

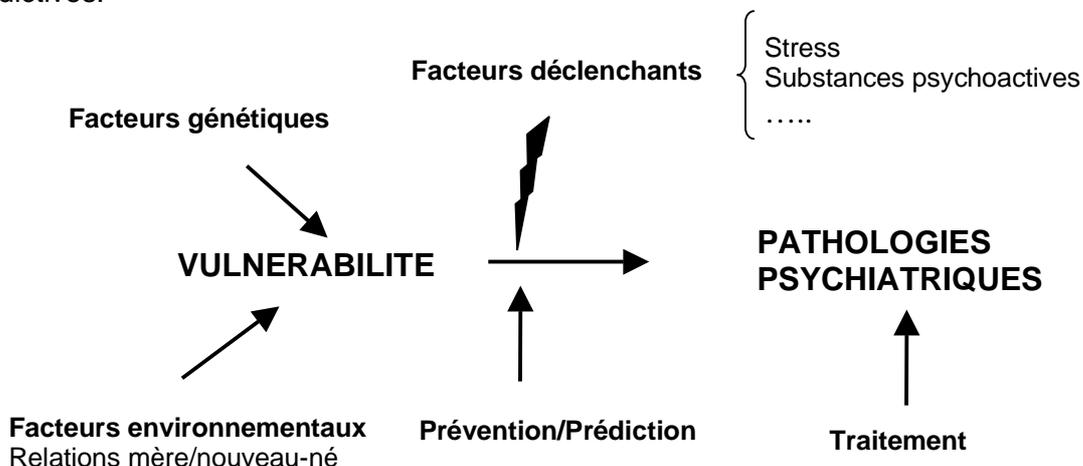
Paris, le 03 mai 2005

Information presse

Un lien maternel perturbé accroît la dépendance aux opiacés

Chez l'homme, comme chez l'animal, les liens qui unissent la mère à son nouveau-né revêtent une importance fondamentale dans le développement harmonieux de la progéniture. C'est pourquoi depuis les années 60 les neurobiologistes étudient les conséquences des perturbations de l'environnement néonatal sur des modèles murins. Une étude de l'unité Inserm 513 « Neurobiologie et psychiatrie » dirigée par Bruno Giros vient de montrer qu'une séparation du nouveau-né avec sa mère modifiait son fonctionnement cérébral à long terme et augmentait fortement son risque de dépendance aux opiacés de type héroïne ou morphine. Ces travaux publiés dans *The Journal of Neuroscience* du 04 mai renforcent l'hypothèse selon laquelle une perturbation du lien maternel entraîne également chez l'homme un dysfonctionnement cérébral durable et une vulnérabilité à certaines drogues.

Chez l'homme, l'exposition postnatale à un environnement stressant, tel qu'un manque de soins, peut favoriser l'émergence de troubles du comportement à l'âge adulte. On sait notamment que des perturbations relationnelles importantes entre la mère et le nouveau-né (longue séparation dès les premiers jours de la vie, manque de soins, affect négatif de la mère...) augmentent le risque de survenue de maladies graves telles que psychoses, troubles comportementaux ou anxieux, syndromes dépressifs ou encore conduites addictives.



Ce postulat selon lequel la relation maternelle revêt dans toutes les espèces une importance fondamentale dans le bon développement de la progéniture a permis d'établir dans les années 60 des modèles animaux et notamment murins de séparation mère/nouveau-né. La séparation survenant à un stade crucial du développement neuronal, ce stress précoce et ce manque de soins sont donc susceptibles d'engendrer un dysfonctionnement cérébral durable. Ces modèles permettent de mieux comprendre, chez l'homme, les conséquences neurobiologiques et comportementales des conditions postnatales.

Système opioïdérique et plaisir

Ce modèle de séparation a permis notamment de montrer que toutes les réactions du système hypothalamo-hypophysio-surrénalien (impliqué dans la réponse au stress et à l'anxiété) étaient rendues anormales par la séparation maternelle. Jusqu'à ce jour il existait toutefois très peu d'études sur le système opioïdérique, impliqué dans les sensations de plaisir et de récompense. Ce système s'active, par exemple, lors de l'ingestion de sucre - ou de manière très forte par une prise de morphine ou d'héroïne- en induisant une production d'opiacés endogènes. Il intervient également dans l'allaitement : quand le rat nouveau-né tète sa mère, il stimule les fonctions opioïdériques qui vont favoriser les relations entre la tétée, la mère et le nouveau-né en associant la tétée à une récompense.

L'équipe Inserm a donc étudié les conséquences de cette absence maternelle sur le comportement des rats vis à vis des opiacés et au niveau cérébral sur la libération et la synthèse d'opioïdes.

Des comportements différents face aux opiacés

En 2003, l'équipe Inserm avait mené des expériences préliminaires portant sur l'auto-administration d'héroïne. Les rats disposaient d'une pédale leur délivrant par voie intraveineuse une dose d'héroïne lorsqu'ils l'actionnaient. Ces travaux ont montré que les animaux séparés plus de 3 heures par jour de leur mère devenaient, à faible dose, « addictifs » à l'héroïne tandis que leurs congénères non séparés ne l'étaient pas.

Les travaux publiés dans *The Journal of Neuroscience* ont consisté dans un premier temps à étudier les effets de récompense de la morphine dans un test de préférence de place : les rats sont conditionnés pour associer un lieu précis avec une injection de morphine. C'est-à-dire qu'ils retournent et passent du temps dans l'endroit où ils ont obtenu du plaisir. Les rongeurs séparés ont montré ce conditionnement à des doses très faibles, inactives chez les rats non séparés.

Lors de la deuxième expérience l'animal avait le choix entre deux biberons en permanence à disposition. L'un contenait de l'eau, l'autre de l'eau plus de la morphine. Sur 3 mois les chercheurs ont constaté que les rats séparés consommaient de plus en plus de morphine alors que les autres avaient une consommation stable. « *Pour cette deuxième expérience, nous avons montré que 67% des rats séparés devenaient dépendants à la morphine contre seulement 22% des rats non séparés* » explique Valérie Daugé, co-auteur de cette étude.

Ces résultats montrent que les rats séparés sont hypersensibles au plaisir procuré par la morphine et l'héroïne et développent rapidement une dépendance. Sur le plan neurobiologique, les chercheurs ont mis en évidence une hypoactivité du système opioïdérique qui produit des enképhalines, peptides liés au plaisir, les obligeant ainsi à une consommation plus forte.

Perspectives

Ces travaux suggèrent que des relations mère-enfant perturbées peuvent induire chez l'homme une modification durable du fonctionnement cérébral. Deux questions se posent maintenant à l'équipe : cette vulnérabilité s'applique-t-elle également à d'autres substances psychoactives telles que le cannabis et l'alcool ? Comment pallier les dysfonctionnements de

ce système enképhalinergique ? « Une première approche, pharmacologique, consiste à tester des molécules connues ou originales susceptibles de débloquent ce système. L'autre approche consiste à redonner du plaisir à l'animal en dehors de la drogue, grâce à un environnement enrichi par exemple » explique Valérie Dauge.

□ **Source**

“Maternal deprivation increases vulnerability to morphine dependence and disturbs the enkephalinergic system in adulthood.”

Vincent Vazquez(1), Jacqueline Penit-Soria(2), Claudette Durand(2), Marie Jo Besson(2), Bruno Giros(1)&Valérie Dauge(1)

(1) Laboratoire de Neurobiologie et Psychiatrie, Inserm U513, Université Paris XII

(2) Laboratoire de Neurochimie Anatomie IDN, CNRS, UMR 7624, Université Paris VI

The Journal of Neurosciences 25(18) 4 Mai 2005

□ **Contact chercheur**

Valérie Dauge
Laboratoire de neurobiologie et psychiatrie
Inserm U513
Université Paris XII, faculté de Médecine
8 rue du Général Sarrail
94010 Créteil Cedex
Tel. 01 49 81 36 58
dauge@im3.inserm.fr