne validé par les autorités compétentes, bien que certaines molécules, comme le modafinil, le topiramate et le disulfiram, aient été testées avec des résultats contrastés mais prometteurs.

Le modafinil est un psychostimulant utilisé dans le traitement de la narcolepsie et des troubles du sommeil. Il augmente la neurotransmission dopaminergique en bloquant le transporteur de dopamine, et améliore également la neurotransmission glutamatergique, ce qui serait à l'origine de son efficacité potentielle sur l'addiction à la cocaïne. Cependant, une méta-analyse publiée en 2017 portant sur 11 études comparant le modafinil au placebo a conclu que le modafinil n'était pas supérieur au placebo pour améliorer le taux d'observance du traitement ni celui de l'abstinence de consommation cocaïne, bien que l'analyse en sous-groupes ait donné des résultats plus encourageants.<sup>32</sup>

Le topiramate (antiépileptique) inhibe l'activité excitatrice glutamatergique par un blocage des récepteurs AMPA et facilite la neurotransmission du GABA. Différentes études indiquent une efficacité du topiramate notamment afin de favoriser l'abstinence et éviter les rechutes<sup>33,34</sup>, malgré des résultats contrastés et d'autres essais ayant abouti sur une différence non significative par rapport au placebo.<sup>35,36</sup>

Une revue de la littérature portant sur les essais contrôlés randomisés concernant le disulfiram, molécule ayant une indication dans l'alcoolodépendance, conclut que ce traitement aurait des effets positifs sur la réduction de la consommation de cocaïne et des rechutes, bien que ce

traitement n'ait pour le moment pas été approuvé par les autorités compétentes.<sup>37</sup>

Ainsi, aucune des molécules testées jusqu'aujourd'hui n'a réellement fait ses preuves dans le traitement spécifique de l'addiction à la cocaïne. Les individus souffrant d'addiction et désireux de se soigner se tournent donc souvent vers des traitements non spécifiques tels que les antidépresseurs et les anxiolytiques.

## 2) Thérapie cognitivo-comportementale

Un des principaux recours utilisés par les personnes souffrant d'addiction à la cocaïne reste aujourd'hui la thérapie cognitivo-comportementale, qui a pour objectif principal d'aider les patients dépendants à s'abstenir et à éviter les rechutes sur le long terme. Cette thérapie a pour objectif de prendre en charge les problèmes liés à la toxicomanie comme l'incapacité à contrôler la consommation, mais aussi les troubles anxieux et émotionnels personnels généraux de chaque patient. Le thérapeute aura pour objectifs d'identifier les éléments et les émotions menant à la prise de drogue et de donner au patient les ressources intellectuelles nécessaires afin de résister à son environnement social et à l'envie de consommer.

Malgré les recherches thérapeutiques et les avancées, l'addiction à la cocaïne reste un problème de société n'ayant actuellement aucun traitement véritablement efficace. De plus, une des difficultés pour traiter cette toxicomanie est sa forte association à d'autres maladies psychiatriques, et notamment sa fréquente comorbidité avec des états de stress post-traumatique.



## 2. L'état de stress post-traumatique

### A. Définition de l'état de stress post-traumatique

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est un désordre psychiatrique qui peut se développer suite à un événement traumatique (guerre, accident, viol...), vécu de manière directe (victime) ou indirecte (témoin).

Selon les critères diagnostiques du DSM-5, l'ESPT se caractérise par des symptômes persistants qui peuvent être de quatre types :

- une reviviscence de l'événement traumatique (« flashbacks », cauchemars),
- un évitement des stimuli associés à cet événement,
- une hyper-réactivité caractérisée notamment par un comportement irritable, des crises de colère et une hyper-vigilance,
- des altérations émotionnelles et cognitives et persistantes, incluant des émotions négatives liées au traumatisme et des altérations de la mémoire. Une des caractéristiques majeures des personnes souffrant d'état de stress post-traumatique est ainsi de présenter des **déficits d'extinction de la peur**<sup>38</sup>, qui correspondent à une incapacité à inhiber les mémoires et les comportements de peur au cours du temps.

Les symptômes apparaissent généralement dans les trois premiers mois suivant le traumatisme, cependant ce délai peut être plus long, voire atteindre plusieurs années. Bien que ces symptômes soient persistants et varient fortement en fonction des individus, ils ont tendance à diminuer avec le temps. Ainsi, les symptômes liés à l'ESPT persisteraient chez environ 75% des individus après 6 mois, et 50% des individus après 2 ans. Plus la durée symptomatique est longue, plus la probabilité d'une disparition des symptômes et donc d'une rémission est faible. De plus, les individus souffrant d'ESPT sont plus susceptibles d'être atteints d'autres pathologies psychiatriques, notamment d'addictions.<sup>39,40</sup>

## *B. Épidémiologie de l'état de stress post-traumatique*

Différentes études portant sur de larges populations ont évalué la prévalence de l'ESPT et les caractéristiques des individus atteints par cette maladie psychiatrique.

L'European Study of the Epidemiology of Mental Disorders est la première et la principale étude épidémiologique européenne visant à évaluer la prévalence des troubles psychiatriques en Europe.<sup>1</sup> Ces troubles ont été étudiés en France, en Allemagne, en Belgique, en Espagne, aux Pays-Bas et en Italie, sur une population représentative d'environ 22000 personnes. D'après cette étude, la prévalence d'ESPT dans la population générale est de 0,9% au cours des douze derniers mois, et est nettement supérieure chez les femmes (1,3%) que chez les hommes (0,4%). La prévalence au cours de la vie est de 1,9% (2,9% pour les femmes et 0,9% pour les hommes). En France, la prévalence au cours des douze derniers mois est de 2,2% (0,7% pour les hommes et 3,5% pour les femmes), et est donc supérieure à la moyenne européenne. La prévalence au cours de la vie est estimée à 3,9%. Les traumatismes les plus observés dans cette étude sont d'assister à la mort inattendue d'un intime (24,6 %) et le fait d'avoir été témoin d'un décès ou d'une blessure importante (20,6 %), bien que d'autres causes aient été fortement évoquées comme être porteur d'une maladie mortelle, avoir été impliqué dans un accident de la circulation ou avoir été victime de violences sexuelles.

Selon l'étude française « Santé mentale en population générale » (SMPG) portant sur plus de 36000 personnes, 30,2% de la population étudiée a été confrontée à un événement traumatique.<sup>41</sup> Dix pour cent des individus ont connu des reviviscences en rapport avec cet événement, et 0,7% présenteraient un EPST complet au bout d'un mois. Les individus en ESPT sont en moyenne plus jeunes (44 ans contre 47 ans pour les individus asymptomatiques), les chômeurs sont plus nombreux (15 % contre 7 %) tout comme les célibataires (30 % contre 24 %).

La National Comorbidity Survey (NCS), principale étude nord-américaine analysant la prévalence de l'ESPT sur une population représentative des États-Unis d'environ 9000 individus, fait état d'une prévalence d'ESPT de 3,5% au cours des douze derniers mois et de 6,8% au cours de la vie. On retrouve également dans cette étude des prévalences plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Si ces résultats sont comparables aux études européennes concernant la prévalence sur les douze derniers mois, la prévalence au cours de la vie est ici plus importante, ce qui peut s'expliquer par des différences dans la qualification des événements potentiellement traumatiques, plus large dans l'étude américaine, ne nécessitant notamment pas de confrontation directe avec l'événement traumatique (par exemple, l'annonce du décès d'un proche par téléphone).<sup>42</sup>

La prévalence supérieure d'ESPT pour les femmes mise en évidence dans ces études ne peut pas s'expliquer par le nombre d'exposition à un événement traumatique, qui est au contraire en moyenne supérieure chez les hommes. Cependant, la nature de ces événements diffère. Les hommes sont par exemple plus susceptibles de subir ou d'être témoin d'événements physiquement violents (accidents, guerre), et les femmes plus souvent victimes d'agressions sexuelles et de viols, les atteintes sexuelles étant celles exposant le plus à un risque de développer un ESPT.<sup>39</sup>

### *C. « Axe du stress » et physiopathologie de l'ESPT*

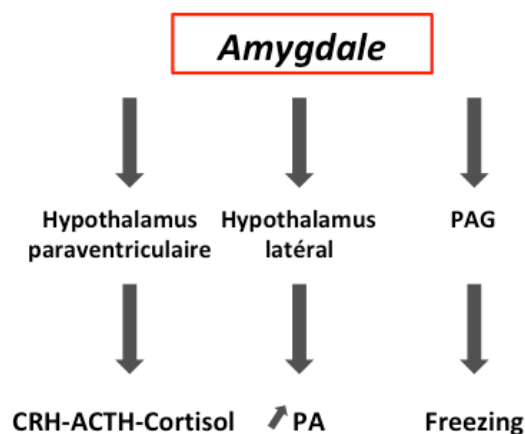
#### 1) « Axe du stress » et rôle de l'amygdale

L'**amygdale**, noyau pair situé dans la région antéro-interne du lobe temporal en avant de l'hippocampe, est fortement impliquée dans la peur conditionnée (Figure 4). Lors d'une situation stressante, les stimuli somatosensoriels, visuels, auditifs neutres ou aversifs convergent vers l'amygdale latérale *via* le thalamus. Les informations sont ensuite transmises à l'amygdale centrale, qui envoie des signaux vers :

- la substance grise périaqueducale (PAG), responsable des réponses motrices de peur comme la fuite ou l'immobilité (« freezing »),

- l'hypothalamus latéral, impliqué dans l'augmentation de la pression artérielle,
- l'hypothalamus paraventriculaire, libérant la corticotropin-releasing hormone (CRH), qui stimule la libération d'adrénocorticotrophine (ACTH, Adrenocorticotropin hormone) par l'hypophyse. L'ACTH est responsable d'une stimulation de la libération de cortisol, « hormone du stress », glucocorticoïde sécrétée par les glandes corticosurrénales.

L'amygdale reçoit également des connexions neuronales importantes du cortex préfrontal médian (CPFm). Le CPFm prélimbique (PL) serait impliqué dans l'expression des réponses et des comportements de peur, notamment en activant l'amygdale (baso-latérale), tandis que le cortex infralimbique (IL) serait impliqué au contraire dans leur extinction, par inhibition de l'amygdale (au niveau du noyau central).<sup>43,44</sup>



**Figure 4 – Rôle de l'amygdale dans le circuit de la peur**  
 PAG : Substance grise périaqueducale - PA : Pression artérielle

## 2) Physiopathologie de l'ESPT

L'ESPT induit de nombreuses modifications physiopathologiques impactant ces structures cérébrales, ce qui entraîne des modifications de la régulation des mémoires et des comportements de peur.

L'ESPT induirait ainsi une hyperactivité pathologique de l'amygdale. Cette hyperactivité est observable notamment suite à un rappel de souvenirs traumatiques, ainsi que lors de tests de peur conditionnée.<sup>45,46</sup> L'hyperactivation de l'amygdale est associée à l'hyper-réactivité liée au stress et aux altérations émotionnelles caractéristiques de la maladie (hypervigilance, irritabilité, angoisses). Cette hyperactivation serait aussi responsable d'une augmentation de la libération de CRH, qui augmenterait l'inflammation cérébrale notamment par l'intermédiaire de la stimulation de la libération de catécholamines.<sup>47</sup> Il a notamment été observé chez les individus souffrant d'ESPT une modification des taux de cytokines pro- et anti-inflammatoires, avec notamment une augmentation des taux d' IL-1 $\beta$  et d'IL-6 pro-inflammatoires.<sup>48</sup> L'augmentation de CRH n'est pas systématiquement associée à une augmentation de cortisol et différentes études indiquent une diminution des taux de cortisol à long terme<sup>49</sup>, l'ESPT entraînant une dérégulation du rétrocontrôle des glucocorticoïdes et donc une désinhibition de la neuroinflammation.<sup>50</sup>

Il a également été observé chez les patients souffrant d'ESPT des modifications au niveau du cortex préfrontal médian. Les données de la littérature indiquent une hypoactivité du cortex préfrontal médian infralimbique, impliqué dans l'extinction des comportements de peur, suggérant que l'ESPT réduit l'inhibition de l'amygdale par le cortex préfrontal médian infralimbique. Ainsi, cette inhibition de l'extinction des mémoires et des comportements de peur mettant en jeu l'activité de l'amygdale serait responsable des déficits d'extinction chez les individus souffrant d'ESPT.

De plus, différentes études indiquent que l'ESPT est associé à une réduction du volume de l'hippocampe (mesure par imagerie par résonance magnétique, IRM), zone cérébrale du télencéphale appartenant au système limbique et impliquée notamment dans la mémoire et l'apprentissage. Cette atteinte de l'hippocampe participerait elle aussi à un défaut d'apprentissage et de mémorisation de l'extinction de la peur, et donc aux symptômes anxieux persistants caractéristiques de l'ESPT.<sup>45,51</sup>

#### *D. Prise en charge thérapeutique*

Le traitement de l'ESPT repose essentiellement sur des psychothérapies telles que la thérapie cognitive, la thérapie par exposition prolongée ou l'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), éventuellement en combinaison avec l'utilisation d'antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que la paroxétine et la sertraline. Ces traitements sont d'autant plus efficaces qu'ils sont mis en place rapidement après le diagnostic.

##### **1) Psychothérapies**

La thérapie cognitive a pour objectif d'identifier et de modifier les pensées, souvent erronées, liées au traumatisme, à ses conséquences et à la résolution de ses symptômes. De nouvelles stratégies sont progressivement mises en place afin d'apprendre à mieux gérer le stress et les émotions qui y sont liées.

La thérapie par exposition prolongée correspond plutôt à une thérapie comportementale ou cognitivo-comportementale, durant laquelle le patient sera exposé à un stimulus (image, photo, son, odeur) lui rappelant l'événement traumatique. L'objectif sera de le désensibiliser à cette exposition au fur et à mesure des séances, de procéder à une extinction progressive des émotions et des comportements de peur associés à cette exposition et donc à l'événement traumatique. Ces séances sont souvent accompagnées de méthodes de thérapies cognitives, et parfois d'autres méthodes telles que l'hypnose ou des techniques plus classiques de gestion du stress. Bien qu'elles aient démontré une utilité dans le traitement de l'ESPT, les thérapies d'exposition seraient inefficaces chez 40 à 50% des patients traités.<sup>52,53</sup>

L'EMDR, aussi appelée intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires, est une technique développée par F. Shapiro depuis 1989 de plus en plus utilisée afin de traiter les individus en état de stress post-traumatique. Le patient est incité à se remémorer le souvenir traumatique et à ressentir les émotions qui y sont liées, pendant que le thérapeute (en bougeant ses doigts par exemple) provoque périodiquement un mouvement rythmique de ses yeux.

Ces mouvements permettraient de restructurer les informations liées au traumatisme au niveau du cortex cérébral plutôt qu'au niveau limbique, et ainsi d'augmenter le contrôle et de diminuer la charge émotionnelle.<sup>54</sup> Le plus haut niveau de preuve d'efficacité de l'EMDR concerne son indication dans l'ESPT, et cette méthode est aujourd'hui reconnue par les Agences de Santé.<sup>55</sup>

## 2) Traitements médicamenteux

Les antidépresseurs ISRS constituent le traitement pharmacologique de première ligne. La paroxétine et la sertraline possèdent une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'ESPT. Cependant, bien que ces ISRS aient démontré une certaine efficacité, seuls 30% des patients ne répondraient plus aux critères de l'ESPT après traitement.<sup>56</sup>

En cas d'échec, d'autres ISRS comme la fluoxétine ou la fluvoxamine, ainsi que les antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline) peuvent être prescrits, hors AMM, après avis spécialisé.

### **3. Comorbidité addiction à la cocaïne / état de stress post-traumatique**

#### *A. Preuves épidémiologiques et expérimentales de la comorbidité entre les addictions et l'état de stress post-traumatique*

De nombreuses données indiquent qu'il existe une forte comorbidité entre l'état de stress post-traumatique et les addictions.

Le stress est bien reconnu comme un facteur de risque de développement d'une addiction<sup>57,58</sup>, et de nombreuses études décrivent la prédisposition aux addictions, notamment à la cocaïne, chez les individus souffrant d'ESPT.

D'un point de vue épidémiologique, selon la National Comorbidity Survey américaine, les troubles liés à l'utilisation de drogues auraient jusqu'à trois fois plus de risque d'incidence chez les individus souffrant d'un ESPT. La comorbidité avec les addictions aux drogues serait de 35% pour les hommes et de 27% pour les femmes souffrant d'ESPT.<sup>59</sup> La survenue d'addictions est très importante chez les vétérans de guerre atteints d'ESPT avec des addictions trois fois plus importantes que dans la population générale. D'une manière plus générale, une revue de la littérature indique que la prévalence des addictions au cours de la vie des personnes atteintes d'ESPT est estimée entre 21,6 et 43%, contre seulement 8,1 à 24,7% chez les personnes ne souffrant pas d'ESPT.<sup>3</sup>

Concernant plus généralement la prédisposition à la consommation de drogue suite à un stress, il a été démontré qu'une injection de cortisol mimant un stress physiologique chez des individus dépendants à la cocaïne augmentait leur volonté de consommation de la drogue.<sup>60</sup> Il a aussi été démontré que la reviviscence de situations stressantes chez des individus en état d'addiction à la cocaïne augmentait leur envie de consommer.<sup>61</sup> Les modèles animaux viennent confirmer cette tendance. La soumission d'animaux à un stress (contention, isolation) potentialise leur consommation de drogue, et notamment de cocaïne.<sup>40</sup> Le stress de contention chez le rat est responsable d'une réponse



sensibilisée aux propriétés renforçantes et stimulantes de la cocaïne, y compris plusieurs semaines après la contention.<sup>62</sup> De plus, l'exposition à un stress favorise la rechute de consommation de cocaïne chez les rats préalablement exposés à la drogue.<sup>63</sup>

A l'inverse, les addictions seraient aussi impliquées dans une augmentation de la susceptibilité au stress et à l'ESPT. Il a été observé des réponses de stress augmentées et significativement plus persistantes chez les individus souffrant d'addiction à la cocaïne.<sup>64</sup>

De plus, l'étude « Epidemiologic Catchment Area » (ECA) de St Louis portant sur les données de plus de 2600 individus indique que les consommateurs de cocaïne/opiacés seraient trois fois plus susceptibles d'être fortement impactés par un événement traumatique, et auraient une prédisposition augmentée aux symptômes de l'ESPT.<sup>5</sup>

Ce risque reste cependant bien moins documenté que la prédisposition inverse.

### *B. Prédispositions comportementales réciproques entre l'ESPT et les addictions*

Les comportements induits par l'ESPT et par les addictions, notamment à la cocaïne, augmentent la probabilité de comorbidité de ces deux pathologies.

En effet, certaines drogues (héroïne, cocaïne, alcool) sont initialement prises en automédication par les personnes souffrant d'ESPT pour atténuer leurs symptômes. La persistance de ces symptômes et donc de la consommation de substance associée mène souvent les personnes atteintes à une addiction. Cependant, la prise de cocaïne en automédication chez les individus présentant des pathologies psychiatriques entraînerait au contraire une aggravation des symptômes, en particulier relatifs à l'anxiété.<sup>58</sup>

A l'inverse, les personnes souffrant d'addiction sont plus à même de se placer dans des situations dangereuses que la population générale, et donc de souffrir

de traumatismes physiques et/ou psychologiques. Selon une étude portant sur plus de 400 individus souffrant d'addiction comparés à des témoins, le risque d'exposition à des événements potentiellement traumatiques serait presque multiplié par deux chez des personnes souffrant d'addiction. Cette augmentation d'expérience de situation à risque augmenterait mécaniquement la probabilité pour ces individus de souffrir d'ESPT.<sup>65</sup>

Cependant, la comorbidité ESPT / Addictions ne serait pas uniquement liée aux prédispositions comportementales. Les comportements associés à ces troubles augmentent la probabilité d'exposition à leurs éléments déclencheurs respectifs (premières prises de drogue et événement potentiellement traumatique), mais le développement de maladies chroniques suite à ces expositions reposerait largement sur les modifications physiopathologiques causées par chacune de ces pathologies, ayant pour conséquence le développement progressif d'un « terrain » favorable réciproque. Celui-ci serait particulièrement lié à la similarité des modifications physiopathologiques induites par ces maladies, qui serait responsable des caractéristiques symptomatologiques communes à l'ESPT et l'addiction à la cocaïne.

### *C. Similarités symptomatologiques entre addiction à la cocaïne et état de stress post-traumatique*

Les personnes souffrant d'addictions à la cocaïne et celles en état de stress post-traumatique possèdent des caractéristiques symptomatologiques communes.

Tout d'abord, ces deux pathologies psychiatriques sont responsables de symptômes qui persistent dans le temps, durant des mois voire des années. Ces symptômes sont d'ailleurs en partie similaires, incluant troubles du sommeil, anxiété et angoisses, perturbation et émoussement émotionnel, ainsi qu'une hyper-réactivité caractéristique de l'ESPT mais retrouvée fréquemment dans les addictions, en particulier dans l'addiction à la cocaïne. Cette

persistance symptomatique correspond à un déficit d'extinction dans le temps de mémoires et des émotions relatives à chacune de ces pathologies.

On retrouve systématiquement un défaut de contrôle des personnes atteintes. Concernant l'ESPT, le défaut de contrôle concerne les réactions et les émotions associées aux éléments rappelant l'événement traumatique. Certains stimuli ou éléments de contexte provoqueront inévitablement des réactions vives d'angoisse et d'évitement. Les individus souffrant d'addiction présentent aussi un défaut de contrôle leur empêchant d'inhiber leurs émotions et leur envie de consommer de la drogue lorsqu'ils sont exposés à certains stimuli, comme un lieu habituel de consommation, une certaine heure dans la journée, ou la présence de certaines personnes.<sup>66</sup>

Dans les deux cas, cette perte de contrôle lorsque les individus atteints sont exposés à certains éléments contextuels participe non seulement à la persistance dans le temps de ces pathologies, mais aussi aux très nombreuses rechutes, aussi bien après une période d'abstinence dans les addictions que suite à une évolution positive des manifestations symptomatiques de l'ESPT.<sup>67</sup>

#### *D. Structures cérébrales impliquées et mécanismes physiopathologiques communs à l'ESPT et aux addictions*

Les données de la littérature indiquent que les addictions et l'ESPT mettent en jeu des structures cérébrales ainsi que des mécanismes physiopathologiques communs qui seraient responsables de la « causalité circulaire » entre ces pathologies, et des similarités symptomatologiques observées. En effet, la similarité de l'impact physiopathologique de l'ESPT et de l'addiction sur les structures cérébrales impliquées communément dans leur développement entrainerait une prédisposition réciproque entre ces pathologies.

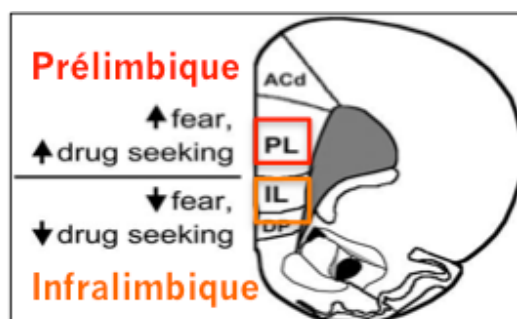
Des anomalies de l'activité du cortex préfrontal médian joueraient un rôle déterminant dans la comorbidité entre ces deux pathologies (Figure 5). Comme

décrit précédemment, le cortex préfrontal médian prélimbique (PL) serait impliqué dans l'expression des comportements de stress et de récompense, (activation de l'amygdale baso-latérale), et le cortex préfrontal médian infralimbique (IL) serait au contraire impliqué dans l'inhibition de ces comportements (inhibition de l'amygdale au niveau du noyau central).<sup>43</sup>

Une diminution de l'activité au niveau du CPFm IL serait responsable des déficits d'extinction de la peur des patients souffrant d'ESPT, mais serait aussi impliquée dans les addictions, et plus particulièrement dans les déficits d'extinction des mémoires associées à la consommation de drogue, et donc dans les rechutes de consommation.<sup>68</sup> Cette diminution de l'activité se traduirait notamment par une diminution de la libération de glutamate dans le CPFm IL.<sup>43</sup> Ainsi, ces deux pathologies auraient pour cause un défaut physiopathologique d'inhibition des comportements par le CPFm face à leurs stimuli déclencheurs respectifs.

De plus, les addictions et l'ESPT engendreraient aussi des anomalies au niveau du CPFm PL, et notamment une augmentation de la libération de monoamines, en particulier de dopamine et de noradrénaline, lors de stimuli conditionnés positifs et aversifs. Cette augmentation monoaminergique aurait un rôle dans l'hyper-réactivité caractéristique de ces maladies, face aux stimuli rappelant l'événement traumatique ou menant aux phénomènes de « craving » (désir intense de consommation de drogue).<sup>69-71</sup>

### ***Cortex préfrontal médian***



**Figure 5 – Rôle du cortex préfrontal médian prélimbique et infralimbique dans l'expression des comportements de stress et de récompense**

Source : Adaptée de Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex, Peters et al. (2009)<sup>68</sup>

Dans ces deux pathologies, il a été également mis en évidence une hyperactivité de l'amygdale, celle-ci étant impliquée de façon prépondérante dans le circuit du stress, mais aussi dans celui de la récompense et de la gestion émotionnelle liée aux addictions. Il a notamment été observé une hyperexcitabilité glutamatergique et un défaut de régulation de circuits GABAergiques, en lien avec les anomalies du CPFm décrites précédemment. L'hyperactivation de l'amygdale a été largement décrite lors de réponses excessives à certains stimuli aversifs dans l'ESPT, et différentes études cliniques démontrent une hyperactivité de l'amygdale chez des patients atteints d'ESPT. Mais cette hyperactivation a aussi été observée lors de sevrages aigus chez des personnes souffrant d'addiction, notamment d'addictions à la cocaïne, et jouerait un rôle important dans les processus addictifs et les rechutes.<sup>4,72</sup> Ainsi, l'hyperactivation de l'amygdale engendrée par l'une de ces pathologies serait susceptible de faciliter le développement physiopathologique de l'autre suite à l'exposition à leurs facteurs de risque respectifs.

De plus, l'hippocampe, qui joue un rôle central dans la mémorisation, serait aussi impacté par ces deux maladies psychiatriques. Des anomalies au niveau des projections neuronales de l'hippocampe vers le CPF inhiberaient les souvenirs d'extinction (extinction des comportements de peur ou d'addiction), ce qui entraînerait une perte d'inhibition sur la réponse conditionnelle associée au stress ainsi qu'aux drogues.<sup>66</sup>

L'addiction et l'ESPT engendreraient des modifications épigénétiques persistantes pouvant impacter les différentes structures impliquées à la fois dans la peur et la récompense.<sup>73</sup> Ces phénomènes épigénétiques impliqueraient en particulier l'expression de microARN (miARN), des études récentes montrant que les miARN interviennent largement dans les interactions stress/addiction. Les miARN sont des ARN non codants qui contrôlent l'expression du génome en post-transcriptionnel. Ils régulent en partie la physiologie du système nerveux et sont responsables de modifications rapides et persistantes. Ils impacteraient notamment la neurogenèse, la plasticité cérébrale, et seraient impliqués dans les rechutes, les difficultés de sevrage, ainsi que dans la modulation des réponses physiologiques au stress.<sup>74</sup>

Enfin, l'inflammation cérébrale est un mécanisme physiopathologique commun aux deux pathologies, et l'existence de phénomènes neuroinflammatoires affectant les structures impliquées dans la peur et la récompense contribuerait aussi à expliquer cette comorbidité.

L'ESPT est responsable d'une augmentation de la sécrétion de CRH par l'hypothalamus et de modifications du rétrocontrôle des glucocorticoïdes, ayant un impact sur la neuroinflammation.<sup>47</sup> Différentes études ont démontré que les individus en ESPT présentent des niveaux significativement élevés de marqueurs pro-inflammatoires, comme l'IL-6, et l'IL-1 $\beta$ .<sup>75</sup> De plus, selon diverses études menées chez l'animal et chez l'homme, l'inflammation serait impliquée dans la pathogenèse et la physiopathologie de l'ESPT, et ne serait pas seulement une conséquence des modifications provoqués par cette pathologie.<sup>76</sup>

Les addictions, et en particulier la consommation de cocaïne sont aussi associées à une neuroinflammation, dont les marqueurs sont en partie similaires à ceux de l'inflammation causée par l'ESPT. La cocaïne provoque un stress oxydatif et une neuro-inflammation, dans différents types de cellules (péricytes, cellules gliales), caractérisée par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, comprenant l'IL-6, l'IL-1 $\beta$  et le TNF-  $\alpha$ , et une diminution du taux d'IL-10 anti-inflammatoire.<sup>29,30</sup> Cette neuroinflammation serait notamment responsable de troubles de la mémorisation, d'une augmentation de l'anxiété et de déficits d'extinction des comportements en lien avec la consommation de cocaïne.<sup>77,78</sup>

En conclusion de cette première partie, nous avons donc mis en évidence que l'addiction à la cocaïne ainsi que l'ESPT sont deux pathologies impactant fortement les sociétés française et mondiale. Ces maladies psychiatriques possèdent également une forte comorbidité. Celle-ci n'est pas uniquement attribuable aux prédispositions comportementales causées par l'ESPT et l'addiction mais repose en grande partie sur les modifications physiopathologiques similaires causées par ces pathologies, favorisant une

prédisposition réciproque, et responsable d'une similarité symptomatologique. Cependant, les analyses réalisées portent essentiellement sur la prédisposition aux addictions chez les personnes souffrant d'ESPT, et la relation inverse est bien moins étudiée. C'est dans ce cadre que s'inscrit l'étude expérimentale que j'ai réalisée et que je vais exposer dans la seconde partie.

## **II. Étude de la prédisposition à l'état de stress post-traumatique suite à une exposition répétée à la cocaïne**

### **1. Rationnel et objectifs de l'étude**

La comorbidité entre l'état de stress post-traumatique et l'addiction à la cocaïne est aujourd'hui clairement établie, en particulier par les différentes études épidémiologiques portant sur le sujet. Cependant, la majorité des études portant sur la comorbidité entre l'ESPT et les addictions décrivent la prédisposition aux addictions suite à un stress. L'approche décrivant la prédisposition à l'état de stress post-traumatique suite à une consommation répétée de drogue est moins bien documentée, et nous avons proposé de la modéliser chez l'animal. En effet, l'utilisation de modèles animaux, sur lesquels reposent une grande partie de la littérature actuelle concernant tant les addictions que les troubles liés au stress, permet d'étudier plus facilement les mécanismes physiopathologiques mis en jeu et de s'affranchir des biais comportementaux rencontrés dans les études chez l'homme en contrôlant l'environnement des animaux étudiés.

L'objectif principal de mon travail de recherche a été donc d'examiner chez la souris l'hypothèse selon laquelle la consommation de cocaïne favoriserait une augmentation de l'acquisition et de l'expression de la peur conditionnée ainsi qu'un déficit d'extinction de la mémoire de peur.

Nous avons pour cela utilisé et évalué un modèle d'auto-administration orale de cocaïne. Puis, afin d'évaluer les comportements d'anxiété, nous avons réalisé un test de labyrinthe en croix surélevé. Ensuite, les animaux ont été ou non soumis à un test Pavlovien de peur conditionnée afin de mesurer l'expression puis l'extinction des réponses et des mémoires de peur conditionnées. Enfin, après les phases d'extinction, nous avons recherché l'existence de phénomènes neuro-inflammatoires par l'évaluation des taux cérébraux de



cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-6, et anti-inflammatoire IL-10 par une technique ELISA.

## **2. Matériel et méthodes**

### *A. Animaux et groupes expérimentaux*

Quarante-huit souris mâles C57BL6/J de 5 semaines (Janvier, Le Genest-Saint-Isle) ont été hébergées à l'arrivée au laboratoire dans des cages individuelles, enrichies d'un carré de coton, dans une salle à température contrôlée. Elles ont ensuite été réparties dans les groupes suivants :

- Souris naïves (non-exposées à la cocaïne, non-soumises au test de peur conditionnée) (n=11)
- Souris exposées à la cocaïne (non-soumises au test de peur conditionnée) (n=11)
- Souris soumises au test de peur conditionnée (non-exposées à la cocaïne) (n=13)
- Souris exposées à la cocaïne puis soumises au test de peur conditionnée (n=13).

Deux cohortes d'auto-administration orale ont été réalisées, appelées chronologiquement cohorte 1 et cohorte 2. Chacune de ces cohortes comporte 24 souris : 12 souris exposées à la cocaïne et 12 souris non exposées. Toutes les souris ont été soumises ensuite au test du labyrinthe en croix surélevé, puis soumises ou non au test de peur conditionnée.

Les souris ont été mises à mort (par dislocation cervicale) juste après le test de peur conditionnée ; les souris non soumises au test de peur conditionnée ont été mises à mort le même jour que les autres animaux. Les cerveaux ont été prélevés immédiatement, congelés et conservés à -80°C afin de doser ultérieurement les cytokines par ELISA.

Trois souris du groupe exposé à la cocaïne ont été exclues, l'une pour tous les tests réalisés à cause d'un défaut d'apprentissage de l'auto-administration orale de cocaïne, les deux autres uniquement pour les tests immunoenzymatiques ELISA à cause d'un incident survenu lors de la préparation des échantillons (lors d'une étape de centrifugation) pour la première et de défauts concernant la qualité des échantillons pour la seconde.

### *B. Auto-administration de cocaïne*

Les souris sont hébergées en cages individuelles. Elles ont accès à deux pipettes graduées de 10 ml contenant de l'eau du robinet pendant les deux premiers jours afin qu'elles se familiarisent aux pipettes. Les souris non exposées à la cocaïne (témoins) ont ensuite le choix avec un accès continu entre deux pipettes d'eau (sans cocaïne). Les souris du groupe exposé à la cocaïne ont le choix avec un accès continu entre une pipette contenant de l'eau et une autre contenant de la drogue diluée dans de l'eau du robinet, en concentration croissante :

- 0,2 mg/ml de cocaïne (Semaine 1)
- 0,4 mg/ml de cocaïne (Semaine 2)
- 0,6 mg/ml de cocaïne (Semaine 3).

Chaque concentration est disponible pendant 4 jours, pour une exposition à la cocaïne d'une durée totale de 12 jours et une durée de traitement de 3 semaines. Les périodes de 4 jours d'exposition à chaque concentration de cocaïne sont ainsi espacées de trois jours, durant laquelle les pipettes sont retirées, et les souris ont accès à un biberon d'eau. Les pipettes contenant de la cocaïne ont un ruban de couleur servant d'indicateur coloré pour les souris. Les pipettes sont vidées et remplies de nouveau tous les 2 jours. Les positions des pipettes contenant la cocaïne et l'eau des deux groupes sont alternées tous les 2 jours afin éviter une éventuelle préférence de place. Les valeurs de consommation individuelles sont mesurées chaque jour afin de déterminer la consommation totale de liquide (ml), la consommation de cocaïne (mg/kg), et la

préférence pour la cocaïne (% volume cocaïne / volume total). Pour des estimations stables de la consommation, les résultats de la consommation des différentes semaines correspondent à la moyenne des résultats des jours 2 et 4 d'exposition à la drogue de chacune de ces semaines. Les animaux sont pesés tous les 2 jours durant les 4 jours d'exposition, avant la mise en place des pipettes, afin de mesurer l'effet anorexigène connu de la cocaïne. De légères pertes de poids ont en effet été observées (données non montrées), mais leurs pourcentages n'ont nécessité le retrait de l'expérimentation d'aucun animal, conformément à la directive européenne sur l'expérimentation animale.

### C. « *Licking test* »

Le « licking test » a été réalisé uniquement sur la cohorte 2 de souris. Entre les périodes d'exposition à la cocaïne, suite à chacune des périodes de trois jours durant laquelle les souris n'ont accès qu'à un biberon d'eau, un « licking test » est réalisé. Ce test permet d'évaluer l'attrait des souris du groupe cocaïne pour les pipettes contenant de la cocaïne par rapport à celui des souris du groupe témoin pour les pipettes contenant de l'eau, et donc d'évaluer les propriétés renforçantes de la cocaïne. Tout d'abord, une première pipette contenant de l'eau est placée dans chaque cage, afin de s'affranchir de l'effet de nouveauté et de curiosité lié à l'insertion d'un nouvel élément. Ensuite, une deuxième pipette est insérée dans chaque cage : une pipette contenant de l'eau pour le groupe témoin, et une autre contenant la cocaïne avec le ruban de couleur servant d'indicateur de la présence de cocaïne. Après une période de sevrage de trois jours, le temps de latence mis par chaque souris pour aller lécher l'extrémité de la pipette est mesuré.

### D. *Test du labyrinthe en croix surélevé*

Le test de la croix surélevée est réalisé sur tous les animaux suite à la période d'auto-administration orale de cocaïne, après une abstinence de 3 nuits. Le labyrinthe est constitué de deux bras ouverts et deux bras fermés, avec une zone centrale. Il est élevé par rapport au sol, à une hauteur de 50 cm. La durée du test est de 5 minutes. Au démarrage du test, la souris est placée

dans la zone centrale du labyrinthe. Le temps passé et le nombre d'entrées dans les différents bras du dispositif (fermés, ouverts, zone centrale) est enregistré via le logiciel Poly Maze (Imetronic, France). La proportion de temps passé dans les bras ouverts par rapport aux bras fermés et le nombre d'entrées dans les bras ouverts indique le niveau d'anxiété de l'animal (plus l'animal est anxieux, moins il y passe de temps et moins il entre dans les bras ouverts).

### *E. Test Pavlovien de peur conditionnée*

Le test Pavlovien de peur conditionnée utilisé est basé sur l'acquisition de l'association entre un son d'une intensité de 85 dB et d'une fréquence de 2,5 kHz (stimulus neutre conditionnel, SC), et un choc électrique plantaire de 0,5 mA (stimulus aversif inconditionnel, SI) via un appareil contrôlé par ordinateur (MedAssociate, Etats-Unis).

#### 1) Conditionnement

Au cours d'une première étape de conditionnement, l'animal est placé dans une enceinte préalablement nettoyée avec une solution odorante (vanille 1% dans de l'alcool à 75%). Il est exposé au son durant 30 secondes puis immédiatement à un choc électrique plantaire de 2s, et ceci à 6 reprises (2 minutes entre chaque association). Les animaux associent donc progressivement les chocs électriques et les stimuli sonores, mais également les chocs électriques et le contexte (cage de conditionnement, odeur, lumière, bruit ambiant, ...) de l'expérience.

#### 2) Extinction contextuelle

Le lendemain de l'étape de conditionnement, une étape d'extinction de la peur liée au contexte est réalisée, durant laquelle l'animal est placé exactement dans le même contexte que lors du conditionnement, sans son ni choc électrique, durant 20 minutes.

### 3) Extinction du son conditionné (SC)

Les deux jours suivants, une étape d'acquisition de l'extinction de la peur liée au son est réalisée (une fois par jour). Le son seul (absence de choc électrique) est présenté à l'animal dans un contexte totalement différent (une autre cage, sans odeur de vanille) à 40 reprises (30 secondes).

### 4) Mesure des réponses de peur conditionnée

Durant le conditionnement, la réponse progressive de peur conditionnée est mesurée lors de chaque son (30 secondes) par le pourcentage de temps en « freezing » (immobilité totale de l'animal, sauf respiration).

Durant les étapes d'extinction de la peur liée au contexte et au son, le pourcentage de temps en « freezing » des animaux sert d'index de rétention de la mémoire de la peur. Ce pourcentage de freezing est mesuré chaque minute durant l'extinction contextuelle, et pendant chaque son (30 secondes) durant l'extinction liée au son.

### *F. Mesures des taux cérébraux de cytokines par ELISA*

Les taux de cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-10 ont été mesurés dans le tissu cérébral par une technique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).

Les tissus cérébraux (cerveaux entiers) sont homogénéisés dans 6 fois leur volume de PBS - Triton 0,5 % additionné d'une pastille de cocktail d'inhibiteurs de protéases (complete mini, Roche) par fraction de 7 ml, à l'Ultraturax. Les homogénats sont ensuite centrifugés à 12 000 x g pendant 15 minutes à 4°C. Le surnageant est aliquoté et congelé à -80°C pour doser ultérieurement les protéines et les cytokines.

La concentration de chaque cytokine (IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-10) est déterminée grâce à des kits DuoSet® ELISA Development System (DY401 and DY999, R&D systems) spécifiques, selon les recommandations du fabricant. Ces kits permettent de mesurer les concentrations par une technique « ELISA sandwich » grâce à deux anticorps spécifiques de chaque cytokine : un anticorps de

capture et un anticorps de détection. Les sites non spécifiques sont bloqués par une solution de PBS-BSA (albumine sérique bovine) à 1%. Les points de gamme et les échantillons sont déposés et analysés en duplicata. L'amplification se fait grâce au complexe streptavidin-HRP (peroxydase de Raifort), puis la révélation par une réaction colorimétrique en présence d'un substrat ( $H_2O_2$ ) et d'un chromogène (tétraméthylbenzidine). Une solution de  $H_2SO_4$  2N est utilisée pour arrêter la réaction, et la densité optique à 450 nm est mesurée immédiatement avec un spectrophotomètre. Une lecture à 540 nm permet de corriger les résultats obtenus en limitant les biais liés aux imperfections optiques de la plaque.

La concentration en protéines totales des échantillons est déterminée par la méthode de Bradford. Une gamme de BSA est préparée dans le tampon utilisé pour préparer les échantillons dosés (PBS-Triton 0,5%- inhibiteurs de protéases). Les points de gamme et les échantillons sont déposés et analysés en duplicata (5µl par puit). Le réactif de Bradford (250µl, B6916 Sigma) est ajouté dans chaque puit et l'incubation se fait à température ambiante pendant 5 à 45 minutes. L'absorbance est lue au spectrophotomètre à 595 nm.

Les concentrations en cytokine sont exprimées en pg de cytokines/mg de protéines.

### *G. Traitement statistique des données*

Le traitement statistique des données a été réalisé avec le logiciel Graphpad Prism version 7. Les résultats sont exprimés en moyenne +/- ESM (erreur standard à la moyenne).

L'évolution de la consommation de cocaïne a été analysée par une ANOVA à 1 facteur (temps). Pour la préférence pour la cocaïne et pour les résultats du labyrinthe en croix surélevé, un test de Student a été réalisé. Les résultats comportementaux de conditionnement de la peur, d'extinction contextuelle et au son, ainsi que les résultats du « Licking Test » et des dosages immuno-enzymatiques des interleukines ont été analysés par une ANOVA à deux facteurs :

- Facteur temps et facteur exposition à la cocaïne pour les résultats comportementaux et le « licking test »,
- Facteur exposition à la cocaïne et facteur test de peur conditionnée pour les résultats biochimiques.

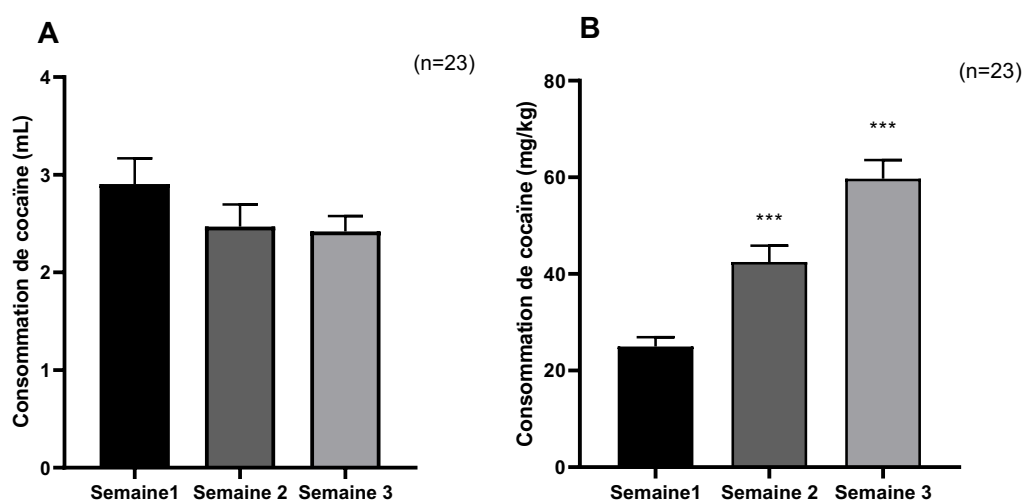
En cas de résultats significatifs ( $P < 0,05$ ), les ANOVA ont été suivies d'un test *post hoc* de Bonferroni pour les tests de conditionnement de la peur.

L'analyse de l'évolution des taux de cytokines en fonction de la consommation de cocaïne est réalisée avec des tests de corrélation de Pearson.

### 3. Résultats

#### A. Modèle d'auto-administration orale de cocaïne : évolution de la consommation et de la préférence pour la drogue

La **Figure 6** reflète l'évolution de la consommation de cocaïne en ml (A) et en mg/kg (B) en fonction du temps, sur toute la durée d'exposition à la drogue.



**Figure 6** - Evolution de la consommation de cocaïne durant les trois semaines d'exposition, en ml (A) et en mg/kg (B).

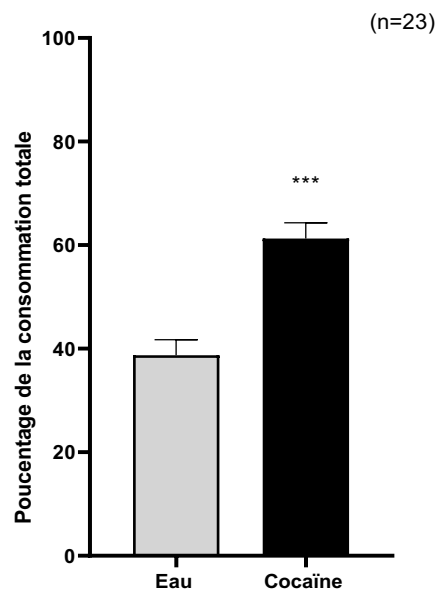
A. ANOVA à 1 facteur,  $P=0,237$  B. ANOVA à 1 facteur,  $P<0,001$  - Test de Bonferroni : \*\*\*  $P<0,001$  Semaine 2 vs. Semaine 1 et Semaine 3 vs. Semaine 2. Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  ESM

La consommation moyenne de cocaïne des animaux exposés est de  $2,9 \pm 0,26$  ml pour la première semaine. Ce volume moyen de cocaïne consommée n'est pas significativement modifié au cours du temps.

La concentration en cocaïne augmentant chaque semaine (semaine 1 : 0,2 mg/ml de cocaïne, semaine 2 : 0,4 mg/ml de cocaïne, semaine 3 : 0,6 mg/ml de cocaïne), cela se traduit par une augmentation significative de la consommation en mg/kg de cocaïne entre la semaine 1 et la semaine 2 ( $P<0,001$ ), ainsi qu'entre la semaine 2 et la semaine 3 ( $P<0,001$ ).



La **Figure 7** représente la consommation des souris du groupe exposé à la cocaïne (ayant un accès continu à une pipette contenant de l'eau et à une autre contenant de la cocaïne) sur toute la durée d'exposition à la drogue. Les volumes consommés d'eau ou de cocaïne sont exprimés en pourcentages de la consommation totale (eau + cocaïne).



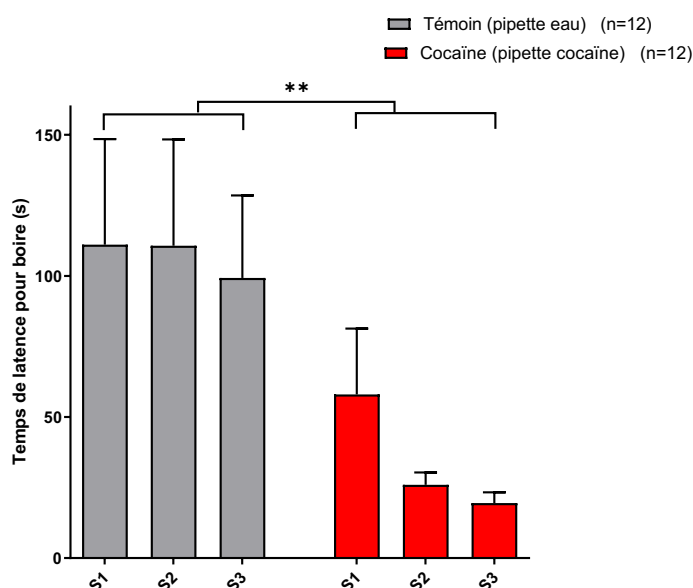
**Figure 7** - Evaluation de la préférence pour la cocaïne du groupe de souris exposé à la cocaïne sur toute la durée d'exposition

Test de Student, \*\*\* $P < 0,001$ . Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  ESM

La consommation de solution de cocaïne est significativement plus importante que la consommation d'eau sur la durée d'exposition à la drogue ( $P < 0,001$ ), ce qui permet ainsi de constater la préférence des souris exposées à la cocaïne pour la solution de cocaïne par rapport à l'eau.

### B. « Licking test » : évaluation des propriétés renforçantes de la cocaïne

Suite à l'analyse des résultats de consommation de la cohorte 1 d'animaux, nous avons décidé de mettre au point et de réaliser un « licking test » pour la cohorte 2, afin de mieux évaluer un éventuel effet positif renforçant de la cocaïne. Les résultats sont présentés sur la **Figure 8**.



**Figure 8** – Résultats du « licking-test » évalué aux semaines 1, 2 et 3 (S1, S2, S3) (cohorte 2).

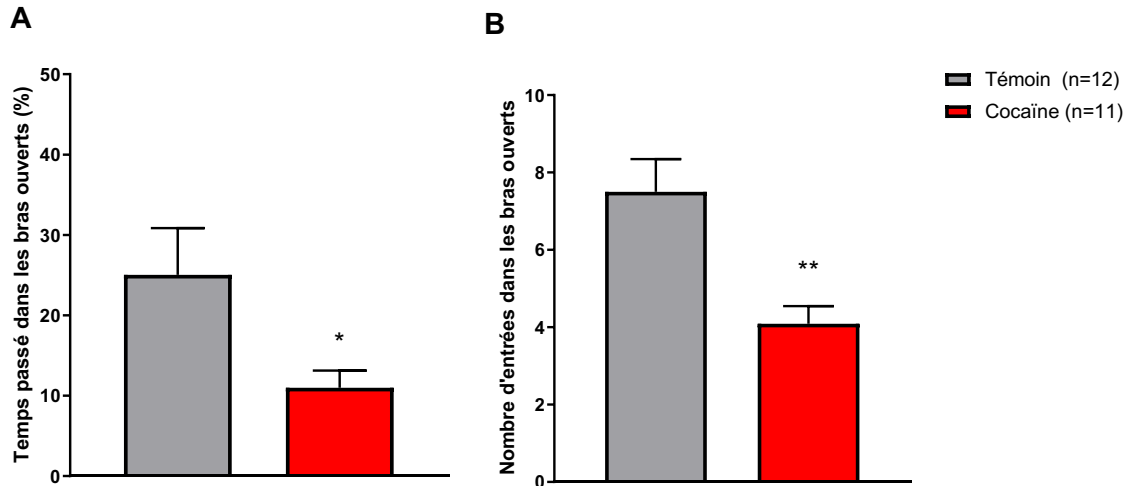
ANOVA à 2 facteurs, Traitement : \*\*  $P < 0,01$  – Temps :  $P = 0,613$  – Interaction :  $P = 0,828$ . Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  ESM

Les résultats indiquent un effet significatif du traitement, donc une différence entre les souris exposées à la cocaïne et les souris témoins ( $P < 0,01$ ) : les souris exposées à la cocaïne ont un temps de latence plus court pour lécher l'extrémité de la pipette de solution de cocaïne suite à son insertion par rapport aux souris témoins vis-à-vis d'une pipette contenant de l'eau. La cocaïne exerce donc un effet renforçant.

Il n'existe cependant pas d'effet significatif du temps (semaines d'expositions) sur la réponse au « licking-test » ( $P = 0,613$ ).

### C. Test du labyrinthe en croix surélevé

La **Figure 9** présente les résultats du test du labyrinthe en croix surélevé pour la cohorte 1.



**Figure 9** – Résultats du test du labyrinthe en croix surélevé : temps passé dans les bras ouverts exprimé en pourcentage de la durée totale (A) et nombre d'entrées dans les bras ouverts (B). Test de Student, \*P<0,05, \*\*P<0.01. Résultats exprimés en moyenne +/- ESM

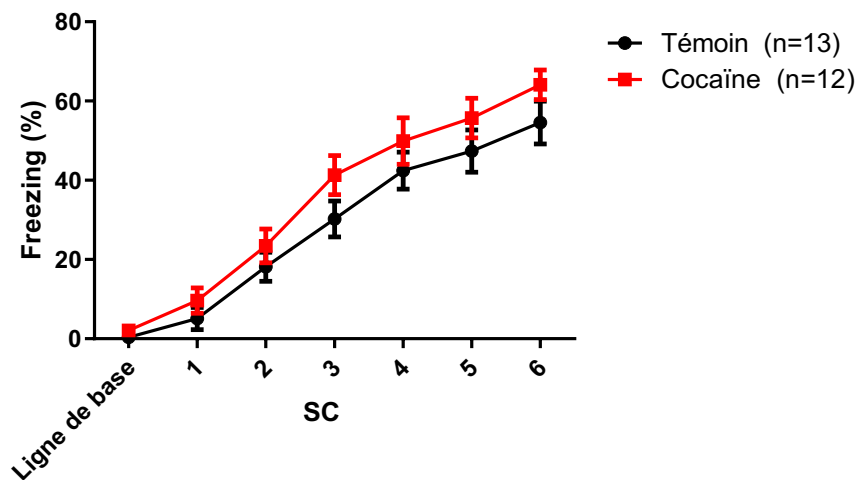
Les souris du groupe cocaïne de la cohorte 1 passent significativement moins de temps dans les bras ouverts que les souris du groupe témoin ( $P < 0,05$ ). Le nombre d'entrées dans les bras ouverts est aussi significativement plus faible pour les animaux du groupe cocaïne ( $P < 0,01$ ). Ces résultats indiquent une augmentation de l'anxiété liée à la consommation répétée de cocaïne.

Il n'a cependant pas été observé de différence significative entre les deux groupes pour la cohorte 2 (Tests de Student : temps passé dans les bras ouverts :  $P = 0,734$  - nombre d'entrées dans les bras ouverts :  $P = 0,417$ ). Ces résultats sont probablement liés à une différence dans les manipulations préalable au test, le « licking test » réalisé uniquement pour la cohorte 2 ayant été effectué juste avant le test du labyrinthe en croix surélevé (voir la partie « Discussion »).

## D. Tests de peur conditionnée

### 1) Conditionnement

La **Figure 10** représente les résultats du conditionnement Pavlovien de la peur (cohortes 1 et 2 rassemblées, les souris des deux cohortes présentant des résultats similaires).



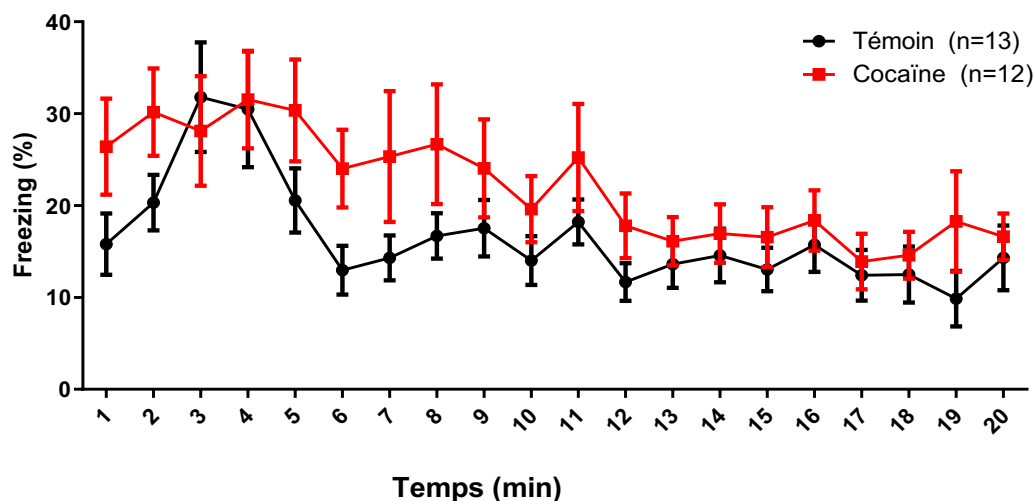
**Figure 10 – Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Conditionnement.**

ANOVA à 2 facteurs, Temps :  $P < 0,001$  – Traitement :  $P = 0,122$  – Interaction :  $P = 0,809$ . Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  ESM

Nous constatons une augmentation significative au cours du temps ( $P < 0,001$ ) des réponses de peur conditionnée (freezing) liées à l'association progressive entre les SC (sons) et les chocs électriques délivrés immédiatement après chaque SC. En revanche il n'existe pas de différence significative de l'acquisition du conditionnement entre le groupe exposé à la cocaïne et le groupe témoin.

## 2) Extinction contextuelle

La **Figure 11** présente les résultats de l'extinction contextuelle.



**Figure 11 – Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Extinction contextuelle.**

ANOVA à 2 facteurs, Temps :  $P < 0,001$  – Traitement :  $P = 0,068$  – Interaction :  $P = 0,846$ ). Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  ESM

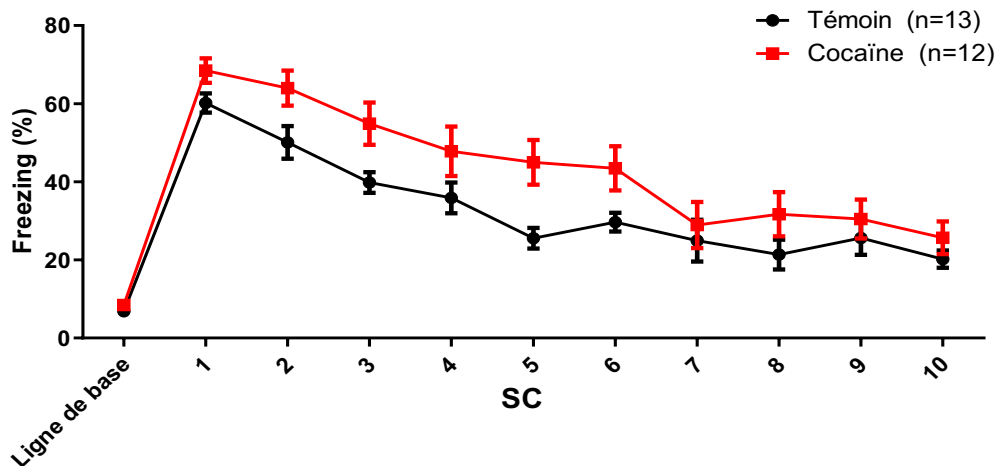
Lors de la mise en contexte des souris témoins, on observe une augmentation du freezing après les deux premières minutes qui correspond généralement aux délais de reconnaissance du contexte dans lequel a eu lieu le conditionnement. Le freezing diminue ensuite progressivement au cours du temps.

Une diminution significative des comportements de peur est observée au cours du temps ( $P < 0,001$ ), ce qui indique une extinction contextuelle pour les deux groupes de souris. Le profil des souris cocaïne semble différent, mais nous n'observons qu'une tendance pour une augmentation de l'expression de la peur pour les souris traitées à la cocaïne ( $P = 0,068$ ).

### 3) Extinction du son conditionné

#### a. Extinction du son conditionné: Jour 1

La **Figure 12** représente les résultats de la première journée d'extinction au son pour les dix premiers SC, après lesquels un niveau stable de freezing est observé.



**Figure 12** – Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Extinction du son conditionné– 1<sup>er</sup> jour. ANOVA à 2 facteurs, Temps :  $P < 0,001$  – Traitement :  $P < 0,05$  – Interaction :  $P = 0,223$ ). Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  ESM

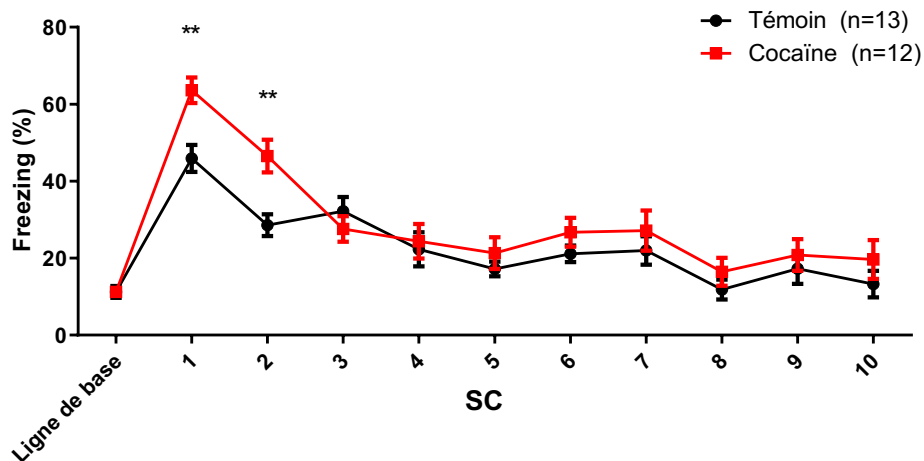
Une diminution progressive des réponses de peur conditionnée est observée dans les deux groupes avec un impact significatif du temps sur la diminution du pourcentage de freezing ( $P < 0,001$ ). Cette diminution progressive correspond au phénomène d'extinction « intra-session » de la peur au son.

Nos résultats montrent aussi une différence significative entre le groupe de souris exposées à la cocaïne par rapport au groupe témoin, avec des réponses de peur plus importantes pour les souris exposées à la cocaïne ( $P < 0,05$ ).

Il n'existe cependant pas d'interaction significative entre le temps et le traitement des animaux.

b. Extinction du son conditionné : Jour 2

La **Figure 13** représente les résultats de la deuxième journée d'extinction au son.



**Figure 13** – Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Extinction du son conditionné – 2<sup>ème</sup> jour.

ANOVA à 2 facteurs, Temps :  $P<0,001$  – Traitement :  $P<0,05$  – Interaction :  $P<0,05$  - Test de Bonferroni : \*\* $P<0,01$  vs Témoin. Résultats exprimés en moyenne +/- ESM

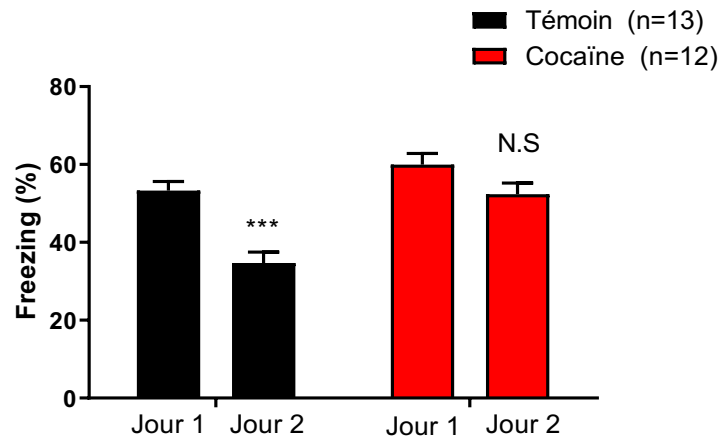
Nous observons, comme pour la première journée d'extinction au son, une diminution progressive des réponses de peur conditionnée dans les deux groupes avec une extinction significative ( $P<0,001$ ).

Par ailleurs, les réponses de peur sont significativement différentes en fonction du traitement à la cocaïne ( $P<0,05$ ).

Il existe également une interaction significative entre le temps et le traitement ( $P<0,05$ ), ce qui indique une modification de l'extinction des réponses de peur par l'exposition répétée à la cocaïne. En particulier, le freezing est significativement plus important dans le groupe exposé à la cocaïne lors des deux premiers SC de l'expérience ( $P<0,01$ ).

c. Extinction du son conditionné : Analyse de la réponse aux premiers SC entre le Jour 1 et le Jour 2

La **Figure 14** représente le pourcentage de freezing observé pour le premier son (SC) du premier jour et du deuxième jour d'extinction au son, pour le groupe exposé à la cocaïne et le groupe témoin.



**Figure 14** – Résultats du test Pavlovien de peur conditionnée : Extinction du son conditionné – 1<sup>er</sup> SC – Jour 1 et Jour 2.

ANOVA à 2 facteurs, Temps :  $P < 0,001$  – Traitement :  $P < 0,001$  – Interaction :  $P < 0,05$  - Test de Bonferroni : \*\*\* :  $P < 0,001$  vs Jour 1 , NS : Non Significatif. Résultats exprimés en moyenne +/- ESM

Les résultats indiquent un impact significatif de la consommation de cocaïne sur les réponses de peur exprimées lors du 1<sup>er</sup> SC des jours 1 et 2 d'extinction de la peur liée au son ( $P < 0,001$ ). Pour le groupe témoin, le pourcentage de temps de freezing est significativement diminué au jour 2 par rapport au jour 1 ( $P < 0,001$ ). En revanche, aucune diminution significative du freezing n'est observée pour le groupe exposé à la cocaïne. Ces résultats indiquent l'existence d'un déficit d'extinction « intersession », c'est-à-dire un déficit de mémoire d'extinction de la peur entre les journées d'exposition au son conditionné pour les animaux exposés à la cocaïne.



### E. Mesures des taux de cytokines par la méthode ELISA

Les résultats des dosages d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et d'IL-10 dans les cerveaux de souris sont présentés dans le **Tableau 1**.

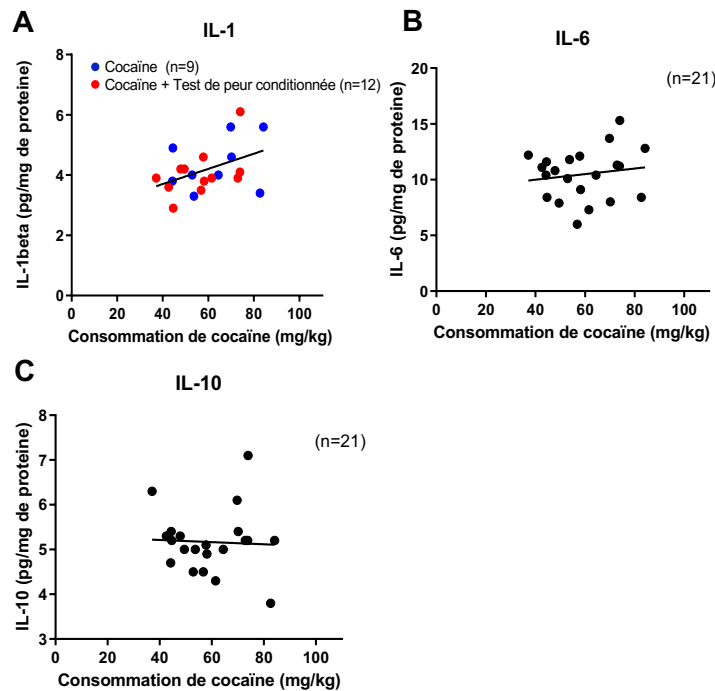
**Tableau 1** – Taux cérébraux d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-10.

	IL-1	IL-6	IL-10
Naïves	4,47 +/- 0,24	11,23 +/- 0,52	5,40 +/- 0,22
Cocaïne	4,36 +/- 0,29	10,85 +/- 0,67	5,01 +/- 0,23
Test de peur conditionnée	3,92 +/- 0,15	9,96 +/- 0,41	5,19 +/- 0,16
Cocaïne + Test de peur conditionnée	4,06 +/- 0,20	9,78 +/- 0,56	5,12 +/- 0,13

ANOVA à 2 facteurs : résultats non-significatifs. Résultats exprimés en moyenne +/- ESM (pg/mg de protéines)

Les taux de cytokines ne sont pas significativement différents entre les groupes, quelle que soit la cytokine considérée.

Nous avons ensuite décidé de nous intéresser plus particulièrement à l'évolution des taux de cytokines en fonction de la consommation moyenne de cocaïne observée pendant la troisième semaine (**Figure 15**).



**Figure 15** – Evolution des taux cérébraux d'IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-10 en fonction de la consommation moyenne de cocaïne durant la dernière semaine d'exposition.

Tests de corrélation de Pearson : **A.**  $P=0,052$  ;  $R^2=0,184$  **B.**  $P=0,51$  ;  $R^2=0,023$  **C.**  $P=0,84$  ;  $R^2=0,002$ .  
 Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  ESM

Il existe une forte tendance pour une corrélation positive entre les taux d'IL-1 $\beta$  et la consommation de cocaïne durant la troisième semaine d'exposition ( $P=0,052$ ). Cette tendance est principalement due aux souris soumises au test de peur conditionnée. En effet, le test de régression linéaire effectué uniquement avec les souris non-soumises au test de peur conditionnée indique un  $P$  de 0,49 contre un  $P$  de 0,056 pour les souris soumises à ce test.

Concernant les taux d'IL-6 et d'IL-10, aucune corrélation n'est observée avec la consommation de cocaïne.

## 4. Discussion

L'objectif principal de mon travail de recherche a été de mettre en place chez la souris un modèle de comorbidité addiction / état de stress post-traumatique afin d'examiner en particulier l'hypothèse selon laquelle la consommation de cocaïne augmenterait l'expression de la peur conditionnée et engendrerait un déficit d'extinction de la mémoire de peur. Nous avons également évalué l'inflammation cérébrale, mécanisme qui serait commun à la fois aux addictions et à l'ESPT.

Nous avons choisi d'utiliser un modèle d'auto-administration orale nous permettant d'éviter les biais de stress de contention et d'inflammation liés respectivement aux modèles d'injection par voie intrapéritonéale et intraveineuse (cathétérisation). En effet, ces biais pourraient avoir un impact sur les taux de cytokines inflammatoires ainsi que sur l'anxiété et la peur conditionnée.<sup>79,80</sup> Ce modèle d'auto-administration orale de cocaïne a permis d'obtenir des résultats satisfaisants et apparaît comme un bon modèle d'exposition à la drogue. D'une part, l'augmentation progressive de la concentration de la solution de cocaïne a permis d'atteindre de bons niveaux de consommation tout en évitant d'exposer les animaux à une concentration initiale trop importante, qui aurait pu engendrer une éventuelle aversion. D'autre part, l'administration orale reproduit bien les aspects de motivation renforcée pour la consommation de cocaïne avec une forte préférence pour la drogue confirmée par les résultats du « licking test ». Cependant, ce modèle ne permet pas d'obtenir le « pic » de concentration atteint par voie intraveineuse ou intrapéritonéale<sup>81</sup>, et souvent décrit comme l'un des éléments essentiels pour le développement des addictions et des effets positifs renforçants des drogues d'abus.

Le test de labyrinthe en croix surélevé nous a permis de mettre en évidence une augmentation de l'anxiété des souris exposées à la cocaïne, ce qui correspond à une anxiété provoquée par le sevrage, le test ayant été réalisé trois jours après l'arrêt de l'exposition à la drogue. Ce résultat est cohérent avec

ceux de la littérature.<sup>82</sup> Cette anxiété de retrait a pu être observée seulement pour les souris de la cohorte 1, et non pas pour les animaux de la cohorte 2. La diminution de l'anxiété pour la cohorte 2 pourrait s'expliquer expérimentalement par des manipulations préalables : en effet, le « licking test » réalisé uniquement pour les souris de la cohorte 2 a été effectué juste avant le test du labyrinthe en croix surélevé. Les manipulations liées à ce « licking test » semblent avoir diminué succinctement l'anxiété des souris du groupe cocaïne, mais aussi celle des souris du groupe témoin. En effet, le temps moyen passé dans les bras ouverts des souris témoins de la cohorte 2 est de 35,4% contre 25,1% pour celles de la cohorte 1, signe d'une diminution générale de l'effet anxiogène du test pour la cohorte 2.

En ce qui concerne le test de la peur conditionnée, l'acquisition de la peur lors de l'étape de conditionnement est la même pour les deux groupes d'animaux. Nous avons cependant observé une tendance à l'augmentation de la peur lors de l'étape d'extinction contextuelle pour les souris exposées à la cocaïne. Puis, lors du premier jour d'extinction au son, nous avons mis en évidence une différence significative entre le groupe témoin et le groupe exposé à la cocaïne. En effet, pour les deux groupes d'animaux, une extinction de la peur est observée au cours du temps lors d'une même session d'exposition répétée au son, mais l'extinction au cours de la session semble ralentie et les réponses de peur augmentées pour le groupe exposé à la cocaïne. Par ailleurs, pour les animaux témoins, nous observons une extinction significative de la peur entre le premier et le second jour d'extinction au son, avec une diminution du « freezing » lors du premier son entre les deux journées. Cependant, cette extinction intersession n'est pas retrouvée pour le groupe exposé à la cocaïne. Il est intéressant de noter que ce déficit d'extinction intersession, qui pourrait être lié à un défaut de mémorisation à long terme, rappelle les déficits d'extinction de l'ESPT.<sup>38,83</sup>

Concernant l'inflammation, nous nous attendions au vu de la littérature à une augmentation des taux cérébraux de cytokines pro-inflammatoires chez les animaux exposés à la cocaïne<sup>29-31</sup>, ce que nous n'avons pas observé. Ceci pourrait être lié au modèle d'auto-administration orale, et il est notamment

possible que le pic de concentration plasmatique en cocaïne, absent dans ce type de modèle, participe à l'augmentation des marqueurs de l'inflammation observés dans la littérature. Cette absence d'augmentation des cytokines pourrait également être liée au délai d'une semaine entre le dernier jour d'exposition à la drogue et le prélèvement des cerveaux. En effet, ce délai était beaucoup plus réduit dans différentes études indiquant une hausse des cytokines pro-inflammatoires suite à l'administration de cocaïne, de l'ordre de 24 heures.<sup>31,84</sup> Cependant, nos résultats montrent tout de même une tendance à l'augmentation des taux d'IL-1 $\beta$  en fonction de la consommation de cocaïne durant la dernière semaine, plus marquée pour les animaux soumis au test de peur conditionnée.

Une mesure des taux de cytokines ciblée spécifiquement au niveau des structures cérébrales d'intérêt comme le cortex préfrontal, le noyau accumbens et/ou l'amygdale serait intéressante à réaliser, et nécessiterait d'utiliser des kits plus sensibles, compte tenu de la quantité de tissus nécessaire pour réaliser nos essais ELISA. Nous envisageons également d'utiliser une technique ELISA multiplex qui permettrait d'analyser une dizaine de cytokines à partir d'un même échantillon. Enfin, afin de disposer d'une vision plus globale des mécanismes inflammatoires mis en jeu, il serait pertinent d'évaluer l'activation microgliale, l'infiltration leucocytaire, mais également la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans le modèle de comorbidité utilisé.

## CONCLUSION

L'addiction à la cocaïne et l'état de stress post-traumatique sont deux pathologies fortement comorbides. Cette comorbidité apparaît aujourd'hui clairement compte-tenu des résultats des différentes études épidémiologiques et en laboratoire traitant des liens entre ces pathologies psychiatriques.

Bien que les comportements provoqués par l'ESPT et l'addiction augmentent la probabilité d'être exposé à leurs éléments déclencheurs respectifs, le développement de maladies chroniques suite à ces expositions serait en grande partie provoqué par les modifications physiopathologiques causées par chacune de ces pathologies, responsable d'une prédisposition réciproque. Cette prédisposition serait liée à la similarité des modifications physiopathologiques induites, comprenant des anomalies au niveau du cortex préfrontal (prélimbique et infralimbique) impliqué dans la régulation des comportements, mais aussi au niveau des différentes structures impliquées dans la peur et la récompense, telles que l'amygdale et l'hippocampe. De plus, ces deux pathologies psychiatriques provoqueraient aussi une inflammation cérébrale observable notamment par une élévation des cytokines pro-inflammatoires, impliquée dans leur développement respectif, et qui contribuerait à ce terrain favorable réciproque.

La similarité physiopathologique entre l'ESPT et l'addiction à la cocaïne serait également responsable des caractéristiques symptomatologiques communes de ces pathologies, incluant en particulier la persistance dans le temps de leurs symptômes liée à un déficit d'extinction cognitif, et la perte de contrôle face à leurs stimuli respectifs. Cette perte de contrôle comportementale et émotionnelle est en partie responsable des nombreuses rechutes observées dans ces deux pathologies.

Bien que la comorbidité entre l'ESPT et les addictions, notamment à la cocaïne, soit clairement établie, la prédisposition au stress post-traumatique chez les individus souffrant d'addiction à la cocaïne reste faiblement

documentée. Au cours de notre étude, nous avons donc cherché à modéliser chez la souris la prédisposition à certains comportements de type « état de stress post-traumatique » suite à une exposition répétée à la cocaïne. De plus, nous avons évalué l'inflammation cérébrale des animaux, mécanisme qui serait commun et impliqué dans les modifications neuro-anatomiques liées à la fois aux addictions et à l'état de stress post-traumatique.

Le modèle de comorbidité mis en place, reposant sur un modèle d'auto-administration orale de cocaïne, nous a permis d'observer une anxiété de retrait significative pour le groupe exposé à la cocaïne dans un test de labyrinthe en croix surélevé. Nous avons également observé chez ces animaux des niveaux d'expression de la peur plus élevés ainsi que des déficits d'extinction de la mémoire de la peur entre les sessions lors d'un test Pavlovien de peur conditionnée, ce qui semble indiquer un déficit d'extinction à long terme.

En ce qui concerne la neuro-inflammation, nous n'avons pas observé de différence significative entre les groupes exposés ou non à la cocaïne et au test de peur conditionnée au niveau des taux de cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-10. Cependant, nos résultats montrent une tendance à l'augmentation des taux d'IL-1 $\beta$  en fonction de la quantité de cocaïne consommée durant la dernière semaine d'exposition, en particulier pour les souris soumises au test de peur conditionnée.

Le modèle d'auto-administration orale de cocaïne en combinaison avec le test Pavlovien de peur conditionnée utilisé semble donc constituer un modèle de comorbidité pertinent permettant d'observer la prédisposition à des comportements de type « ESPT », tels que des déficits d'extinction de la peur, chez les animaux exposés à la drogue. Il permettra de réaliser de nouvelles études plus approfondies et plus ciblées permettant d'analyser les comportements et les structures cérébrales d'intérêt, d'enrichir les connaissances sur la « causalité circulaire » entre ces deux pathologies, et de pouvoir envisager, à terme, des stratégies communes de prise en charge

thérapeutiques de la comorbidité état de stress post-traumatique / addiction à la cocaïne.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Alonso, J. et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project (2004).
2. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction: Annual Report 2012: The State of the Drug Problem in Europe. Luxembourg, Publications Office of the European Union (2012).
3. Jacobsen, L. K., Southwick, S. M. & Kosten, T. R. Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: a review of the literature. *Am J Psychiatry* **158**, 1184–1190 (2001).
4. Kaag, A. M. *et al.* Hyperresponsiveness of the Neural Fear Network During Fear Conditioning and Extinction Learning in Male Cocaine Users. *AJP* **173**, 1033–1042 (2016).
5. Cottler, L. B., Compton, W. M., Mager, D., Spitznagel, E. L. & Janca, A. Posttraumatic stress disorder among substance users from the general population. *Am J Psychiatry* **149**, 664–670 (1992).
6. Torregrossa, M. M. & Taylor, J. R. Learning to forget: manipulating extinction and reconsolidation processes to treat addiction. *Psychopharmacology* **226**, 659–672 (2013).
7. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) & Pousset, M. *Cocaïne, données essentielles* (2012).
8. CEIP-A de Grenoble, Décès en relation avec l’abus de médicaments et de substances (DRAMES), principaux résultats enquête DRAMES 2016, Saint-Denis, ANSM (2017).
9. Beck F., Richard J.-B., Guignard R., Le Nézet O. et Spilka S. Les niveaux d’usage des drogues en France en 2014, exploitation des données du Baromètre santé (2014).
10. Gandilhon, M., Martinez, M., Protais, C., Detrez, V. (OFDT) France - Drug market and crime workbook (2019).
11. Services écoles-médias. Le circuit de la récompense et la dopamine - Stimulation et interférences par les drogues exogènes (2014).  
[https://edu.ge.ch/decandolle/sites/localhost.decandolle/files/diaporama\\_action\\_des\\_drogues\\_2014-15.pdf](https://edu.ge.ch/decandolle/sites/localhost.decandolle/files/diaporama_action_des_drogues_2014-15.pdf)

12. Koob, G. F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* **13**, 177–184 (1992).
13. Tassin, J. P. Mécanismes d'action de la cocaïne sur le cerveau (2009). [https://www.pistes.fr/swaps/58\\_229.htm](https://www.pistes.fr/swaps/58_229.htm).
14. iPubli-Inserm. Pharmacodépendances et mésusages (2012). [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre\\_12.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_12.html).
15. Fowler, J. S., Volkow, N. D., Wang, G. J., Gatley, S. J. & Logan, J. Cocaine: PET studies of cocaine pharmacokinetics, dopamine transporter availability and dopamine transporter occupancy. *Nucl. Med. Biol.* **28**, 561–572 (2001).
16. Dobbs, L. K., Lemos, J. C. & Alvarez, V. A. Restructuring of basal ganglia circuitry and associated behaviors triggered by low striatal D2 receptor expression: implications for substance use disorders. *Genes Brain Behav.* **16**, 56–70 (2017).
17. Scofield, M. D. *et al.* The Nucleus Accumbens: Mechanisms of Addiction across Drug Classes Reflect the Importance of Glutamate Homeostasis. *Pharmacol. Rev.* **68**, 816–871 (2016).
18. Kampman, K. M. The treatment of cocaine use disorder. *Sci Adv* **5**, (2019).
19. Roberts, D. C., Andrews, M. M. & Vickers, G. J. Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology* **15**, 417–423 (1996).
20. Dewey, S. L. *et al.* GABAergic inhibition of endogenous dopamine release measured in vivo with <sup>11</sup>C-raclopride and positron emission tomography. *J. Neurosci.* **12**, 3773–3780 (1992).
21. Kushner, S. A., Dewey, S. L. & Kornetsky, C. The irreversible gamma-aminobutyric acid (GABA) transaminase inhibitor gamma-vinyl-GABA blocks cocaine self-administration in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **290**, 797–802 (1999).
22. Cunningham, K. A. & Anastasio, N. C. Serotonin at the nexus of impulsivity and cue reactivity in cocaine addiction. *Neuropharmacology* **76 Pt B**, 460–478 (2014).
23. Alex, K. D. & Pehek, E. A. Pharmacologic mechanisms of serotonergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol. Ther.* **113**, 296–320 (2007).

24. Solecki, W. B. *et al.* Noradrenergic signaling in the VTA modulates cocaine craving. *Addict Biol* **23**, 596–609 (2018).
25. Smith, R. J. & Aston-Jones, G. Noradrenergic transmission in the extended amygdala: role in increased drug-seeking and relapse during protracted drug abstinence. *Brain Struct Funct* **213**, 43–61 (2008).
26. Cameron, C. M., Murugan, M., Choi, J. Y., Engel, E. A. & Witten, I. B. Increased Cocaine Motivation Is Associated with Degraded Spatial and Temporal Representations in IL-NAc Neurons. *Neuron* **103**, 80-91.e7 (2019).
27. Muller Ewald, V. A. & LaLumiere, R. T. Neural systems mediating the inhibition of cocaine-seeking behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **174**, 53–63 (2018).
28. Rosário, B. D. A., de Nazaré, M. de F. S., Estadella, D., Ribeiro, D. A. & Viana, M. de B. Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of crack cocaine. *Rev Neurosci* **31**, 59–75 (2019).
29. Fox, H. C. *et al.* Immune system inflammation in cocaine dependent individuals: implications for medications development. *Hum Psychopharmacol* **27**, 156–166 (2012).
30. Clark, K. H., Wiley, C. A. & Bradberry, C. W. Psychostimulant abuse and neuroinflammation: emerging evidence of their interconnection. *Neurotox Res* **23**, 174–188 (2013).
31. Lin, K.-Y. *et al.* Memantine abolishes the formation of cocaine-induced conditioned place preference possibly via its IL-6-modulating effect in medial prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* **220**, 126–131 (2011).
32. Sangroula, D. *et al.* Modafinil Treatment of Cocaine Dependence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Substance Use & Misuse* **52**, 1292–1306 (2017).
33. Kampman, K. M. *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* **133**, 94–99 (2013).
34. Kampman, K. M. *et al.* A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* **75**, 233–240 (2004).

35. Pirnia, B., Soleimani, A. A., Malekanmehr, P., Pirnia, K. & Zahiroddin, A. Topiramate for the Treatment of Dually Dependent on Opiates and Cocaine: A Single-center Placebo-controlled Trial. *Iran. J. Public Health* **47**, 1345–1353 (2018).
36. Umbricht, A. *et al.* Topiramate for cocaine dependence during methadone maintenance treatment: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* **140**, 92–100 (2014).
37. De Mulder, I. & Dom, G. [Disulfiram as a treatment for cocaine dependency]. *Tijdschr Psychiatr* **54**, 51–58 (2012).
38. Maren, S. & Holmes, A. Stress and Fear Extinction. *Neuropsychopharmacology* **41**, 58–79 (2016).
39. Marchand, A. & Guay, S. *Les troubles liés aux événements traumatiques: dépistage, évaluation et traitements.* (2014).
40. Sinha, R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1141**, 105–130 (2008).
41. Vaiva, G. *et al.* [Prevalence of trauma-related disorders in the French WHO study: Santé mentale en population générale (SMPG)]. *Encephale* **34**, 577–583 (2008).
42. Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 617–627 (2005).
43. Piggott, V. M. *et al.* Single-Prolonged Stress Impairs Prefrontal Cortex Control of Amygdala and Striatum in Rats. *Front Behav Neurosci* **13**, 18 (2019).
44. Milad, M. R. & Quirk, G. J. Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol* **63**, 129–151 (2012).
45. Shin, L. M. *et al.* Regional Cerebral Blood Flow in the Amygdala and Medial Prefrontal Cortex During Traumatic Imagery in Male and Female Vietnam Veterans With PTSD. *Archives of General Psychiatry* **61**, 168 (2004).
46. Bremner, J. D. *et al.* Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* **35**, 791–806 (2005).

47. Hori, H. & Kim, Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **73**, 143–153 (2019).
48. O'Donovan, A. PTSD is associated with elevated inflammation. Any impact on clinical practice? *Evid Based Ment Health* **19**, 120 (2016).
49. Baker, D. G. *et al.* Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* **156**, 585–588 (1999).
50. Rohleder, N., Wolf, J. M. & Wolf, O. T. Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **35**, 104–114 (2010).
51. Bremner, J. D. Alterations in brain structure and function associated with post-traumatic stress disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* **4**, 249–255 (1999).
52. Eftekhari, A. *et al.* Effectiveness of national implementation of prolonged exposure therapy in Veterans Affairs care. *JAMA Psychiatry* **70**, 949–955 (2013).
53. Kar, N. Cognitive behavioral therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* **7**, 167–181 (2011).
54. Shapiro, F. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) and the Anxiety Disorders. *Journal of Anxiety Disorders* **13**, 35–67 (1999).
55. Haour, F. & de Beaulieu, C. Scientific evaluation of EMDR psychotherapy]. *Encephale* **42**, 284–288 (2016).
56. Berger, W. *et al.* Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **33**, 169–180 (2009).
57. Turner, R. J., Lloyd, D. A. & Taylor, J. Stress burden, drug dependence and the nativity paradox among U.S. Hispanics. *Drug Alcohol Depend* **83**, 79–89 (2006).
58. Hofford, R. S., Prendergast, M. A. & Bardo, M. T. Modified single prolonged stress reduces cocaine self-administration during acquisition regardless of rearing environment. *Behav. Brain Res.* **338**, 143–152 (2018).

59. Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M. & Nelson, C. B. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry* **52**, 1048–1060 (1995).
60. Elman, I., Lukas, S. E., Karlsgodt, K. H., Gasic, G. P. & Breiter, H. C. Acute cortisol administration triggers craving in individuals with cocaine dependence. *Psychopharmacol Bull* **37**, 84–89 (2003).
61. Fox, H. C. *et al.* Frequency of recent cocaine and alcohol use affects drug craving and associated responses to stress and drug-related cues. *Psychoneuroendocrinology* **30**, 880–891 (2005).
62. Garcia-Keller, C. *et al.* Cross-sensitization between cocaine and acute restraint stress is associated with sensitized dopamine but not glutamate release in the nucleus accumbens. *Eur. J. Neurosci.* **37**, 982–995 (2013).
63. Stewart, J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *J Psychiatry Neurosci* **25**, 125–136 (2000).
64. Fox, H. C., Hong, K.-I. A., Siedlarz, K. & Sinha, R. Enhanced sensitivity to stress and drug/alcohol craving in abstinent cocaine-dependent individuals compared to social drinkers. *Neuropsychopharmacology* **33**, 796–805 (2008).
65. Gielen, N., Havermans, R. C., Tekelenburg, M. & Jansen, A. Prevalence of post-traumatic stress disorder among patients with substance use disorder: it is higher than clinicians think it is. *Eur J Psychotraumatol* **3** (2012).
66. Goode, T. D. & Maren, S. Common neurocircuitry mediating drug and fear relapse in preclinical models. *Psychopharmacology (Berl.)* **236**, 415–437 (2019).
67. Tolédano, D. Base physiologique commune entre état de stress post-traumatique et dépendance aux drogues : caractérisation comportementale et tentative thérapeutique chez le rat. Neurosciences. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI (2015).
68. Peters, J., Kalivas, P. W. & Quirk, G. J. Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. *Learn. Mem.* **16**, 279–288 (2009).
69. Feenstra, M. G., Vogel, M., Botterblom, M. H., Joosten, R. N. & de Bruin, J. P. Dopamine and noradrenaline efflux in the rat prefrontal cortex after classical aversive

conditioning to an auditory cue. *Eur. J. Neurosci.* **13**, 1051–1054 (2001).

70. Mantsch, J. R., Baker, D. A., Funk, D., Lê, A. D. & Shaham, Y. Stress-Induced Reinstatement of Drug Seeking: 20 Years of Progress. *Neuropsychopharmacology* **41**, 335–356 (2016).

71. Wu, Z. *et al.* Activation and blockade of  $\alpha 2$ -adrenoceptors in the prelimbic cortex regulate anxiety-like behaviors in hemiparkinsonian rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **519**, 697–704 (2019).

72. Koob, G. F. & Simon, E. J. The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *J Drug Issues* **39**, 115–132 (2009).

73. Pizzimenti, C. L. & Lattal, K. M. Epigenetics and memory: causes, consequences and treatments for post-traumatic stress disorder and addiction. *Genes Brain Behav.* **14**, 73–84 (2015).

74. Doura, M. B. & Unterwald, E. M. MicroRNAs Modulate Interactions between Stress and Risk for Cocaine Addiction. *Front Cell Neurosci* **10**, 125 (2016).

75. Passos, I. C. *et al.* Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry* **2**, 1002–1012 (2015).

76. Hori, H. & Kim, Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **73**, 143–153 (2019).

77. Tronson, N. C. & Taylor, J. R. Addiction: a drug-induced disorder of memory reconsolidation. *Curr. Opin. Neurobiol.* **23**, 573–580 (2013).

78. Correia, C., Romieu, P., Olmstead, M. C. & Befort, K. Can cocaine-induced neuroinflammation explain maladaptive cocaine-associated memories? *Neurosci Biobehav Rev* **111**, 69–83 (2020).

79. Turner, P. V., Brabb, T., Pekow, C. & Vasbinder, M. A. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* **50**, 600–613 (2011).

80. Hurst, J. L. & West, R. S. Taming anxiety in laboratory mice. *Nat. Methods* **7**, 825–826 (2010).

81. Koob, G. F., Arends, M. & Le Moal, M. *Drugs, addiction, and the brain*. (2014).
82. Craige, C. P., Lewandowski, S., Kirby, L. G. & Unterwald, E. M. Dorsal raphe 5-HT<sub>2C</sub> receptor and GABA networks regulate anxiety produced by cocaine withdrawal. *Neuropharmacology* **93**, 41–51 (2015).
83. Hoffman, A. N., Lorson, N. G., Sanabria, F., Foster Olive, M. & Conrad, C. D. Chronic stress disrupts fear extinction and enhances amygdala and hippocampal Fos expression in an animal model of post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Learn Mem* **112**, 139–147 (2014).
84. Mai, H. N. *et al.* IL-6 knockout mice are protected from cocaine-induced kindling behaviors; possible involvement of JAK2/STAT3 and PACAP signalings. *Food Chem. Toxicol.* **116**, 249–263 (2018).



**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) .....Jean SADAKA.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21201498



N° Thèse : 7

Nom et Prénom : SADAKA Jean

Sujet : Etude bibliographique et expérimentale de la comorbidité entre  
l'addiction à la cocaïne et l'état de stress post-traumatique

Tours, le : 29/01/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Vu et Transmis :  
Le Doyen





SADAKA JEAN  
N° 7

#### TITRE DE LA THÈSE

**Étude bibliographique et expérimentale de la comorbidité entre l'addiction à la cocaïne et l'état de stress post-traumatique**

#### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'addiction à la cocaïne et l'état de stress post-traumatique sont deux maladies psychiatriques fortement comorbides. De nombreuses études indiquent que les individus souffrant d'état de stress post-traumatique présentent un risque plus élevé de souffrir d'addiction à la cocaïne, et la relation inverse, même si moins étudiée, a également été observée lors de différentes analyses épidémiologiques et expérimentales. Dans cette thèse, nous présentons tout d'abord la physiopathologie, l'épidémiologie et une description comportementale de ces pathologies, ainsi que de la prédisposition réciproque existant entre celles-ci. Cette prédisposition, ainsi que les ressemblances symptomatologiques existant entre les addictions et l'état de stress post-traumatique en lien avec un déficit d'extinction dans le temps des mémoires et des émotions, seraient liées à la similarité des modifications physiopathologiques induites. Ces modifications impactent en particulier le cortex préfrontal, qui joue un rôle clé dans le contrôle des comportements, ainsi que les structures cérébrales impliquées dans la peur et la récompense telles que l'amygdale et l'hippocampe. Nous exposons ensuite les résultats de notre étude expérimentale visant à modéliser chez la souris la prédisposition à certains comportements de type « état de stress post-traumatique » grâce à un test de peur conditionnée suite à une exposition répétée à la cocaïne. Nous avons notamment observé une augmentation de l'anxiété ainsi que des déficits d'extinction de la mémoire de peur chez les animaux ayant consommé la drogue. Dans ce modèle, nous avons également évalué l'inflammation cérébrale des animaux, mécanisme susceptible d'être impliqué dans les modifications neuro-anatomiques liées à la fois aux addictions et à l'état de stress post-traumatique. Cependant, l'évaluation des taux de cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$  et IL-6, et anti-inflammatoire IL-10, ne montre pas de différence significative entre les groupes exposés ou non à la cocaïne et au test de peur conditionnée. Néanmoins, le modèle que nous avons mis en place semble constituer un modèle de comorbidité pertinent qui permettra d'enrichir les connaissances sur les liens existants entre les addictions et l'état de stress post-traumatique pour in fine contribuer à l'identification de thérapies potentielles.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :  
Stress post-traumatique, addictions, cocaïne, test de peur conditionnée, inflammation

#### JURY

PRÉSIDENT : MAUPOIL-DAVID Véronique, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
MEMBRES : BERAY-BERTHAT Virginie, Maître de Conférences des Universités  
BREDELOUX Pierre, Maître de Conférences des Universités

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 29 Janvier 2021, Faculté de Pharmacie Philippe-Maupas, TOURS