

Neurobiologie des addictions

Mécanismes généraux

Florence Noble, PhD

CNRS ERL3649, INSERM UMR1124
Université Paris Descartes

Pharmacologie et Thérapies des Addictions

Comment définir l'addiction ?

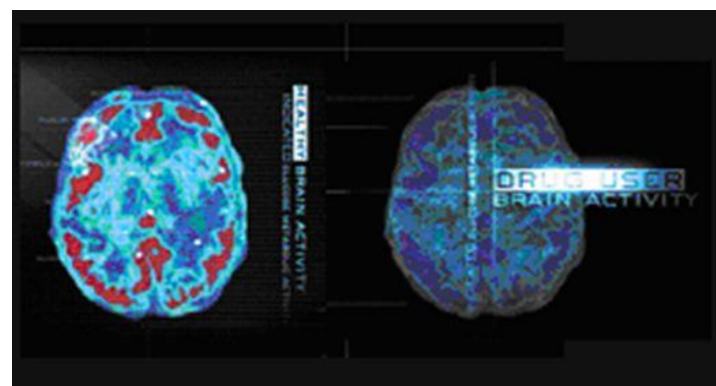
Maladie chronique et récidivante

Quelques caractéristiques:

- Comportement compulsif
- Consommation malgré les conséquences négatives
- “Craving” en absence du produit
- Très fort taux de rechute

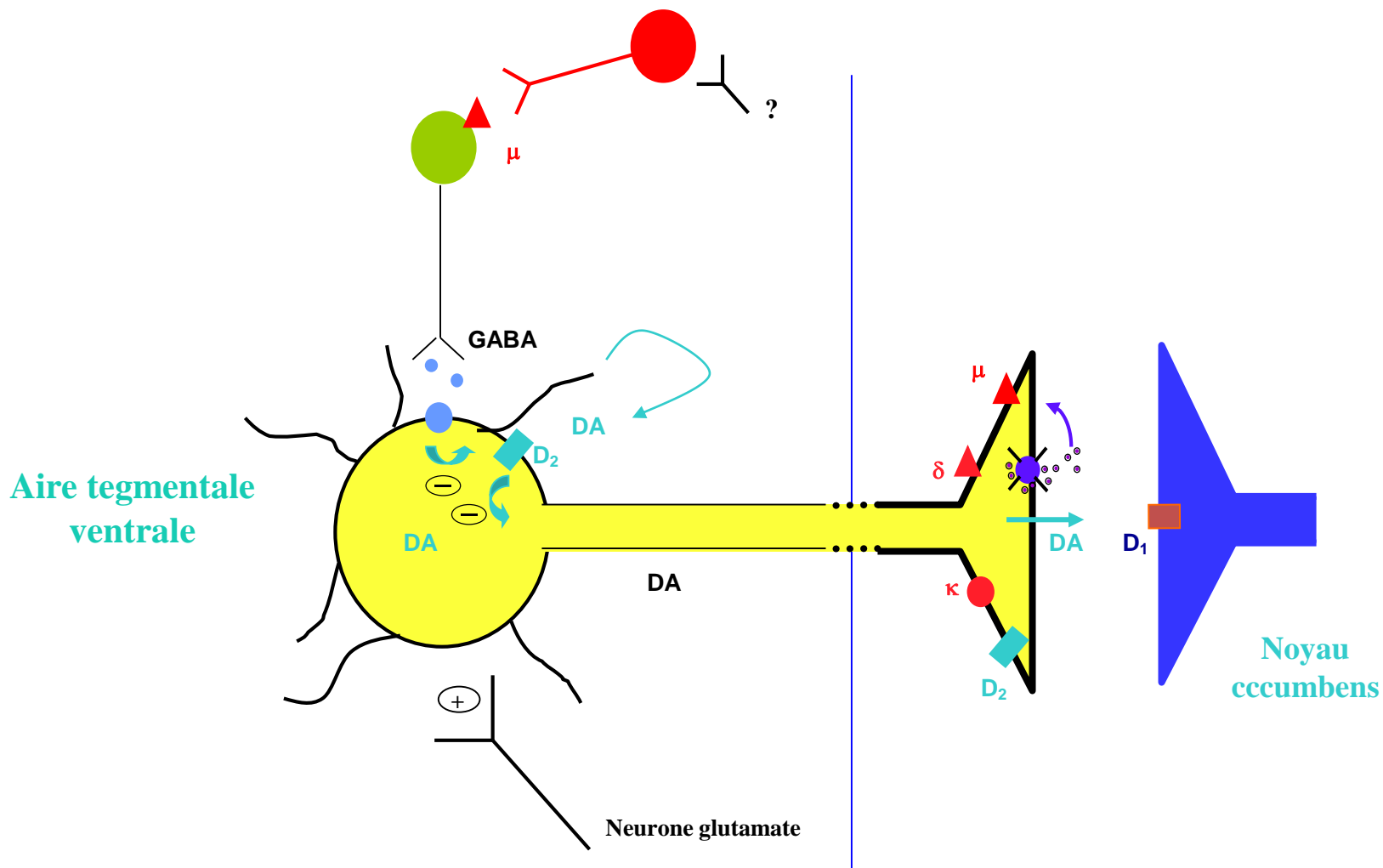
Les personnes dépendantes:

- Tolérantes
- Physiquement dépendantes
- Psychologiquement dépendantes

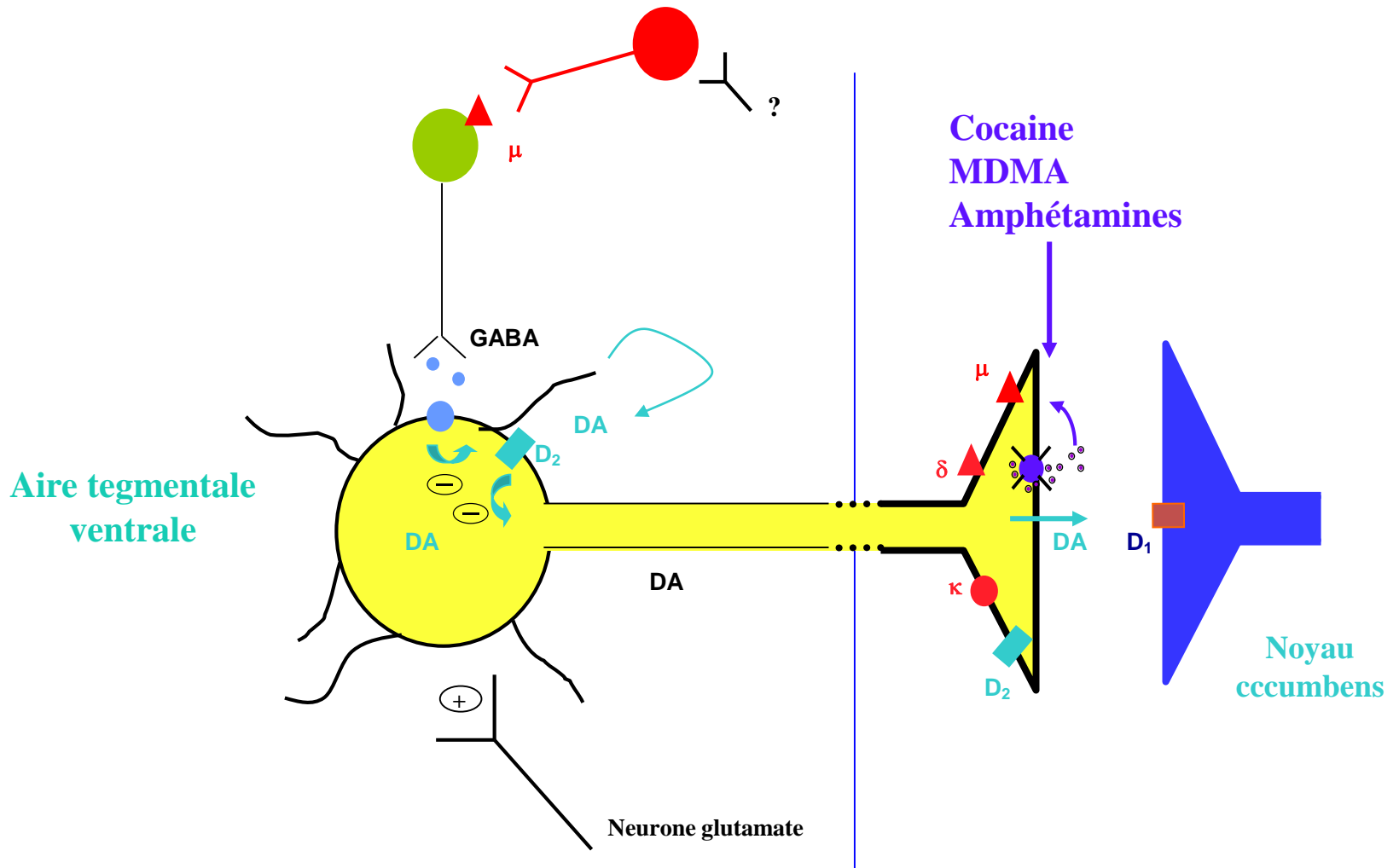


Changements dans la structure
et les fonctions du cerveau

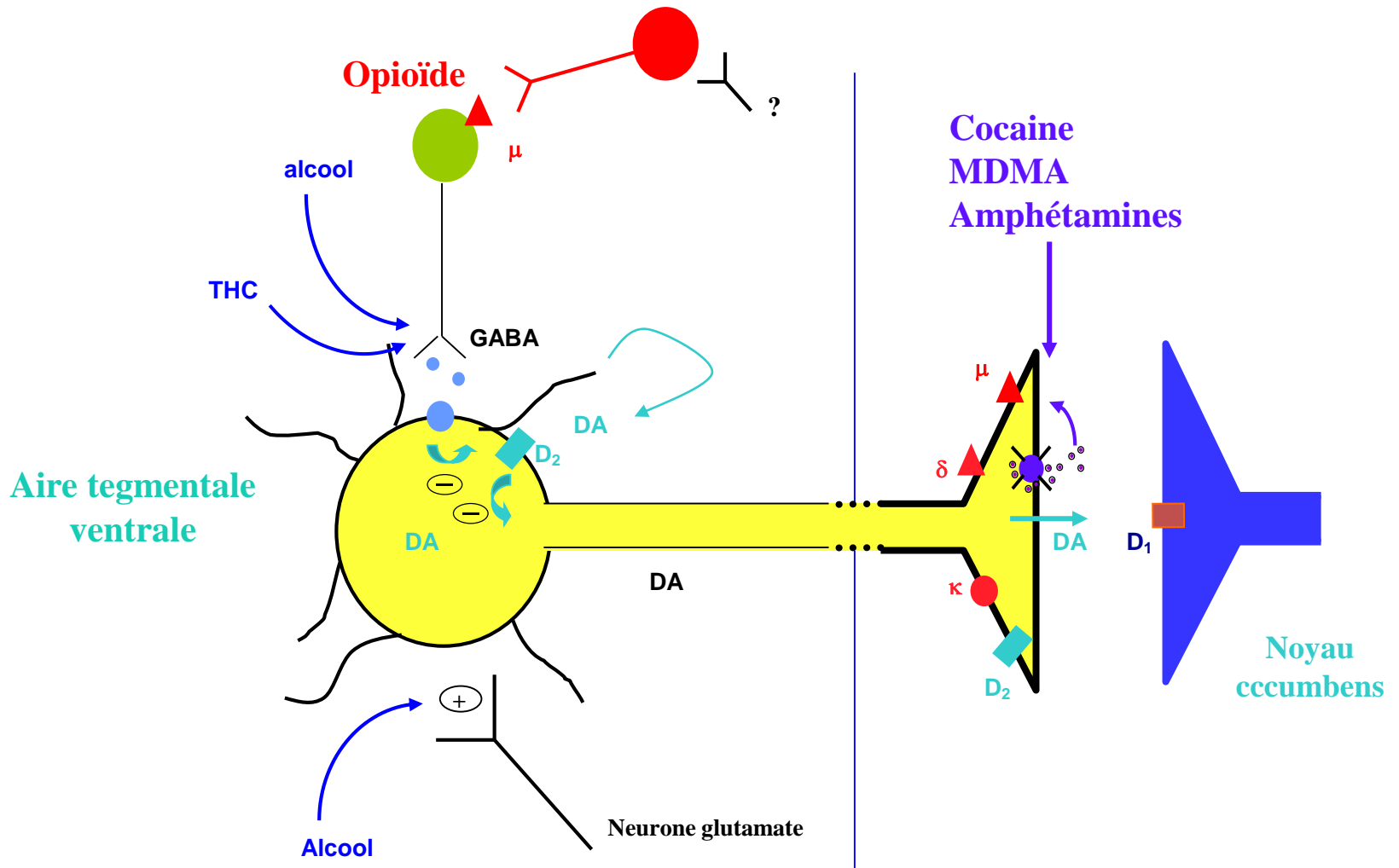
Activation du système de récompense par les drogues



Activation du système de récompense par les drogues



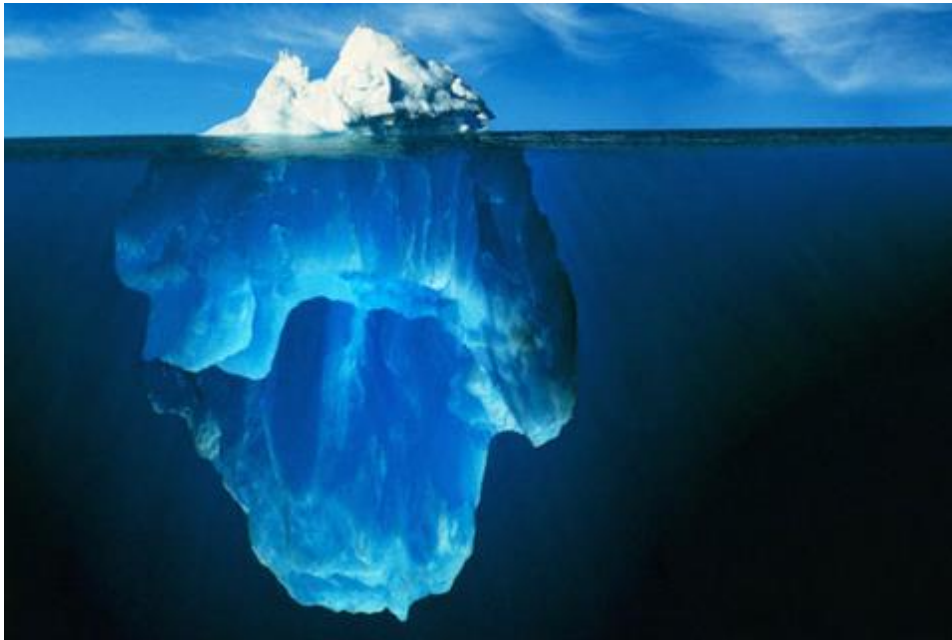
Activation du système de récompense par les drogues



Circuit mésocorticolimbique + Dopamine



Rôle clé dans les mécanismes de dépendance



Substance psychoactive	Élévation de la dopamine (DA)
D-amphétamine	700 %
Cocaïne	200 à 500 %
Alcool	20 à 50 %
Héroïne	15 à 20 %

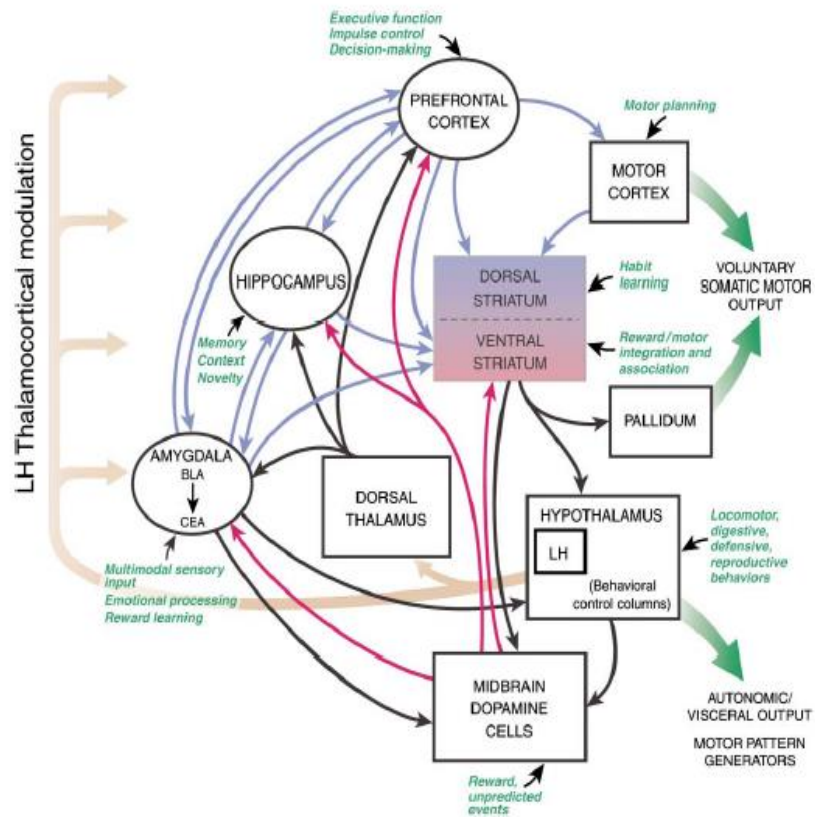
Neurotransmetteurs et circuits impliqués dans les addictions

Noyau accumbens
Aire tegmentale ventrale
Cortex préfrontal
Striatum
Insula
Hippocampe
Amygdale

...

Sérotonine
GABA
Glutamate
CRF
Peptides opioïdes
Endocannabinoïdes
Orexine

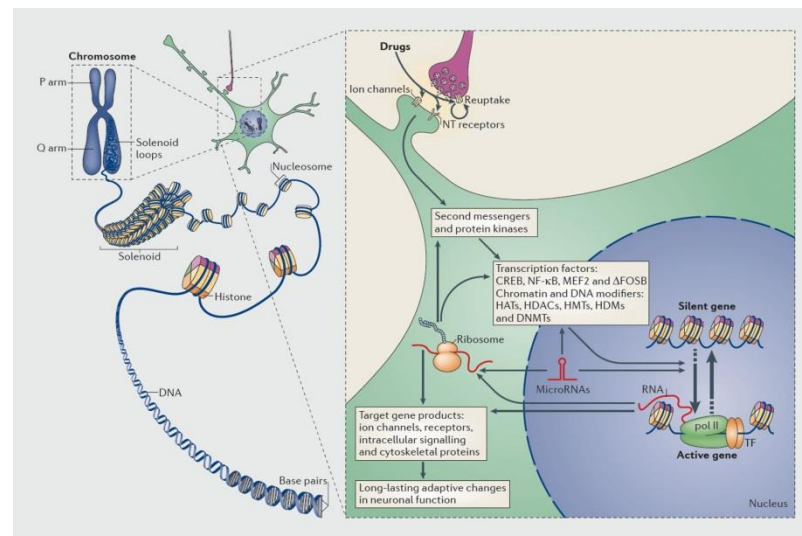
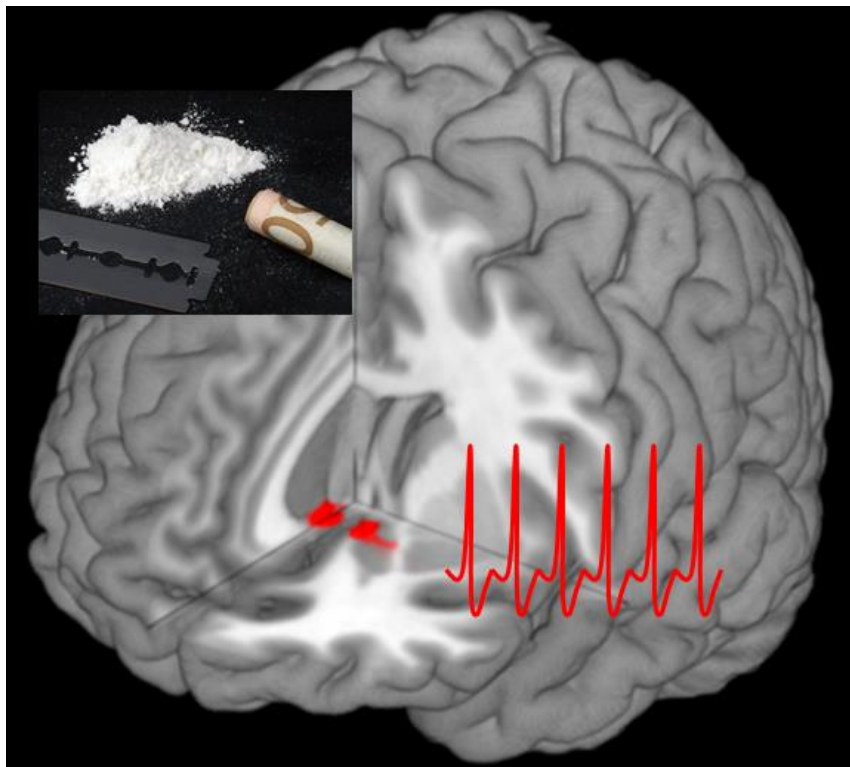
...



Kelly A.E., 2004

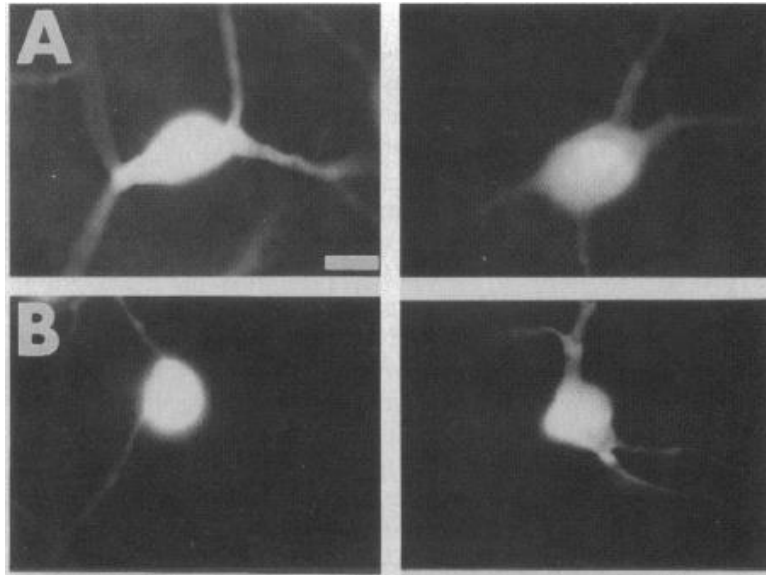
Neuroplasticités/ Neuroadaptations :

- Structural
- Moléculaire
- Cellulaire
- Génomiques



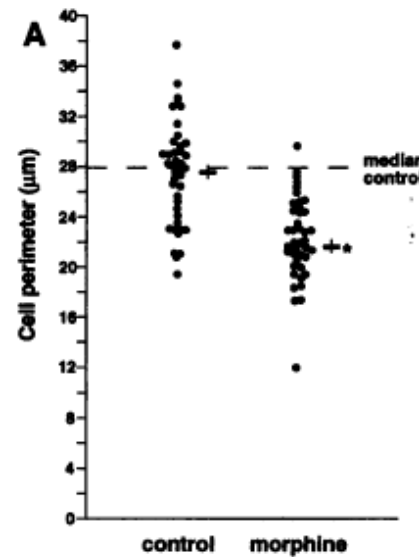
Modifications morphologiques visibles des neurones dopaminergiques dans l'ATV suite à l'administration chronique de morphine chez le rat

Contrôle

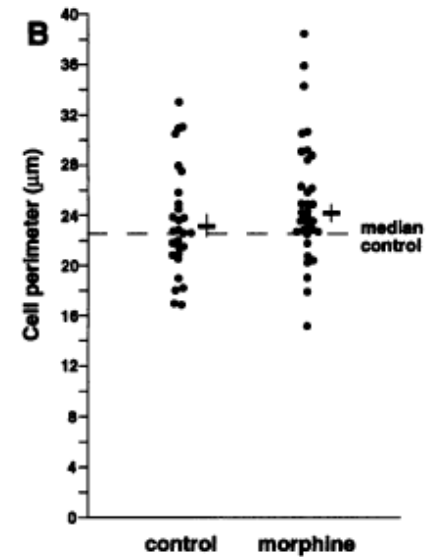


Morphine

Sklair-Tavron et al. (1996) PNAS



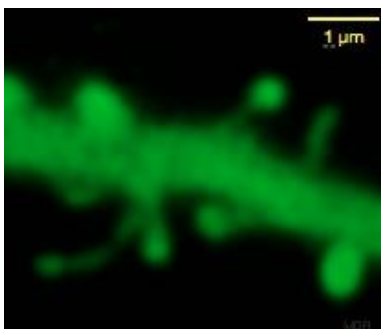
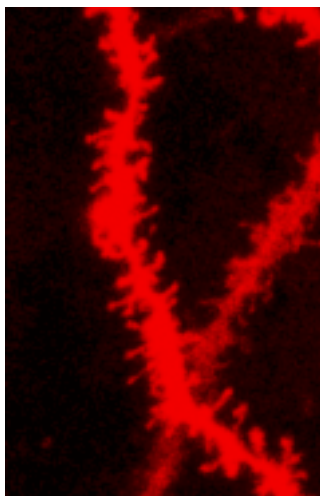
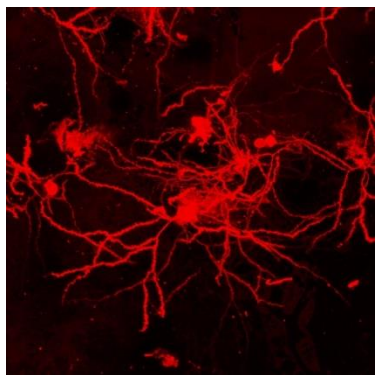
Neurones DA



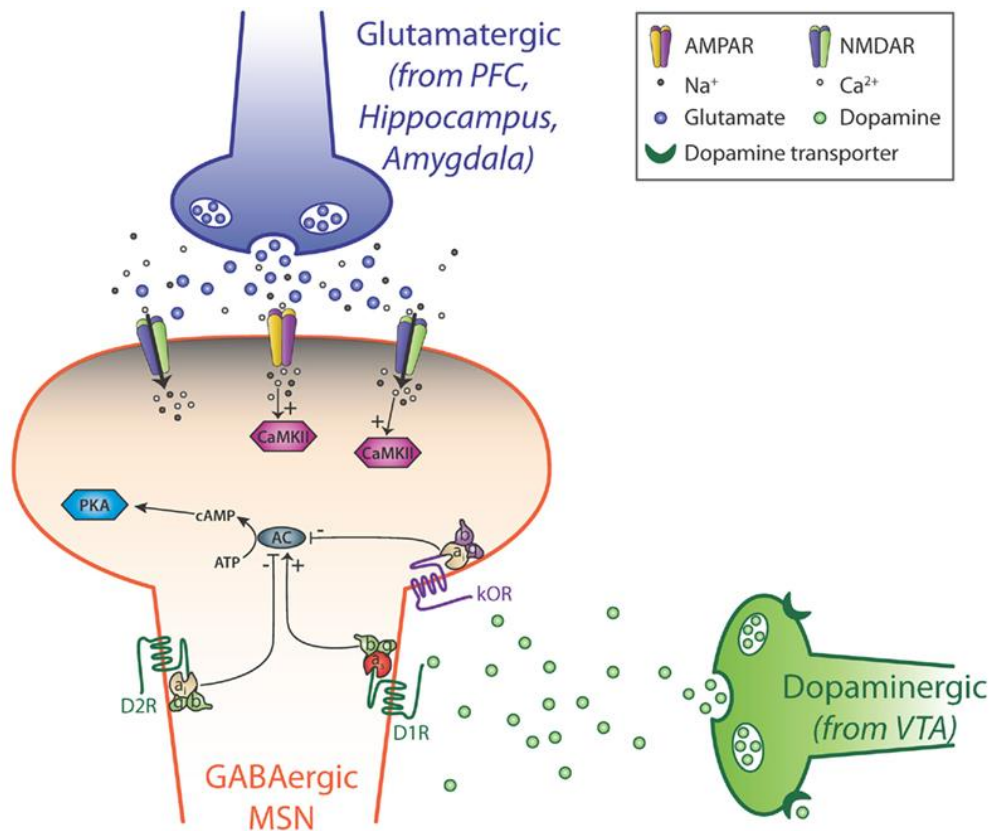
Neurones non-DA

Réduction de la taille des neurones DA dans l'aire tegmentale ventrale

Epines dendritiques: lieu des contacts synaptiques

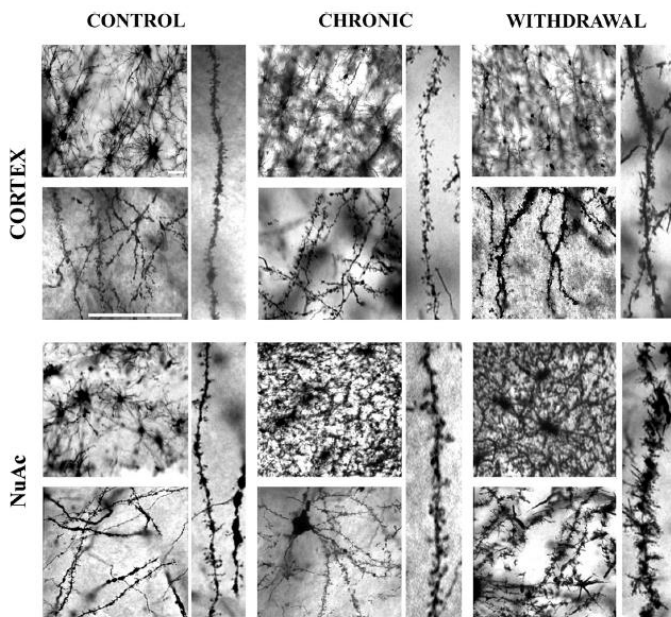


A



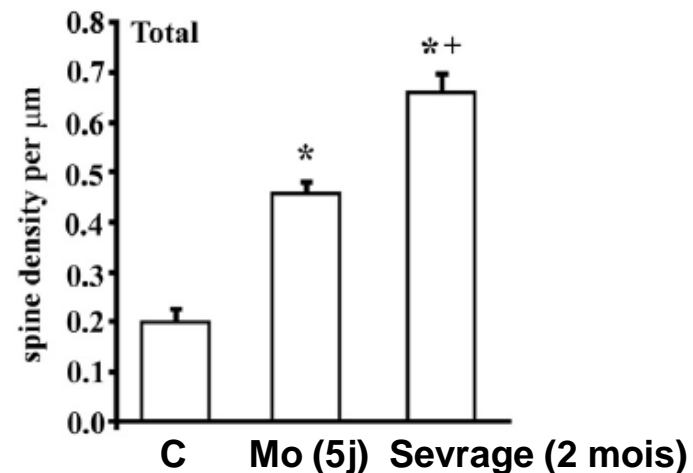
(Eipper-Mains, 2012)

Augmentation de la densité des épines dendritiques après traitement à la morphine chez la souris

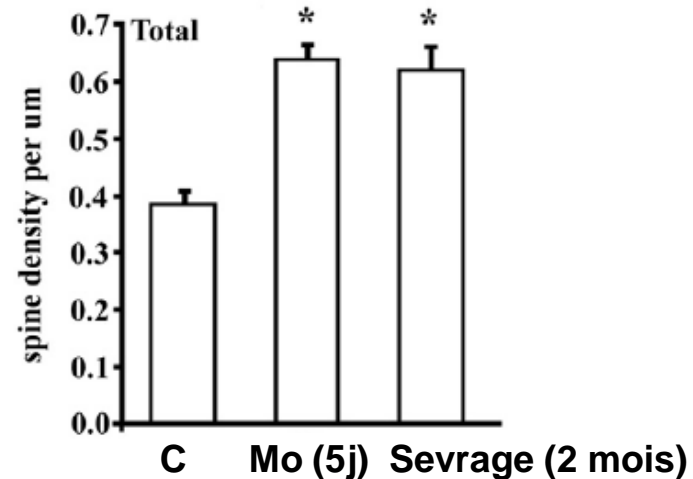


Pal and Das (2013) *Neurochem. International* 62: 956-964

CORTEX

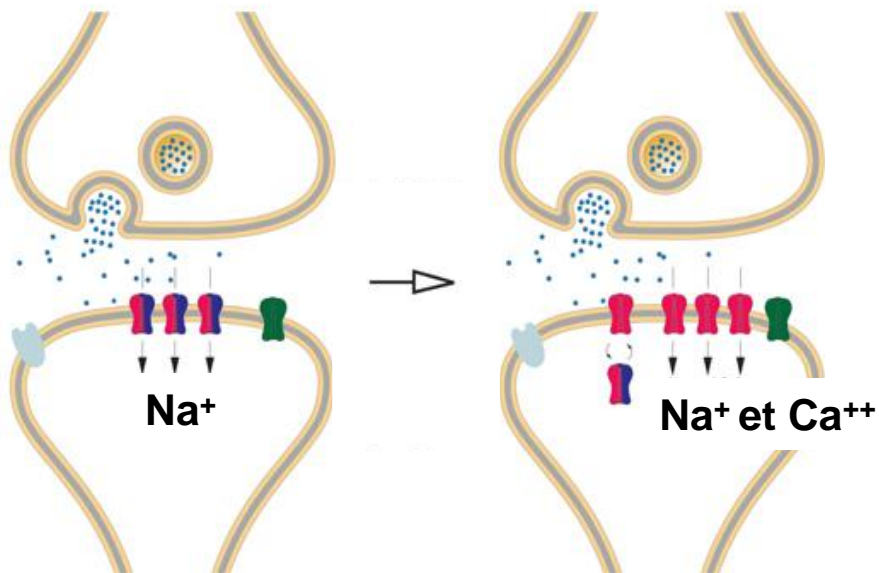


NuAc

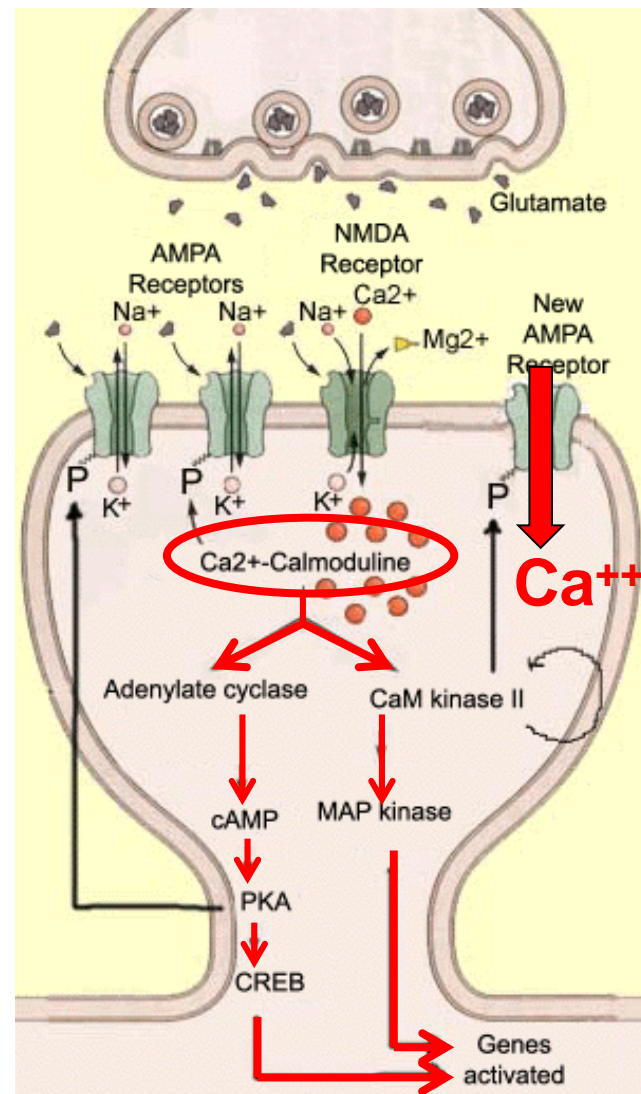


Modification dans la composition des récepteurs AMPA et entrée de Ca^{2+}

- GluA1/2 heteromers
- GluA1 homomers
- NMDARs
- Group 1 mGluRs



Traitement chronique opioïde

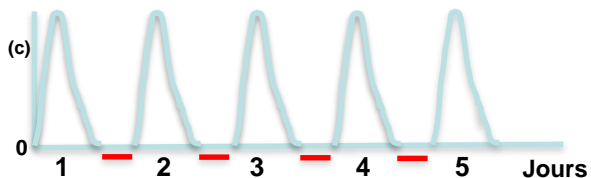


Conséquences différentes en fonction du patron d'administration de morphine

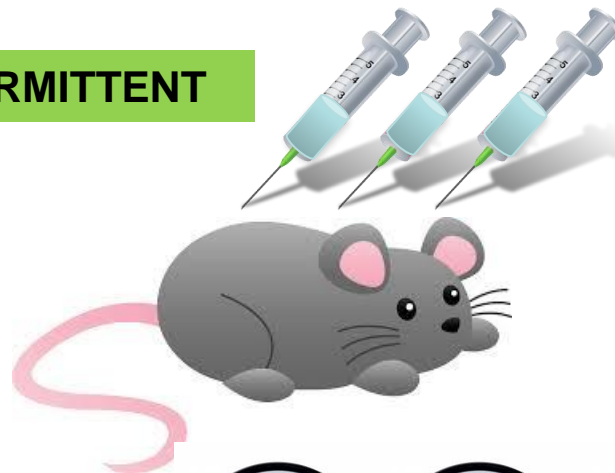
BINGE



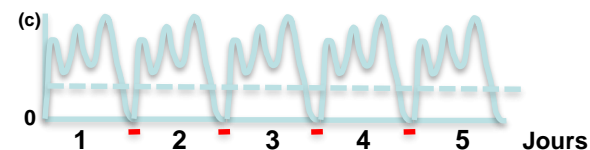
5 jours



INTERMITTENT



5 jours



Contrôles

Morphine

Contrôles

Morphine

Morphine (J6, J12, J19 ou J26)
Activité locomotrice

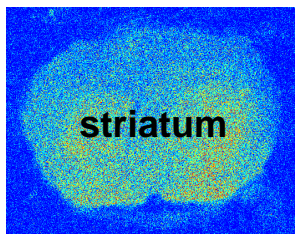
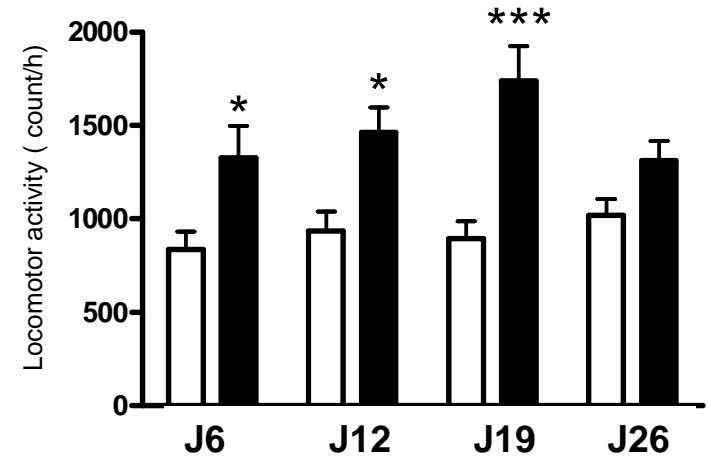
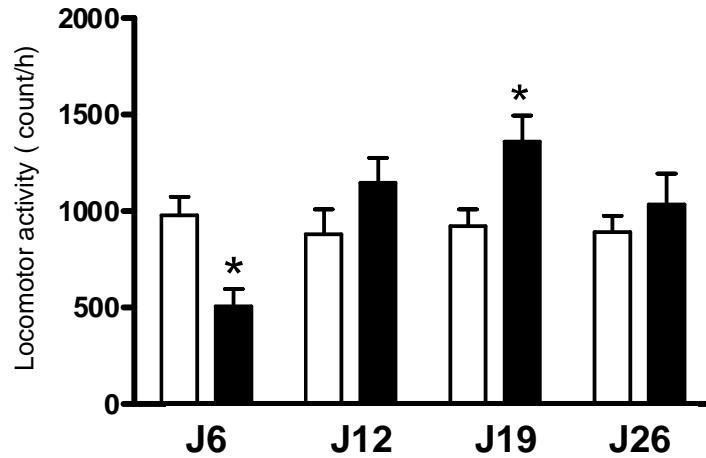
Conséquences différentes en fonction du patron d'administration de morphine

(Le Marec et al., 2011)

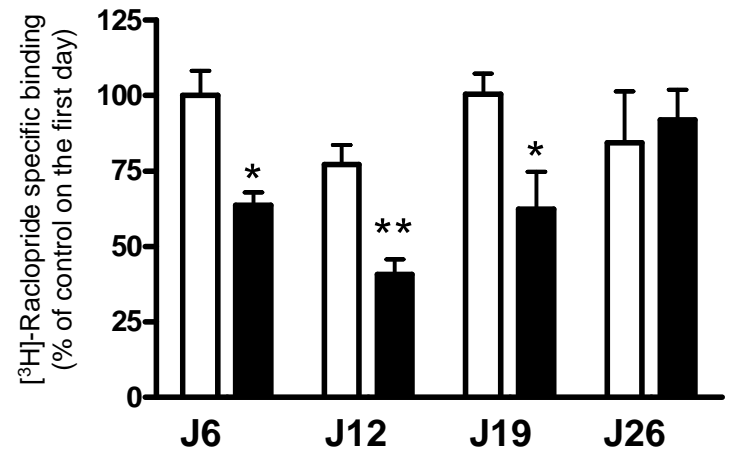
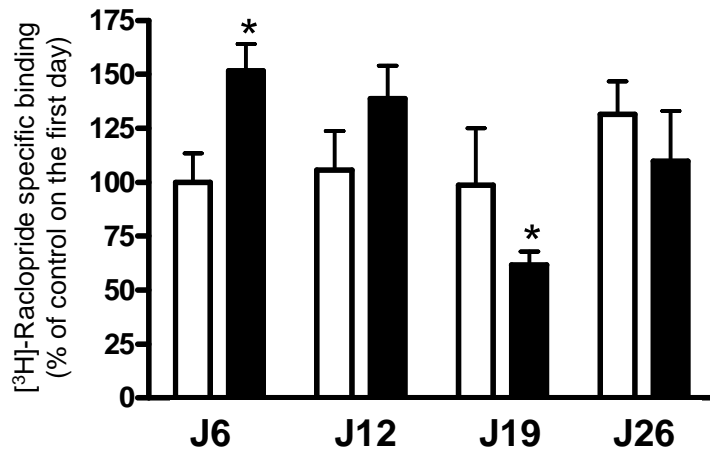
BINGE

INTERMITTENT

 Saline
 Morphine



Récepteurs D2

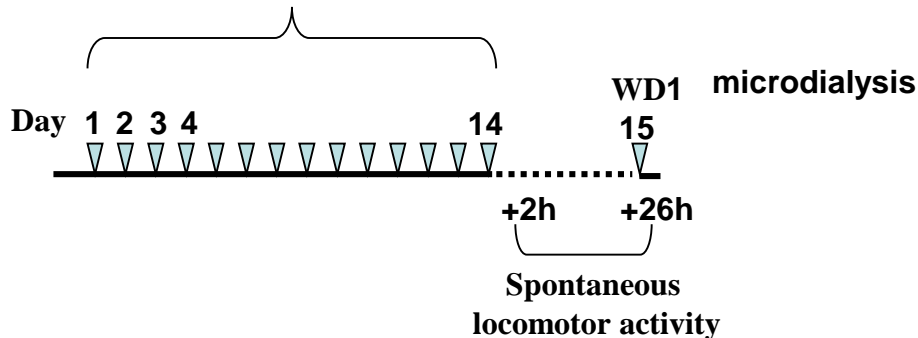


Heures des injections (rituels de consommation)

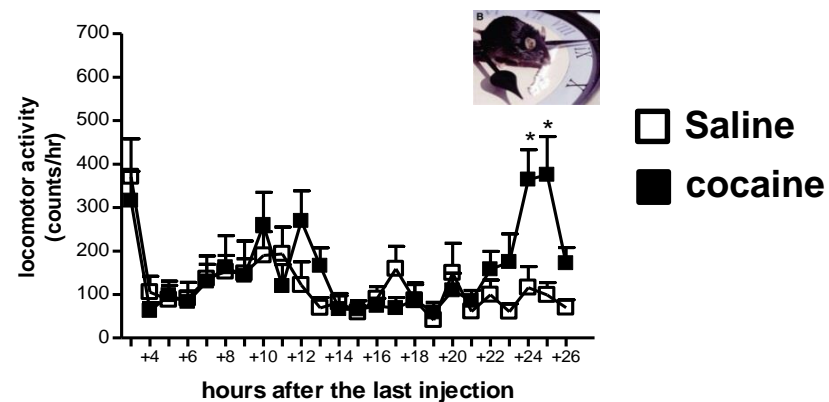
Démonstration d'une « mémoire neurochimique »



Cocaine treatment

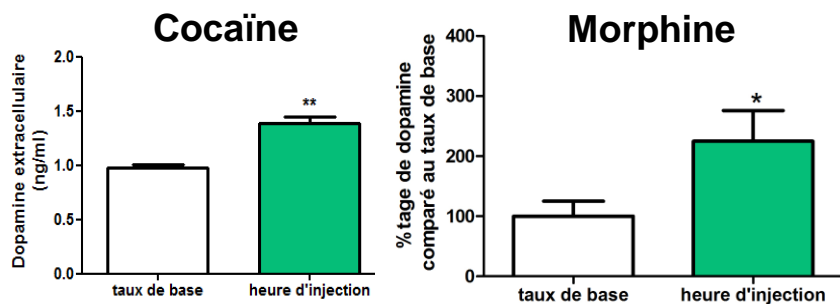


Activité locomotrice

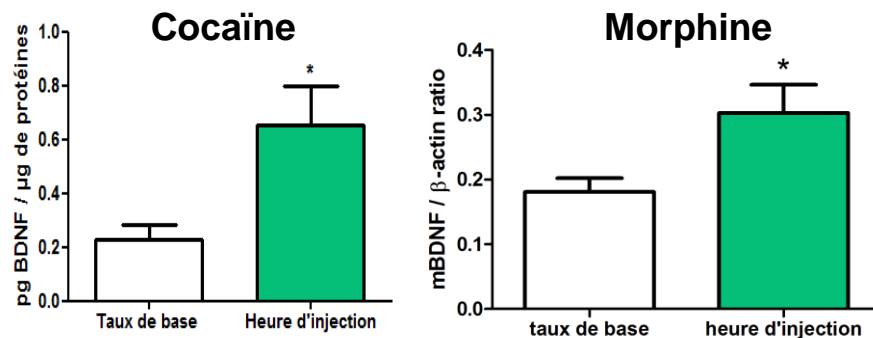


Puig et al. (2012) *Trans Psychiatry*

Dosages dopamine Nac



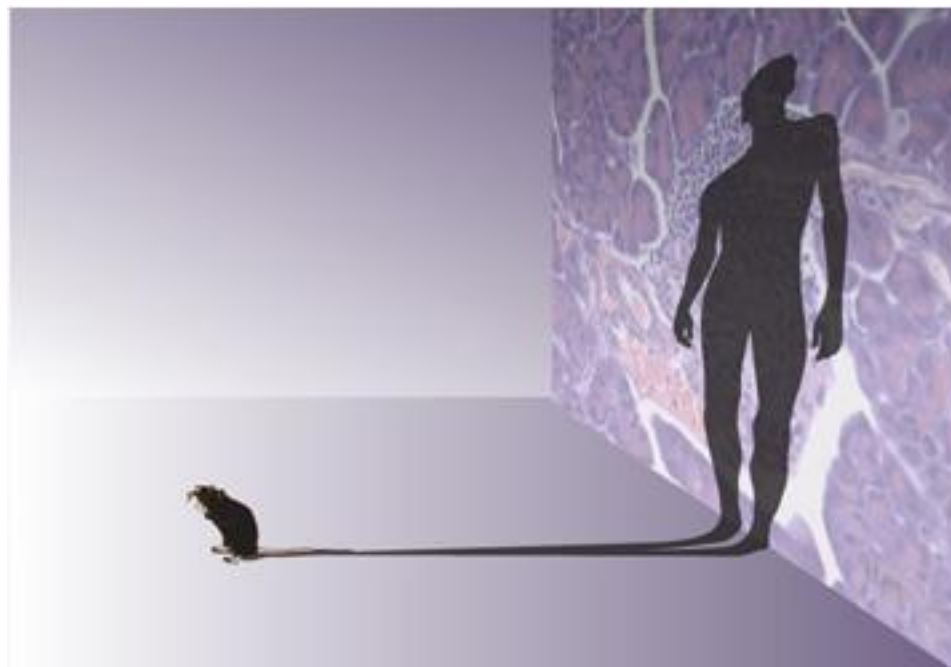
Dosages BDNF Nac



Effets toujours observables 14 jours après arrêt du traitement

Geoffroy et al. (2014) *Int J Neuropsychopharmacol*

Pour résumer:

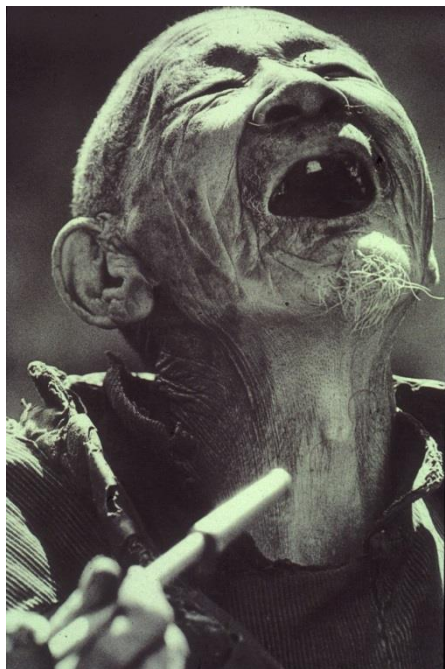


Pour résumer:

- ✓ Nécessaire de sortir de la vision réductionniste d'un seul neurotransmetteur
- ✓ Neuroadaptations dépendantes des nombreux facteurs (vitesse d'arrivée à la cible, modes de consommations, âge de début de consommation, propriétés PD des molécules...)
- ✓ Les neuroadaptations sont des phénomènes dynamiques (apparitions précoces, tardives, et qui peuvent perdurer dans le temps)
- ✓ Impact des facteurs environnementaux (régulations épigénétiques)

CNRS ERL3649, INSERM UMR1124
Université Paris Descartes, France

Pharmacologie et Thérapies des Addictions



Nicolas Marie
Magalie Lenoir
Jacques Pantel
Corinne Canestrelli
Isabelle Nondier
Raymong Mongeau
Virginie Beray-Berthat
Claire Leconte

Anciens membres de l'équipe

*Stéphane Allouche
Thierry Le Marec
Stéphanie Puig
Hélène Geoffroy*