



www.cnrs.fr

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 3 AOÛT 2015

Attention, sous embargo jusqu'au 4 août 2015, 10h00 de Paris.

Le glutamate : un nouvel acteur dans la mécanique de l'addiction

Des chercheurs viennent d'identifier chez la souris, puis de confirmer chez l'homme, un nouvel acteur régulant l'addiction. Le glutamate, un neurotransmetteur¹, contribue à réguler la libération de dopamine dans le noyau accumbens, l'une des structures cérébrales du système de récompense. Plus précisément, c'est un subtil équilibre avec un autre neurotransmetteur – l'acétylcholine – qui évite l'emballement du système et l'entrée dans l'addiction. Cette découverte, qui augure de nouvelles perspectives thérapeutiques, a été réalisée par des neurobiologistes du laboratoire Neurosciences Paris-Seine (Institut de biologie Paris-Seine, CNRS/Inserm/UPMC) et de l'Institut universitaire en santé mentale Douglas (McGill University, Montréal, Canada), en association avec des spécialistes de génétique humaine à l'Institut Mondor de recherche biomédicale (Inserm/UPEC). Leurs travaux sont publiés le 4 août 2015 dans la revue *Molecular Psychiatry*.

Lors de la prise de drogues, la quantité de dopamine augmente dans les structures du cerveau formant le circuit de la récompense. L'intensité et la rapidité de la décharge de dopamine sont à la base du processus qui va conduire au développement de l'addiction. Les neurones cholinergiques du noyau accumbens, l'un des centres de la récompense, sont connus pour réguler cette libération de dopamine. Alors que la plupart des neurones ne libèrent qu'un seul neurotransmetteur, l'équipe franco-canadienne de Salah El Mestikawy a montré en 2002 que ces neurones utilisant l'acétylcholine sont aussi capables d'utiliser le glutamate. Ces neurones, qui sont en quelque sorte bilingues, sont capables à la fois d'activer (via l'acétylcholine) et d'inhiber (via le glutamate) la sécrétion de dopamine.

Dans cette nouvelle étude, réalisée en grande partie par Diana Yae Sakae au cours de sa thèse dirigée par Salah El Mestikawy, les chercheurs montrent que lorsqu'ils bloquent chez les souris un gène essentiel à cette communication par le glutamate (appelé *VGLUT3*), les animaux deviennent plus vulnérables à la cocaïne. Ils ressentent davantage les effets stimulants de la drogue, développent plus facilement une « addiction » et sont plus susceptibles de « rechuter » après une période d'abstinence. Le glutamate provenant de ces neurones à acétylcholine jouerait donc un rôle régulateur majeur pour limiter l'addiction à la cocaïne.

Les chercheurs ont alors voulu savoir si ce mécanisme était aussi à l'œuvre chez l'homme. Ils ont recherché, chez des patients polytoxicomanes, des mutations du gène qui avaient rendu les souris « accros ». A l'Institut Mondor de recherche biomédicale, l'équipe de Stéphane Jamain a observé qu'une mutation de ce gène est dix fois plus fréquente dans un groupe de patients toxicomanes sévères par



www.cnrs.fr

Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

rapport à un groupe d'individus sans symptômes psychiatriques. Cette mutation pourrait expliquer une plus grande vulnérabilité à l'addiction de ces patients². Ces observations semblent en tout cas confirmer le rôle du glutamate dans le mécanisme de l'addiction.

Ces travaux précisent donc les mécanismes neuronaux qui sous-tendent la recherche du plaisir : ils montrent que, contrairement à ce que pensaient les scientifiques jusqu'à présent, ce n'est pas l'acétylcholine seule qui régule la libération de dopamine, mais l'équilibre entre acétylcholine et glutamate. Ils identifient en même temps une cible insoupçonnée pour le traitement de la toxicomanie. En effet, alors que l'acétylcholine a de nombreuses autres fonctions dans le cerveau et au niveau musculaire, cette transmission par le glutamate est plus spécifique. La prochaine étape est d'identifier le récepteur impliqué, afin de pouvoir mettre au point des traitements pharmacologiques.

Ces travaux ont été financés notamment par la Fondation pour la recherche médicale (FRM) et l'Agence nationale pour la recherche (ANR).

¹ Pour communiquer entre eux, les neurones utilisent des substances chimiques appelées neurotransmetteurs. Parmi les neurotransmetteurs classiques, on peut citer la dopamine, la sérotonine, l'acétylcholine et le glutamate...

² Ceci dit, même au sein du groupe de patients polytoxicomanes, cette mutation n'est présente que dans 5 % des cas, signe du caractère plurifactoriel de l'addiction et plus généralement de la complexité des maladies psychiatriques.

Bibliographie

The absence of VGLUT3 predisposes to cocaine abuse by increasing dopamine and glutamate signaling in the nucleus accumbens, Diana Yae Sakae, Fabio Marti, Salvatore Lecca, Florence Vorspan, Elena Martín-García, Lydie Jacqueline Morel, Annabelle Henrion, Javier Gutiérrez-Cuesta, Antoine Besnard, Nicolas Heck, Etienne Herzog, Susanne Bolte, Vania F. Prado, Marco A.M. Prado, Frank Bellivier, Chin B. Eap, Séverine Crettol, Peter Vanhoutte, Jocelyne Caboche, Alain Gratton, Luc Moquin, Bruno Giros, Rafael Maldonado, Stéphanie Daumas, Manuel Mameli, Stéphane Jamain, Salah El Mestikawy. *Molecular Psychiatry*, 4 août 2015.

DOI 10.1038/MP.2015.104. <http://dx.doi.org/10.1038/MP.2015.104>

Contacts

Chercheur CNRS | Salah El Mestikawy | T 01 44 27 61 23 / 06 84 97 29 10 | salah.el_mestikawy@upmc.fr

Presse CNRS | Véronique Etienne | T 01 44 96 51 37 | veronique.etienne@cnrs-dir.fr