

Information presse

Un nouveau mécanisme explicatif de la pharmacodépendance

Il était admis jusqu'alors que les phénomènes de dépendance et de rechute lors de la consommation de substances psychoactives impliquaient, au niveau cérébral, les neurones à dopamine – une molécule-signal appelée neurotransmetteur qui contrôle notamment le mouvement et la posture. Les chercheurs de l'Inserm montrent que ce rôle de la dopamine pourrait n'être en fait que secondaire.

Les résultats de Jean-Pol Tassin et de ses collaborateurs de l'Unité Inserm 114 « Neurobiologie pharmacologique », sont publiés dans les *PNAS*.

Les psychostimulants et les opiacés, deux types de substances dont l'abus peut entraîner une dépendance, provoquent une hyperactivité motrice qui est amplifiée au fur et à mesure des administrations, même espacées. Cet effet « cumulatif », appelé sensibilisation comportementale, peut persister dans le temps encore un an après la dernière exposition au produit et évoque les difficultés que rencontrent les toxicomanes pour maintenir une abstinence à long terme.

Jusqu'alors, les études menées sur ce processus de sensibilisation avaient majoritairement invoqué l'action, au niveau du cerveau, des neurones à dopamine, un neurotransmetteur qui contrôle notamment le mouvement et la posture. Aujourd'hui, les chercheurs de l'Inserm montrent, chez le rongeur, que les systèmes mis en jeu en premier lieu sont ceux impliquant deux autres neurotransmetteurs : la noradrénaline et la sérotonine*.

Jean-Pol Tassin et ses collaborateurs mettent en évidence que ces deux systèmes se régulent mutuellement lorsqu'ils sont activés, par exemple à l'occasion de stimulations sensorielles (vision, toucher, audition). Ce couplage entre les deux systèmes disparaît à la suite de quelques injections espacées (quatre suffisent) d'amphétamine, la substance psychoactive testée.

Ce découplage dure plusieurs mois après la dernière prise de drogue et explique que la sensibilisation comportementale se maintienne à long terme. La conséquence physiologique de ce découplage est une hyper-réactivité des neurones à sérotonine et à noradrénaline qui s'exprime particulièrement lors d'événements stressants ou inhabituels. Une des seules façons qu'aurait le toxicomane pour supporter cette hyper-réactivité serait de reprendre du produit.

Sur des souris, les chercheurs ont établi un lien entre l'injection d'amphétamine et la libération de noradrénaline dans le cortex cérébral même après 1 mois d'abstinence. Une forte corrélation est également observée entre les niveaux extracellulaires de noradrénaline et l'expression et le maintien au cours du temps d'une sensibilisation comportementale.

En outre, Jean-Pol Tassin et son équipe relèvent que l'hyper-réactivité des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques n'apparaît plus si les animaux reçoivent, avant les injections d'amphétamine, deux antagonistes bloquant chacun, soit un récepteur

* La **noradrénaline** est un neurotransmetteur important pour l'attention, les émotions, le sommeil, le rêve et l'apprentissage. La noradrénaline est aussi libérée comme une hormone dans le sang où elle contracte les vaisseaux sanguins et augmente la fréquence cardiaque. ; la sérotonine contribue à diverses fonctions comme la régulation de la température, le sommeil, l'humeur, l'appétit et la douleur.

sérotoninergique, soit un récepteur noradrénergique. D'où la suggestion des auteurs de l'étude qui proposent que ces deux voies s'auto-régulent chez les animaux « naïfs » (avant la prise de drogue), et sont dérégulées par l'administration d'amphétamine.

Le découplage de ces deux systèmes pourrait non seulement être impliqué dans les phénomènes d'addiction, mais également jouer un rôle dans les situations de stress chronique, parfois à l'origine de maladies mentales.

« La seule façon de supporter l'hyper-réactivité des systèmes noradrénergique et sérotoninergique lorsqu'elle s'est installée à la suite de prises d'amphétamine (mais c'est aussi valable pour la cocaïne, la morphine ou l'alcool) serait de reprendre du produit », explique Jean-Pol Tassin.

Les auteurs émettent par conséquent une nouvelle hypothèse de travail : les vulnérabilités individuelles face aux substances psychoactives pourraient être en relation avec l'aptitude de ces substances à déclencher et à maintenir ce découplage chez chaque consommateur.

➤ Pour en savoir plus

Source

“Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons”

Lucas Salomon, Christophe Lanteri, Jacques Glowinski, Jean-Pol Tassin

Unité Inserm 114, Collège de France, 11, Place Marcelin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France

PNAS, 24 avril 2006

Contact chercheur

Jean-Pol Tassin

Unité Inserm 114 « Neurobiologie pharmacologique »

Collège de France, Paris

Tél : 0144271231

Mel : jean-pol.tassin@college-de-france.fr