

Hypocrétines : entre l'envie et le besoin ...ou l'émergence d'une nouvelle voie d'origine hypothalamique impliquée dans la motivation et l'addiction

Benjamin Boutrel

Centre de Neurosciences Psychiatriques-
Service Universitaire de l'Enfant et de l'Adolescent,
Hôpital de Cery, CH-1008 Prilly-Lausanne, Suisse.
Benjamin.Boutrel@chuv.ch



> L'hypothalamus est l'interprète des besoins de l'organisme (garant de l'homéostasie du milieu interne) et l'architecte des adaptations périphériques. Siège du dialogue neuroendocrinien, il contribue à la régulation de la faim, de la soif, de la température corporelle, en plus de son rôle de modulation de l'alternance veille/sommeil. Plus spécifiquement, c'est l'hypothalamus latéral (LH) qui joue un rôle crucial dans la régulation homéostatique des besoins vitaux de l'organisme. Le LH est en effet considéré comme un maillon essentiel dans la régulation des comportements motivés ; sa lésion entraîne une nette diminution de la recherche et de la consommation d'eau et de nourriture chez le rat. En outre, Olds et Milner [1] ont mis en évidence que des rats étaient capables de fournir un effort considérable pour auto-stimuler électriquement leur LH. La démonstration, également reproduite chez l'homme [2], fait concevoir le LH comme une des pièces maîtresses de la fonction de récompense cérébrale (FRC)¹, fonction qui conditionne les aspects motivationnels de toute stratégie comportementale et pousse à la réalisation d'un objectif donné. Toutefois, les mécanismes moléculai-

res impliqués dans la régulation de la fonction de récompense hypothalamique demeurent largement méconnus. Historiquement, un neuromédiateur a été associé à la FRC et à la motivation : la dopamine (DA) [3]. De nombreux auteurs ont confirmé l'étroite corrélation entre libération de dopamine et comportements motivés (recherche d'eau, de nourriture, de partenaire sexuel). On considère aujourd'hui que la dopamine confère une valeur particulière à un stimulus reconnu comme pertinent par rapport à l'ensemble des sollicitations sensorielles, émotionnelles ou affectives, ce que l'on résume par la notion de gain signal/bruit [3].

Drogues et besoins naturels

Comme les drogues et les besoins naturels mettent en jeu la même circuiterie cérébrale², une implication du système DA a été clairement établie dans le phénomène addictif [3] sans pour autant apporter de réponses thérapeutiques novatrices au cours des 30 dernières années.

L'addiction (pour une drogue) est un trouble compulsif chronique qui se caractérise par une envie irrésistible de rechercher et de consommer une substance en quantité importante,

malgré les conséquences délétères sur la santé et l'intégration sociale. Le taux de récurrence très élevé après une période d'abstinence/désintoxication marque le douloureux constat des limites de nos connaissances et de nos moyens thérapeutiques. Ainsi, l'identification de structures cérébrales responsables de la vulnérabilité au risque de rechute est cruciale pour le développement de nouveaux traitements susceptibles d'enrayer le cycle infernal de l'addiction.

Hypocrétines : hypervigilance, stress et équilibre énergétique

L'hypocrétine-1 et -2 (Hcrt-1 et Hcrt-2) [4] (ou orexine-A et -B [5]) sont deux neuropeptides synthétisés par quelques milliers de neurones localisés dans le LH. Les neurones à Hcrt projettent toutefois dans l'ensemble du cerveau, notamment en direction des structures cérébrales impliquées dans la modulation de la motivation, de la récompense, du stress et de l'éveil (Figure 1). Les premières observations concernant ce système lui ont attribué un rôle dans la régulation de l'appétit, sans que cette hypothèse fasse l'unanimité, alors que chacun reconnaît aujourd'hui le lien étroit entre dégénérescence du système Hcrt et narcolepsie [6]. Ainsi, l'hypothèse actuelle confère au système Hcrt un rôle pivot entre intégration des besoins caloriques et

¹ La FRC peut grossièrement se comparer au corrélat neurobiologique de la recherche de satisfaction et/ou de gratification, c'est-à-dire la volonté d'obtenir/d'assouvir un objet de satisfaction, état d'esprit souvent lié à une certaine forme d'exaltation, voire d'excitation.

² On considère que les drogues piratent le fonctionnement normal du cerveau et détournent le système de récompense cérébrale dans leur propre intérêt, de sorte que l'idéation de la drogue représente l'unique source d'intérêt et de motivation, le reste n'ayant plus d'importance.

orchestration du niveau de vigilance [7]. Conscients du profil incomparable du système Hcrt, tant par son anatomie que par sa participation dans la régulation de la fonction corticotrope et de l'ensemble des systèmes de neuromédiateurs (dopamine, noradrénaline, sérotonine, acétylcholine) [7], nous avons les premiers suggéré un rôle de l'Hcrt dans la modulation de la FRC [8].

Quand on cherche la dopamine, on la trouve...

Trois équipes ont récemment proposé une implication du système Hcrt dans l'addiction *via* la sollicitation du système DA. Brièvement, il a été montré une étroite corrélation entre activation des neurones Hcrt du LH dans le cerveau de rats et manifestation d'une préférence marquée pour le compartiment d'une boîte précédemment associée avec une récompense (nourriture ou drogue) [9]. L'activation pharmacologique des neurones Hcrt précipite un comportement de recherche chez des rats qui ne manifestaient plus cette préférence [9]. La même rechute se manifeste après injection d'Hcrt-1 directement dans l'aire tegmentaire ventrale (ATV) [9, 10]. En complément, il a été établi que l'Hcrt-1 jouait un rôle critique dans la plasticité synaptique des neurones glutamatergiques de l'ATV après traitement chronique à la cocaïne, et que l'administration d'un antagoniste des récepteurs Hcrt bloquait le phénomène de sensibilisation comportementale à la cocaïne [11]. Enfin, les souris mutantes déficientes en Hcrt ne manifestent aucune préférence dans un test de préférence conditionnée avec de la morphine [10].

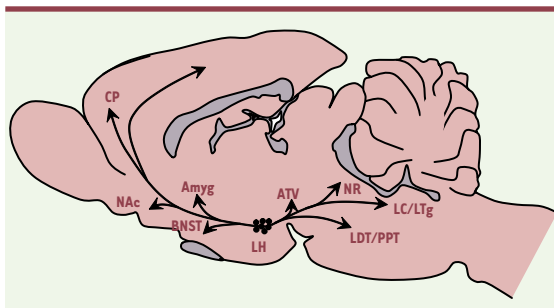


Figure 1. Coupe sagittale d'un cerveau de rat schématisant l'organisation du système hypocrétinergique (Hcrt). Les corps cellulaires Hcrt sont localisés exclusivement dans l'hypothalamus latéral (LH) mais les neurones Hcrt projettent dans l'ensemble du cerveau. CP : cortex préfrontal ; NAc : noyau accumbens ; Amyg : amygdale ; BNST : noyau du lit de la strie terminale ; ATV : aire tegmentaire ventrale ; LC/LTg : locus caeruleus/tegmentum latéral ; NR : noyau du raphé ; LDT/PPT : tegmentum latéro-dorsal/tegmentum pédonculopontin.

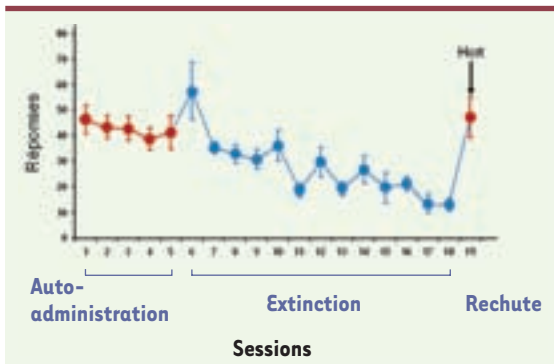


Figure 2. Évolution temporelle du nombre d'appuis sur le levier associé à la délivrance de cocaïne. Au cours de la phase d'auto-administration, chaque appui sur le levier est récompensé par une injection intraveineuse de cocaïne. Ensuite, au cours de la phase d'extinction, chaque appui sur le levier n'est plus renforcé par la délivrance de cocaïne. Enfin, survient la résurgence du comportement d'appui sur le levier induit par l'administration d'hypocrétine (Hcrt), bien que la cocaïne ne soit plus délivrée.

ment locomoteurs) de la cocaïne continue de faire couler beaucoup d'encre. Si le rôle de la DA dans ce phénomène s'avère particulièrement bien étayé, la pertinence de cette observation pour expliquer, et *a fortiori* comprendre, le trouble addictif dans son ensemble est d'avantage sujet à caution. Première interrogation, les observations neuroanatomiques ne permettent pas de reconnaître au système Hcrt une capacité d'innervation importante de l'ATV, du moins par comparaison à l'innervation du locus caeruleus, du noyau du lit de la strie terminale ou du noyau du raphé [7]. Deuxièmement, il est parfaitement établi que le système DA n'est pas un pré-requis nécessaire à la manifestation d'un comportement de préférence dans un paradigme de préférence conditionnée [12]. En revanche, les neuromédiateurs impliqués dans la réponse au stress - notamment les systèmes à noradrénaline (NA) et à corticolibérine (CRH) - ont un rôle parfaitement établi dans les phénomènes de résurgence d'un comportement de recherche de drogue après une période d'abstinence. Telle a été notre approche pour l'étude de l'implication du système Hcrt dans les mécanismes neurobiologiques responsables de la vulnérabilité au risque de rechute [13]. Contrairement aux autres équipes, nous avons étudié le comportement de rats libres de s'auto-administrer de la cocaïne. Nous avons montré que l'Hcrt ne modulait ni la prise, ni la motivation pour prendre de la cocaïne. Toutefois, nous avons établi qu'une injection intracérébroventriculaire (ICV) d'Hcrt entraînait de façon dose-dépendante la résurgence d'un comportement d'appuis frénétiques sur le levier préalablement associé avec la délivrance de drogue après une période d'abstinence³ (Figure 2). En bloquant au préalable les systèmes NA et CRH, nous sommes parvenus à empêcher une

...mais la dopamine n'explique pas tout

La notion de sensibilisation comportementale aux effets (principale-

ment locomoteurs) de la cocaïne continue de faire couler beaucoup d'encre. Si le rôle de la DA dans ce phénomène s'avère particulièrement bien étayé, la pertinence de cette observation pour expliquer, et *a fortiori* comprendre, le trouble addictif dans son ensemble est d'avantage sujet à caution. Première interrogation, les observations neuroanatomiques ne permettent pas de reconnaître au système Hcrt une capacité d'innervation importante de l'ATV, du moins par comparaison à l'innervation du locus caeruleus, du noyau du lit de la strie terminale ou du noyau du raphé [7]. Deuxièmement, il est parfaitement établi que le système DA n'est pas un pré-requis nécessaire à la manifestation d'un comportement de préférence dans un paradigme de préférence conditionnée [12]. En revanche, les neuromédiateurs impliqués dans la réponse au stress - notamment les systèmes à noradrénaline (NA) et à corticolibérine (CRH) - ont un rôle parfaitement établi dans les phénomènes de résurgence d'un comportement de recherche de drogue après une période d'abstinence.

Telle a été notre approche pour l'étude de l'implication du système Hcrt dans les mécanismes neurobiologiques responsables de la vulnérabilité au risque de rechute [13]. Contrairement aux autres équipes, nous avons étudié le comportement de rats libres de s'auto-administrer de la cocaïne. Nous avons montré que l'Hcrt ne modulait ni la prise, ni la motivation pour prendre de la cocaïne. Toutefois, nous avons établi qu'une injection intracérébroventriculaire (ICV) d'Hcrt entraînait de façon dose-dépendante la résurgence d'un comportement d'appuis frénétiques sur le levier préalablement associé avec la délivrance de drogue après une période d'abstinence³ (Figure 2). En bloquant au préalable les systèmes NA et CRH, nous sommes parvenus à empêcher une

³On parle plus spécifiquement d'une période d'extinction du comportement d'appui sur le levier précédemment associé à la drogue



telle rechute. Enfin, contrairement aux traitements pharmacologiques entraînant une libération de DA (cocaïne, morphine...), l'administration d'Hcrt entraîne une élévation des seuils d'autostimulation chez le rat. Observation cruciale car l'abaissement du seuil d'autostimulation reflète la dynamisation de la FRC, ce qui sous-tend, ou du moins contribue, à l'état d'excitation/euphorie associé à la prise de drogue. Dans le cas présent, la détérioration du fonctionnement de la FRC induit par l'Hcrt s'accorde davantage avec le seuil d'exigence de satisfaction, très élevé, mesuré au cours d'une période de sevrage, d'un stress ou après administration de CRH. Il exclut de fait toute participation directe de la DA. Afin de compléter notre démonstration, nous avons pu prouver qu'un traitement avec un antagoniste des récepteurs Hcrt bloquait complètement toute récurrence dans un modèle de rechute induit par un état de stress.

Conclusions

En résumé, deux visions s'opposent sur les mécanismes neurobiologiques responsables des effets induits par l'administration d'Hcrt chez des animaux « intoxiqués » à la cocaïne ou à la morphine. Qu'il s'agisse d'un effet appétitif sous-tendu par une stimulation du système DA ou qu'il s'agisse d'une réaction de stress qui pousse l'animal à trouver une solution pour pallier le désagrément qu'il subit, il est clair que le système Hcrt joue un rôle de premier

plan dans la symptomatologie liée au phénomène addictif. Pour notre part, nous estimons que ce système est à l'interface des réseaux de neurones impliqués dans la régulation de l'hypervigilance, du stress et de la motivation. En tant que tel, il nous paraît concevable de corréliser activation hypocrénergique et excitation mentale. En ce sens, nous considérons que ce système pourrait être impliqué dans le phénomène de *craving* (envie irrésistible de se procurer et de consommer une substance), et qu'une altération de ce système pourrait représenter un facteur de vulnérabilité au risque de rechute chez des toxicomanes abstinents et les alcooliques [14]. De fait, cibler le système Hcrt représente une innovation thérapeutique théoriquement susceptible de diminuer le risque de récurrence, facteur emblématique de toute politique de prévention en matière d'addiction. ♦

Hypocretins :

between desire and needs...

Toward the understanding of a new hypothalamic brain pathway involved in motivation and addiction

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier ses proches collaborateurs sans lesquels il n'aurait pu accomplir ce travail : Paul J. Kenny, Athina Markou, George F. Koob et Luis de Lecea (The Scripps Research Institute, Californie, USA). Il remercie également les Professeurs Pierre J. Magistretti (Centre de Neurosciences Psychiatriques) et Olivier Halfon (Service Universitaire de l'Enfant et de l'Adolescent, Lausanne, Suisse) pour leurs encourage-

ments amicaux et leur soutien financier, ainsi que la Fondation pour la Recherche Médicale.

RÉFÉRENCES

- Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47 : 419-27.
- Bishop MP, Elder ST, Heath RG. Intracranial self-stimulation in man. *Science* 1963; 140 : 394-6.
- Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5 : 483-94.
- De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 : 322-7.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92 : 573-85.
- Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep* 2004; 27 : 1181-94.
- Sutcliffe JG, De Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3 : 339-49.
- Boutrel B, Kenny PJ, Markou A, Koob GF. Hypocretin and the brain reward function. In: De Lecea L, Sutcliffe JG, eds. *The hypocretins: integrators of physiological signals*. New York: Springer, 2005:345-55.
- Harris GC, Wimmer M, Jones GA. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* 2005; 437 : 556-9.
- Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, et al. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. *J Neurosci* 2006; 26 : 398-405.
- Borgland SL, Taha SA, Sarti F, et al. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine. *Neuron* 2006; 49 : 589-601.
- Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD. Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature* 2005; 438 : 854-57.
- Boutrel B, Kenny PJ, Specio SE, et al. Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 : 19168-73.
- Lawrence AJ, Cowen MS, Yang HJ, et al. The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. *Br J Pharmacol* 2006; 5 juin online.

Erratum

■ Dans l'article de Pierre H. Vachon, « Survie cellulaire : différences et différenciation » (*m/s* n° 4, vol. 22, avril 2006, pages 423-9) :

- page 425, dans la *Figure 2*, il fallait d'une part lire Bcl-2 et non Bcl, et RSK-1 et non RSK, d'autre part.
- page 428, lignes 4 à 6, il fallait lire : ...les entérocytes indifférenciés ont une moindre susceptibilité face à l'anoïkose que les entérocytes différenciés, et non pas ...les entérocytes différenciés ont une moindre susceptibilité face à l'anoïkose que les entérocytes indifférenciés.