

L'exercice comme nouveau traitement de l'addiction:
Une Hypothèse neurobiologique et selon le stade de consommation

Wendy J. Lynch , Alexis B. Peterson , Victoria Sanchez , Jean Abel et Mark A. Smith

Département de psychiatrie et des sciences neurocomportementales, Université de Virginie,
Charlottesville, VA, États-Unis

Département of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Virginia, Charlottesville, VA,
Etats-Unis

Psychology Département , Davidson College, Davidson, NC

Résumé

L'activité physique, et en particulier l'exercice, a été suggérée comme traitement potentiel de la dépendance. Dans cette revue, nous discutons des preuves cliniques et précliniques de l'efficacité de l'exercice à différentes phases du processus de dépendance. Les mécanismes neurobiologiques potentiels sont également discutés en se concentrant sur les interactions avec la signalisation dopaminergique et glutamatergique et le remodelage de la chromatine dans le chemin de la récompense.

Alors que l'exercice produit généralement une réponse efficace, certaines conditions d'exercice peuvent être inefficaces ou entraîner des effets néfastes selon le niveau / type / moment de l'exposition à l'exercice, le stade de la dépendance, la drogue en cause et les personnes elles mêmes. Lors de l'initiation et du sevrage de l'usage du médicament, son efficacité peut être liée à son capacité à faciliter la transmission dopaminergique, et une fois que la dépendance se développe, son efficacité peut être liée à sa capacité à normaliser la signalisation glutamatergique et dopaminergique et à inverser les altérations de la chromatine induites par les produits chromatine via des interactions épigénétiques avec le BDNF dans la voie de la récompense.

Nous concluons sur des orientations futures, y compris le développement d'interventions basées uniquement sur l'exercice ou en complément d'autres stratégies de traitement de la toxicomanie.

Introduction

La toxicomanie est la principale cause de décès évitable aux États-Unis suivie de près par l'obésité (Mokdad et al., 2004).

Des traitements nouveaux et plus efficaces sont nécessaires, mais le développement de traitements pour la toxicomanie est un défi car son fondement neurobiologique varie avec le temps à mesure que la maladie progresse.

Au cours des premiers stades de «non-dépendance», comme lorsque la consommation de drogue est initiée, la signalisation de la dopamine dans la voie de la récompense (c.-à-d. Nucleus accumbens, NAc; zone tegmentale ventrale, VTA, cortex préfrontal, PFC) est considérée comme un mécanisme motivant la consommation de drogues. Les "produits ou médicaments d'abus" (nb "drugs of abuse"), comprenant les psychostimulants, l'alcool, la nicotine, les hallucinogènes, les cannabinoïdes et les opiacés augmentent la dopamine dans la NAc .

Le blocage / l'ablation de cette voie peut perturber l'auto-administration, en particulier celle des psychostimulants.

D'autres voies de signalisation, telles que les voies glutamatergiques, motivent également la consommation de drogues, en particulier aux stades ultérieurs du processus de dépendance (c.-à-d. avec usage récurrent, une fois que la dépendance s'est développée ou pendant la rechute)

Les adaptations cérébrales causées par une exposition chronique à des drogues d'abus conduisent également à des hypofonctions mesolimbiques, qui à leur tour peuvent promouvoir la consommation de drogues pour compenser la diminution de la libération de dopamine et peut motiver une rechute à l'usage de drogues pendant l'abstinence pour lutter contre le "manque" de dopamine .

L'exposition chronique à des médicaments de l'abus conduit également à des altérations de l'expression des gènes par remodelage de la chromatine neuronale, et ces changements peuvent sous-tendre la vulnérabilité persistante à la rechute même après de longues périodes d'abstinence. Ensemble, ces résultats suggèrent que l'efficacité d'un traitement potentiel de la toxicomanie soit adaptée au stade du processus de dépendance.

Ce type d'approche a été utilisé avec succès dans le traitement d'autres maladies (par exemple, diabète, cancer, VIH), mais n'a pas été pleinement prise en compte pour le traitement de la dépendance.

L'activité physique, et en particulier l'exercice, est un traitement non pharmacologique potentiel pour la dépendance qui cible les systèmes impliqués dans les stades précoces et tardifs de la dépendance et a en plus des avantages secondaires pour la santé (p. ex., prévention de l'obésité et maladies telles que le diabète).

En fonction des mécanismes impliqués, l'activité physique et l'exercice activent les mêmes voies de récompense que les drogues d'abus, par l'augmentation des concentrations de dopamine et de la liaison aux récepteurs de la dopamine .

Ces effets peuvent être particulièrement bénéfiques pour prévenir la consommation de drogues et réduire la vulnérabilité initiale à l'usage de drogues.

L'activité physique et l'exercice diminuent également le glutamate dans le striatum ,ce qui peut protéger contre la surstimulation des récepteurs glutamatergiques suite à une exposition chronique à un médicament.

L'exercice peut également influencer la plasticité cérébrale par des mécanismes centrés sur le remodelage de la chromatine dans les régions impliquées dans la dépendance.

Malgré des résultats prometteurs, certaines conditions d'exercice peuvent être inefficaces voire même néfastes.

Étant donné que l'exercice est de plus en plus souvent considéré comme un traitement potentiel de la toxicomanie et d'autres troubles psychiatriques, et étant donné qu'il s'agit d'une option relativement facile à mettre en œuvre et disponible gratuitement, il est essentiel d'identifier les conditions qui produisent des effets bénéfiques et celles qui peuvent conduire à des effets néfastes.

Dans cette revue, nous discuterons des preuves de l'efficacité de l'activité physique et de l'exercice pour réduire la consommation de drogues aux différentes étapes du processus de dépendance, comprenant le début de l'usage, la transition vers la dépendance, le sevrage et la rechute.

Bien que l'objectif principal soit de comprendre l'efficacité potentielle de l'exercice comme traitement de la dépendance, des données concernant aussi bien les effets de l'activité physique que ceux de l'exercice seront discutés.

Le terme d'«activité physique» est utilisée pour décrire les résultats provenant d'études épidémiologiques où sont généralement autodéclarés les niveaux d'activités quotidiennes, y compris les activités professionnelles, sportives, de conditionnement physique, ménagères ou autres activités.

Le terme «Exercice» est utilisé pour décrire les résultats provenant des études sur l'homme en laboratoire et de certaines études épidémiologiques et fait référence à un sous-ensemble d'activité physique structuré et répétitif (par exemple, course sur tapis roulant, marche).

Les études ont été sélectionnées sur la base de Pub Med et des recherches Web of Science utilisant les mots clés exercice, activité physique, tabagisme, nicotine, tabac, héroïne, morphine, opioïde, cocaïne, méthamphétamine, consommation de drogues illicites /abus / dépendance, marijuana et alcool. Dans les cas où des études méta-analytiques ont été disponibles, ces revues ont été discutées de préférence aux études individuelles.

Nous avons aussi examiné les résultats des modèles animaux d'exercice, y compris les expériences consistant à courir sur un tapis roulant ou une roue, afin d'identifier les mécanismes potentiels de son efficacité.

À cette fin, nous nous sommes concentrés sur trois voies / mécanismes de signalisation impliqués de manière critique dans le développement et le maintien de la dépendance: signalisation dopaminergique et glutamatergique et remodelage de la chromatine dans la voie de la récompense.

Le rôle potentiel d'autres signaux voies, y compris la voie endogène des opioïdes, est également brièvement discutée. En plus des mots clés utilisés pour identifier les études humaines, nous avons inclus les termes roue et tapis roulant, courir, ainsi que la dopamine, le glutamate, la chromatine, l'épigénétique et le Bdnf.

Nous concluons sur des orientations futures, y compris sur le rôle potentiel de l'exercice en tant qu'intervention contre la dépendance.

Effets de l'exercice sur l'initiation de la consommation de drogues

2.1 Initiation à la consommation de drogues: résultats d'études humaines

Chez l'homme, la phase d'initiation englobe la transition de la prise ponctuelle du produit à l'utilisation régulière.

Bien qu'un effet causal de l'exercice sur les taux d'initiation à la consommation de drogues chez l'homme n'ait pas été étudié, les données épidémiologiques obtenues auprès des adolescents, une population considérée comme particulièrement vulnérable à l'initiation à la consommation de drogues, indiquent une association négative.

Par exemple, les résultats des études en milieu scolaire, communautaire ou au niveau national montrent que les adolescents très actifs, les adolescents qui font de l'exercice régulièrement et les adolescents impliqués dans des sports d'équipe sont moins susceptibles que les adolescents moins actifs, les adolescents qui ne font pas d'exercice, et les adolescents qui ne pratiquent pas de sports d'équipe de consommer des cigarettes et des drogues illicites.

Les résultats des études longitudinales révèlent des résultats où des niveaux élevés d'activité physique prédisent des niveaux plus faibles de consommation de cigarettes et de produits illicites à l'adolescence et au début de l'âge adulte .

Ces études montrent également que l'augmentation des niveaux de participation à l'exercice de l'adolescence à l'âge adulte prédit une diminution des taux de tabagisme et de consommation de marijuana et d'autres drogues illicites à l'âge adulte. De même, les études de jumeaux, qui permettent un meilleur contrôle de facteurs environnementaux, ont montré que dans les paires de jumeaux adolescents discordants pour les niveaux d'exercice, le jumeau le plus actif a un risque réduit de fumer plus tard et de consommer des drogues illicites à l'âge adulte par rapport au jumeau moins actif.

Cependant, tous les rapports de recherche n'ont pas trouvé d'association négative entre les niveaux d'activité physique et la consommation d'alcool et de drogues. Par exemple, de nombreuses études ont rapporté que la participation à des sports d'équipe, qui est présumée indiquer un niveau plus élevé d'activité physique, peut avoir à la fois des risques et des effets protecteurs sur la consommation d'alcool et de drogues chez les adolescents.

Par exemple, bien que les taux de tabagisme et de consommation de drogues illicites soient généralement plus faibles chez les adolescents qui participent à des sports d'équipe, des individus rapportent souvent des taux similaires ou même plus élevés de consommation d'alcool et de tabac sans fumée.

La relation entre la participation aux sports et les taux de consommation d'alcool et de drogues varient selon le type de sport et entre les hommes et les femmes.

Par exemple, des taux plus élevés de consommation d'alcool ont été signalés chez les athlètes féminines impliquées dans des sports non scolaires et mixtes, comme le skateboard, la gymnastique et la danse, et chez les athlètes masculins impliqués dans des sports scolaires à prédominance masculine comme le football et la lutte.

Ces résultats indiquent que le type d'exercice et / ou d'interactions psychosociales associées à certaines formes d'exercice / sports peuvent également influencer l'initiation à la consommation de drogues.

Le niveau de l'activité physique peut aussi influencer cette relation. En fait, les niveaux de l'activité physique peuvent être très variable entre les sports et entre les individus avec des résultats d'après une étude montrant que près d'un quart des individus participant à un sport d'équipe n'étaient pas vigoureusement actifs, ce qui suggère que la participation aux sports d'équipe ne constitue pas une mesure utile du niveau d'activité physique ou d'exercice.

Plusieurs études ont tenté de dissocier la contribution de l'activité physique vs la participation aux sports d'équipe à la consommation de substances chez les adolescents. Par exemple, Terry-McElrath (2011) a examiné l'association entre les niveaux de consommation de cigarettes, de tabac sans fumée, d'alcool et de marijuana et les niveaux d'exercice autodéclarés par rapport à la participation aux sports d'équipe athlétiques et a constaté que même si des niveaux élevés d'exercice étaient associés à des niveaux plus faibles de consommation de substances, la participation à des sports d'équipes donne des résultats mitigés avec des taux plus élevés de consommation d'alcool et de tabac sans fumée.

Les auteurs ont suggéré que l'exercice peut aider à diminuer la relation positive entre la participation aux sports d'équipe et la consommation d'alcool, tout en travaillant en synergie pour réduire le tabagisme et la consommation de drogues illicites. Cette idée est également soutenue par les résultats d'athlètes de haut niveau adolescents qui déclarent un taux réduit de consommation d'alcool, de tabac et de drogues illicites par rapport aux autres adolescents et par des résultats montrant que les programmes de prévention qui incluent efficacement l'activité physique et / ou l'exercice réduisent à la fois les taux d'initiation et de consommation d'alcool, de tabac et de drogues illicites.

Ensemble, ces données suggèrent que l'exercice peut protéger contre l'initiation de la consommation de produits, en particulier la consommation de cigarettes et de drogues illicites (voir le tableau 1), mais des études futures qui examineraient les effets de l'exercice et contrôlèrent le type (groupe ou individu), l'intensité et la durée de l'exercice sont nécessaires pour mieux comprendre les conditions d'exercice qui produisent des effets bénéfiques vs nocifs (en particulier en ce qui concerne la consommation d'alcool).

Bien que ces résultats suggèrent un effet bénéfique de l'exercice sur les taux d'initiation à l'usage de drogues, il n'est pas encore possible de déterminer un effet causal. Les études animales, qui peuvent contrôler les effets psychosociaux ainsi que le type et la durée de l'exercice, peuvent être utiles à cet égard.

Effets de l'exercice sur la progression de l'usage à l'addiction

3.1 Progression de l'usage à l'addiction: résultats d'études humaines

Un certain nombre de facteurs prédisent une vulnérabilité à devenir addicts après le début de la consommation de drogues.

Bien que cela n'ait pas directement été étudié, il y a des indices dans la littérature pour suggérer que l'exercice peut protéger contre la transition de la consommation initiale à l'addiction (voir le tableau 2).

Par exemple, Kenford et al. (2005) ont examiné les facteurs de santé, y compris les croyances sur l'importance et régularité de l'exercice, sur la progression vers le tabagisme régulier dans une cohorte de fumeurs occasionnels. Ils ont constaté que sur une période de quatre ans, 20% ont progressé pour devenir des fumeurs quotidiens, alors que 35% sont restés fumeurs occasionnels et 45% sont devenus non-fumeurs, avec des résultats montrant une association négative modeste entre les croyances sur l'importance de l'exercice et ces transitions. De plus, de nombreuses études ont examiné les taux de consommation chez les athlètes adultes et non-athlètes, et comme les résultats des populations adolescentes, les taux de la consommation, de l'abus et de la dépendance de drogues illicites sont généralement plus faibles chez les athlètes adultes que chez les non-athlètes adultes. Cependant, comme avec les taux de consommation de drogues à l'adolescence, il existe quelques exceptions notables, selon les articles, comme l'égalité ou des taux plus élevés de consommation d'alcool chez des athlètes par rapport aux non-athlètes, en particulier chez les hommes.

Comme pour la participation des adolescents aux sports d'équipe, il est possible que des facteurs sociaux annulent les effets de l'activité physique sur la consommation d'alcool et les résultats d'une étude d'intervention contrôlée chez des abuseurs d'alcool au collège soutient cette idée.

Plus précisément, Correia et al. (2005) ont constaté que des individus ayant reçu pour instruction d'augmenter leurs niveaux d'activité physique / d'exercice ainsi que des activités créatives sur une période de 4 semaines, ont signalé des niveaux inférieurs de consommation d'alcool et de drogues illicites lors du suivi par rapport aux personnes qui n'ont pas reçu d'instruction.

Des résultats sur les effets de l'exercice en laboratoire sur des consommateurs addicts ont également été étudiés.

Par exemple, Taylor et al. (2007) ont examiné les effets de l'exercice ponctuel intensif sur le comportement tabagique et ont trouvé un effet positif de l'exercice dans chacune des 4 études qui comprenaient une comparaison entre l'exercice et une condition passive. Deux récentes études pilotes ont révélé des effets positifs de l'entraînement physique (2 semaines à 6 mois) pour réduire la consommation actuelle de drogues illicites chez des consommateurs addicts. Plus précisément, Roessler et al. (2010) ont montré que sur 38 personnes dépendantes de drogues illicites qui se sont inscrites à l'essai d'exercice, 20 ont terminé le programme et 15 des 20 ont au moins réduit leur consommation de produits.

L'autre étude a examiné les effets de l'entraînement physique chez des personnes dépendantes au cannabis et a montré une réduction de 50% de la consommation de cannabis qui a persisté tout au long de la période d'exercice de l'étude. Bien que les résultats indiquent l'efficacité de l'exercice pour réduire la consommation de produits chez les personnes dépendantes, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer son effet chez les consommateurs à problèmes qui ne sont pas encore passés à l'addiction.

Effets de l'exercice pendant le sevrage des produits

4.1 Sevrage: résultats d'études humaines

Pendant le sevrage, les usagers signalent des symptômes, comprenant l'anhédonie, des affects négatifs, le besoin impérieux (craving) et la recherche du soulagement de ces symptômes est considéré comme un facteur majeur qui motive la consommation de drogues (l'échec du sevrage). L'exercice a été proposé comme traitement pouvant soulager de manière aiguë les symptômes de sevrage et réduire la probabilité de rechute.

Un nombre croissant d'études en laboratoire a montré les bienfaits des périodes d'activité physique aiguë sur les symptômes de sevrage chez les fumeurs.

Par exemple, Taylor et coll. (2007) ont passé en revue les effets des périodes d'activité physique aiguë sur le besoin de fumer, les symptômes de sevrage et les affects négatifs et a constaté qu'il y avait des effets positifs dans chacune des 12 études comparant l'exercice à une condition passive. Roberts et coll. (2012b) a récemment effectué une mise à jour de revue systématique et une méta-analyse des études publiées sur ce sujet de 2006 à 2011. Ils ont identifié 15 nouvelles études, et parmi celles-ci, 12 ont trouvé un effet de l'exercice sur le besoin de fumer. Des résultats similaires ont également été observés pour les effets de l'exercice léger à modéré sur les mesures des symptômes de sevrage et des affects négatifs, mais un exercice vigoureux a généralement au contraire entraîné une augmentation de ces mesures. On en sait très peu concernant l'efficacité de l'exercice pendant le sevrage d'autres produits d'abus, bien que les résultats montrent qu'il diminue les mesures du stress, de l'anxiété et de la dépression, soutenant une efficacité potentielle.

Effets de l'exercice sur la rechute.

5.1 Rechute dans l'usage de drogues: résultats d'études humaines

L'exercice a été proposé comme traitement de l'addiction pouvant réduire le besoin de consommer et le risque de rechute.

Bien que peu d'études cliniques aient examiné l'efficacité de l'exercice pour prévenir les rechutes, les quelques études menées font généralement état d'une réduction du craving et de meilleurs résultats du traitement (voir le tableau 4).

Par exemple, de brefs épisodes d'exercice réduisent le désir de fumer et le besoin de nicotine pendant le sevrage aigu ainsi que l'envie de boire chez des patients désintoxiqués de l'alcool. Des périodes plus longues d'exercice entraînent une réduction des niveaux de fringale chez les personnes dépendantes du cannabis, avec des données suggérant que même des niveaux modestes protègent contre la sur-consommation et la rechute.

L'exercice améliore également les résultats chez les personnes dépendantes de l'alcool ou aux des drogues illicites lorsqu'elles sont utilisées comme compléments d'autres interventions.

Alors que des résultats similaires ont été suggérés dans les thérapies dites de Contingency Management (centrés sur la motivation et des récompenses), mais comme les activités liées à l'exercice n'étaient pas dissociées de l'exercice réel, les conclusions dans ces conditions ne sont pas encore claires.

Bien que les études susmentionnées aient été menées chez des adultes, des exercices complétés par un programme de sevrage tabagique induisent des taux d'abandon de la nicotine plus élevés chez des jeunes du secondaire, en particulier chez des garçons, suggérant une extension de la protection à des populations plus jeunes.

À l'inverse, une revue d'essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de l'exercice seul ou en complément au traitement traditionnel de sevrage tabagique, a trouvé un effet principalement nul de l'exercice sur le sevrage tabagique à long terme avec un seul des 15 essais montrant un bénéfice à 1 an de suivi.

Cependant, comme l'a noté l'auteur, ainsi que dans une récente revue de littérature (Zschucke et al., 2012), la plupart des études disponibles portaient sur des effectifs faibles et étaient mal contrôlées, et donc des travaux supplémentaires sont nécessaires avant que des conclusions puissent être faites concernant les effets bénéfiques à long terme de l'exercice pendant la rechute.

Il est aussi possible que les effets aigus de l'exercice soient de trop courte durée pour se traduire à long terme par une réduction du craving et des rechutes, en particulier lorsque l'exercice n'est pas suffisamment intense et l'observance sporadique pendant l'essai. Néanmoins, ces études suggèrent une efficacité de l'exercice comme traitement unique ou d'appoint dans la dépendance à la nicotine, à l'alcool ou aux drogues illicites, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour déterminer les conditions qui produisent un effet bénéfique à long terme.

Rechute dans l'usage de drogues: base neurobiologique de l'efficacité de l'exercice

L'exercice peut moduler les neuroadaptations des systèmes dopaminergiques et glutamatergiques qui sont impliqués dans la rechute.

Des preuves provenant d'études principalement avec la cocaïne montrent qu'une exposition chronique produit des neuroadaptations dans le système dopaminergique, comme une régulation à la hausse des récepteurs D1 et une régulation à la baisse des récepteurs D2, avec des preuves suggérant que la signalisation de la dopamine dans le circuit de la récompense peut devenir et rester sensibilisée pendant de longues périodes d'abstinence.

Ainsi, il est également possible que l'exercice commençant plus tard pendant l'abstinence puisse conduire à de nouvelles augmentations de la signalisation dopaminergique et augmenter plutôt que diminuer la recherche de produits. Une régulation à la hausse de la signalisation glutamatergique dans la voie de la récompense se développe également à la suite d'une exposition répétée au produit et à l'abstinence, ce qui peut affecter de façon critique la recherche de drogues abusives.

Comme mentionné précédemment, la course imposée sur un tapis roulant diminue le glutamate dans le striatum (Guezennec et al., 1998) et peut donc protéger contre cette vulnérabilité accrue en bloquant la signalisation glutamatergique augmentée après une abstinence prolongée.

En outre, comme pour l'usage excessif de drogues, le développement d'un phénotype de vulnérabilité à la dépendance et à la rechute peut nécessiter l'activation des deux signalisations, dopaminergique et glutamatergique.

Les neuroadaptations qui diminuent initialement la recherche de produits pendant le sevrage précoce se dissipent en cas d'abstinence prolongée et sont associées à des augmentations en fonction du temps, ou «Incubation», de la recherche de produits.

La présentation d'indices évoquant les produits augmente la signalisation de la kinase régulée extracellulaire (ERK) dans le cortex pré-frontal, ce qui nécessite une activation simultanée de la signalisation des récepteurs de la dopamine et du glutamate (NMDA), après 30 jours, mais pas après un seul jour, de sevrage.

Lynch et coll. (2010) ont montré que l'exercice (wheel running= roue à souris) commencée au début de l'abstinence empêche non seulement une augmentation de la recherche de cocaïne en réponse à des indices évocateurs du produit, mais empêche également une augmentation de la signalisation ERK dans le PFC (Cortex Pré-Frontal).

Ainsi, l'exercice peut supprimer le maintien du comportement de recherche de produits et réduire la vulnérabilité à la rechute par des interactions avec la signalisation dopaminergique et glutamatergique en atténuant l'augmentation progressive dans le temps de l'activité ERK.

Ces résultats suggèrent également que le moment de la disponibilité de l'exercice est également critique. **Plus précisément, l'exercice qui commence après une période prolongée d'abstinence, par opposition à celle qui commence précocement, peut produire un schéma différent de changements et entraîner une réponse non efficace voire préjudiciable.** (je mets en gras)

L'exercice affecte également les mécanismes épigénétiques, et ces effets peuvent donner une protection de longue durée contre la rechute. Comme indiqué précédemment, A la fois l'exercice (roue à souris) et l'abus de produits modifient la chromatine contenant le gène BDNF (facteur neurotrophique issu du cerveau). Le BDNF est l'un des rares marqueurs qui s'associe positivement à l'incubation de la recherche de drogue pendant l'abstinence, et bien que la plupart des preuves à cet égard se soient concentrées sur des modèles animaux de rechute de cocaïne, des résultats similaires ont également été observés chez l'homme et pour d'autres produits dont l'alcool et la méthamphétamine.

Les résultats de ces études montrent que lors de l'abstinence précoce, lorsque les niveaux de recherche de drogue sont faibles, les marqueurs du BDNF, y compris l'activité de ses voies intracellulaires (par exemple ERK), sont diminués dans plusieurs régions du cerveau, y compris le PFC et le NAc (Nucleus Accumbens).

À mesure que le temps d'abstinence augmente, les niveaux de protéine BDNF et d'ERK phosphorylée augmentent progressivement et sont censés sensibiliser les synapses excitatrices dans ces régions, ce qui contribue à l'effet d'incubation.

Plusieurs études ont également montré que la perfusion de BDNF dans le VTA (Ventral tegmental Area), le NAc ou le PFC affecte profondément la recherche de produits. Par exemple, l'infusion de BDNF dans le PFC immédiatement après l'auto-administration de cocaïne, mais pas après une période d'abstinence, atténue la recherche de cocaïne induite par la suite et normalise ERK et la signalisation glutamatergique dans le PFC et le NAc. L'exercice volontaire (roue à souris) élève directement l'expression du gène BDNF grâce à une acétylation de l'histone 3 et une réduction de la méthylation de l'ADN dans la région IV du promoteur BDNF. Il est donc possible que l'exercice, s'il est disponible au début du sevrage, puisse compenser la diminution initiale de l'expression du BDNF, empêchant ainsi l'augmentation subséquente de l'expression du BDNF qui se produit après un sevrage prolongé.

Ainsi, l'exercice peut conduire à des modifications de la chromatine qui réduisent la recherche de produits.

En soutien de cette idée, des données récentes montrent que l'exercice (roue) au début de la séance d'abstinence précoce atténue proportionnellement à sa durée le comportement de recherche de cocaïne et l'expression du promoteur ARNm IV du BDNF dans le PFC.

En collaboration, D'Sa et ses collègues (2011) ont rapporté que des taux sériques élevés de BDNF prédisaient un temps plus court avant la rechute et une augmentation de la consommation totale de cocaïne au cours du sevrage chez des ex-usagers de cocaïne.

Prises ensemble, ces données suggèrent que les bénéfices potentiels de l'exercice pendant la rechute, en particulier des psychostimulants, peuvent être médiés par le remodelage de la chromatine et éventuellement conduire à une plus grande efficacité du traitement. Ces effets peuvent varier selon le moment de la disponibilité de l'exercice, selon le produit et selon le type d'exercice (p. ex., niveau d'intensité, imposé ou volontaire)

6. Résumé et intégration: une hypothèse neurobiologique sur l'efficacité de l'exercice en fonction de l'étape du processus d'addiction.

Les données examinées à partir des études sur l'homme et l'animal soutiennent l'utilité potentielle de l'exercice à chaque étape du processus de dépendance.

Cependant, il y avait aussi des preuves suggérant que son efficacité peut varier selon les individus (c.-à-d. selon l'âge et le sexe), les classes de drogues (c.-à-d. l'alcool versus nicotine et cocaïne), le stade du processus de dépendance, et peut dépendre des conditions de l'exercice.

Par exemple, bien que les preuves disponibles soutiennent une réponse efficace dans des conditions d'exercice soit volontaires soit imposées lors de l'initiation à l'usage de drogues, l'exercice doit être volontaire pour produire une réponse efficace pendant la transition vers dépendance et pour prévenir la rechute, avec des preuves suggérant que l'exercice imposé à haute intensité peut produire une réponse préjudiciable au cours de toutes ces étapes.

Sur la base de ces effets différentiels, nous proposons que les effets de l'exercice dépendent de la neurobiologie sous-jacente, qui varie avec le stade du processus de dépendance.

Cette idée est basée sur un modèle séquentiel pour le développement de la dépendance / addiction. Plus précisément, nous proposons que lors de l'initiation à l'usage de drogues, la capacité de l'exercice à faciliter la transmission dopaminergique peut diminuer l'usage de drogues en jouant comme un renforçateur alternatif. Il produit également des adaptations persistantes dans la signalisation dopaminergique, ainsi que des changements spécifiques dans la structure de la chromatine, et ces effets peuvent modifier la vulnérabilité à la consommation ultérieure de drogues.

Lorsque des niveaux modérés d'exercice peuvent être protecteurs, des niveaux élevés et intenses peuvent imiter les effets de l'abus de drogues et accroître la vulnérabilité. (je mets en gras)

De plus, grâce aux interactions avec la dopamine, l'exercice peut empêcher le développement de la dépendance en normalisant les changements du système dopaminergique qui se produisent avec une exposition répétée et pendant le sevrage du produit.

L'exercice peut également normaliser les systèmes glutamatergique et dopaminergiques du système de la récompense dérégulés au cours de l'abstinence prolongée et ainsi réduire la vulnérabilité aux rechutes.

L'exercice peut également bloquer les changements de chromatine induits par les produits via la régulation épigénétique du BDNF.

Bien que non directement étudié, sur la base des données neurobiologiques, il est possible que le moment de la disponibilité de l'exercice soit critique pour déterminer une réponse efficace au cours de ces dernières étapes.

Plus précisément, quand l'exercice est pratiqué pendant l'abstinence précoce, l'exercice devrait normaliser les changements et réduire la vulnérabilité ultérieure, mais lors de l'abstinence ultérieure, cela pourrait potentiellement imiter / augmenter les effets de l'exposition aux produits et accroître la vulnérabilité.

Chacun de ces effets proposés de l'exercice dépendront probablement du moment et de l'intensité de l'exercice et seront différents selon les classes de produits et les individus.

Nous soulignons que les exercices à court ou à long terme entraînent des changements dans de nombreux systèmes de neurotransmetteurs, et que les changements au sein de ces systèmes peuvent modifier les effets décrits dans le modèle actuel.

Par exemple, la course, imposée comme volontaire, altère les concentrations de noradrénaline, de sérotonine, de GABA et d'endocannabinoïdes qui jouent tous des rôles importants dans l'initiation et le développement de la dépendance.

Pour prendre une illustration, par exemple, le fonctionnement imposé ou volontaire augmente de manière fiable les concentrations de peptides opioïdes, y compris les ligands des récepteurs mu et

delta, bêta-endorphine, leu-enképhaline et mét-enképhaline ainsi que le ligand du récepteur kappa, la dynorphine.

Les états affectifs positifs produits par la marche volontaire sont bloqués par l'antagoniste des opioïdes, la naloxone, indiquant que ces effets sont médiés par les récepteurs opioïdes.

La course pratiquée fréquemment entraîne des changements dans la disponibilité des récepteurs opioïdes et diminue la sensibilité aux agonistes des récepteurs opioïdes.

Ces changements au sein du système des récepteurs opioïdes peuvent également jouer un rôle dans les effets protecteurs de l'exercice sur les mesures de recherche de drogue pendant toutes les étapes de transition vers le processus de dépendance. Par exemple, l'acquisition de l'auto-administration des produits est fortement dépendante de la dose, des doses plus élevées engendrant des taux d'acquisition plus élevés. En diminuant la sensibilité aux opioïdes administrés de manière exogène, l'exercice abaisse fonctionnellement la dose de ces produits, diminuant ainsi la probabilité du développement de comportements d'auto-administration.

Le système opioïde endogène joue également un rôle modulateur important dans les effets de renforcement de la cocaïne et de l'alcool. Notamment, le système des récepteurs opioïdes kappa est fortement impliqué dans l'augmentation de la consommation de cocaïne quand les conditions d'accès au produit sont facilitées, et l'exercice peut servir à normaliser ce système pendant les périodes de consommation excessive.

L'exercice (roues) diminue également les manifestations comportementales liées au sevrage de la morphine, vraisemblablement par la libération de peptides opioïdes endogènes.

Enfin, les niveaux de bêta-endorphine restent élevés jusqu'à 48 heures après un seul épisode d'exercice (roue) chez des sujets bien entraînés. Il est donc possible que les peptides opioïdes endogènes libérés par l'exercice puissent jouer le rôle de "substitution" pour prévenir les rechutes, de la même manière que la méthadone et autres thérapies de substitution dans les programmes de traitement pharmacologique.

Tous ces effets serviraient à modifier ceux décrits dans le modèle actuel.

7. Conclusions et orientations futures

Bien que peu d'études aient examiné directement l'efficacité de l'exercice en tant que prévention ou stratégie d'intervention contre l'addiction, le concept selon lequel il peut être efficace n'est pas nouveau.

En fait, comme examinées ci-dessus, les études épidémiologiques rapportent depuis longtemps des associations négatives entre les niveaux d'activité physique et la consommation de produits.

Il existe également de nombreux rapports anecdotiques suggérant que les personnes en convalescence de leur dépendance se tournent vers l'exercice pour remplacer la consommation de drogues ou pour aider à maintenir l'abstinence.

Les études prospectives, et idéalement, les essais cliniques randomisés, sont finalement nécessaires pour déterminer si l'exercice diminue la probabilité de développer une dépendance, et augmente la probabilité de réussir à se sevrer une fois que la dépendance s'est développée.

En attendant, des recherches précliniques seront nécessaires pour déterminer la cause des effets de l'exercice sur la vulnérabilité à la dépendance, et pour identifier les paramètres importants qui influencent cette relation.

Par exemple, les différences individuelles de préférence pour l'exercice peuvent déterminer la probabilité de s'engager dans l'activité physique et d'en tirer des effets bénéfiques.

Les niveaux d'exercice sont très variables chez l'homme et peuvent produire des états affectifs positifs chez certains individus, mais des états affectifs négatifs chez d'autres, selon l'intensité et le contexte de l'exercice.

Une réponse efficace peut dépendre de sa capacité à engager des processus épigénétiques qui induisent des effets subjectifs positifs, vraisemblablement par le biais d'interactions avec la dopamine, ainsi que par la suppression du besoin impérieux (craving), vraisemblablement grâce aux interactions avec le glutamate.

Des travaux futurs sont nécessaires pour déterminer les conditions qui produisent les effets les plus bénéfiques, d'autant plus que l'exercice peut sensibiliser le circuit de la récompense et éventuellement augmenter la vulnérabilité de l'individu à l'addiction sous certaines conditions. **L'exercice lui-même peut également devenir addictif pour certaines personnes, ce qui n'est pas surprenant étant donné qu'il active plusieurs des mêmes circuits que les drogues d'abus.** (je mets en gras)

Une telle constatation souligne l'importance de développer une compréhension complète des paramètres de l'exercice qui produisent une réponse bénéfique.

Des études futures sont également nécessaires pour caractériser les mécanismes neurobiologiques par lesquels l'exercice, seul ou en combinaison avec d'autres traitements, exerce son efficacité en fonction du stade du processus de dépendance.

Par exemple, les effets bénéfiques de l'exercice peuvent être augmentés pendant le sevrage s'ils sont combinés à une faible dose d'un agoniste de la dopamine (c.-à-d. pour réduire la probabilité d'effets secondaires indésirables), et après une abstinence prolongée en association avec un antagoniste des récepteurs du glutamate (c.-à-d. bloquer davantage la signalisation glutamatergique qui est intensifiée à ce moment).

Un tel modèle de réponse neurobiologique-comportementale ou «empreinte digitale» nous permettrait d'identifier les conditions qui produisent la réponse la plus efficace, ainsi que de nous permettre de comprendre lesquelles de ses propriétés peuvent être exploitées pour développer des traitements encore plus efficaces.