

« Un nouveau concept explicatif de la pharmaco-dépendance : le découplage des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques / Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons : As a mechanism for drug addiction »

Jean-Pol Tassin, Christophe Lanteri et Lucas Salomon

M/S : médecine sciences, vol. 22, n° 10, 2006, p. 798-800.

Pour citer ce document, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/013802ar>

DOI: 10.7202/013802ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : info@erudit.org

et *miR164* lui-même sont présents chez d'autres dicotylédones, des monocotylédones et même des gymnospermes³ [7, 11]. Cette conservation et le degré de redondance génique laissent penser

³ Les plantes à fleurs, ou angiospermes, groupe immense de plus de 250 000 espèces, se distinguent des autres végétaux car elles portent, durant une partie de leur cycle, des organes sexuels mâles et femelles généralement rassemblés en une fleur bisexuée. L'ovaire, partie femelle de la fleur, est constitué d'ovules entourés d'écaillés ou carpelles (du grec *karpos* = fruit). Après la fécondation, les ovules se transforment en graines, l'ovaire se transforme en fruit. Les angiospermes comprennent deux classes, les monocotylédones et les dicotylédones. À la germination de la graine, l'embryon possède des cotylédons, sortes de « feuilles » embryonnaires qui lui servent de réserve. Chez les monocotylédones, un des deux cotylédons ne se développe pas, reste dans la graine ou dans le sol : seul l'autre émerge. Les gymnospermes (littéralement « graines nues ») sont des plantes dont les ovules libres (non enclos dans un ovaire à la différence des angiospermes) sont fécondés directement par le pollen. Les conifères sont les principaux représentants des gymnospermes dans notre flore actuelle (source : <http://www.jeanlouisetienne.fr/clipperton> et www.botanique.org).

que les domaines frontières pourraient avoir un rôle plus important que la seule séparation des organes. Un tel rôle reste toutefois à découvrir. ♦

The UN peace-keeping force in the plants: a microRNA, *miR164*, stabilizes the boundary domain in the meristem

RÉFÉRENCES

1. Takada S, Hibara K, Ishida T, et al. The *CUP-SHAPED COTYLEDON1* gene of *Arabidopsis* regulates shoot apical meristem formation. *Development* 2001 ; 128 : 1127-35.
2. Aida M, Ishida T, Fukaki H, et al. Genes involved in organ separation in *Arabidopsis*: an analysis of the cup-shaped cotyledon mutant. *Plant Cell* 1997 ; 9 : 841-57.
3. Vroemen CW, Mordhorst AP, Albrecht C, et al. The *CUP-SHAPED COTYLEDON3* gene is required for boundary and shoot meristem formation in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 2003 ; 15 : 1563-77.

4. Bartel DP. MicroRNAs. Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004 ; 116 : 281-97.
5. Rhoades MW, Reinhart BJ, Lim LP, et al. Prediction of plant microRNA targets. *Cell* 2002 ; 110 : 513-20.
6. Kasschau KD, Xie Z, Allen E, et al. P1/HC-Pro, a viral suppressor of RNA silencing, interferes with *Arabidopsis* development and miRNA function. *Dev Cell* 2003 ; 4 : 205-17.
7. Mallory AC, Dugas DV, Bartel DP, et al. MicroRNA regulation of NAC-domain targets is required for proper formation and separation of adjacent embryonic, vegetative, and floral organs. *Curr Biol* 2004 ; 14 : 1035-46.
8. Laufs P, Peaucelle A, Marin H, et al. MicroRNA regulation of the *CUC* genes is required for boundary size control in *Arabidopsis* meristems. *Development* 2004 ; 131 : 4311-22.
9. Baker CC, Sieber P, Wellmer F, et al. The early extra petals1 mutant uncovers a role for microRNA miR164c in regulating petal number in *Arabidopsis*. *Curr Biol* 2005 ; 15 : 303-15.
10. Schwab R, Palatnik JF, Rieger M, et al. Specific effects of microRNAs on the plant transcriptome. *Dev Cell* 2005 ; 8 : 517-27.
11. Axtell MJ, Bartel DP. Antiquity of microRNAs and their targets in land plants. *Plant Cell* 2005 ; 17 : 1658-73.

NOUVELLE

Un nouveau concept explicatif de la pharmaco-dépendance
Le découplage des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques
 Jean-Pol Tassin, Christophe Lanteri, Lucas Salomon

> Le cerveau constitue un ensemble complexe de circuits neuronaux qui s'organisent en réseaux pour traiter les entrées sensorielles, les relayer jusqu'au cortex, puis les traduire en sorties comportementales ou psychiques. La grande variété des réponses comportementales nécessite que certains réseaux, et par conséquent certaines structures cérébrales, soient sélectionnés en fonction de chaque situation vécue par le sujet. Cette sélection est réalisée par un autre ensemble de neurones, modulateurs, superposé au premier circuit. Ces neurones modulateurs, minoritaires dans le système nerveux central puisqu'ils représentent moins de un pour cent des cent milliards de cellules présentes dans

le cerveau, comprennent les neurones sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques. Dans cet ensemble, la dopamine tiendrait le rôle de modulateur final de l'essentiel des sorties motrices ou psychiques. C'est pourquoi une atteinte du système dopaminergique peut se traduire aussi bien par des troubles moteurs, comme dans le cas de la maladie de Parkinson, que psychiques, comme dans certaines psychoses telle que la schizophrénie. Dans les mécanismes de dépendance, le système dopaminergique est aussi déterminant dans la mesure où il modifie le fonctionnement d'un ensemble neuronal particulier, le « circuit de la récompense » qui relaie toutes les infor-

Inserm U114, CNRS UMR 7148, Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75005 Paris, France. jean-pol.tassin@college-de-france.fr

mations externes et internes de l'organisme et permet au sujet de reconnaître, par l'intermédiaire de perceptions extérieures, l'existence de satisfactions potentielles de toutes sortes : nourriture, chaleur, plaisir sexuel... Ce circuit de la récompense est, en quelque sorte, un « baromètre » qui indique à l'individu l'état physique et psychique dans lequel il se trouve ou va se trouver. Les neurones dopaminergiques ne font pas partie à proprement parler du circuit de la récompense, mais leur activation stimule ce circuit et provoque une sensation de satisfaction.



Dopamine et pharmacodépendance

Le concept d'addiction à une substance est sans doute né avec l'héroïne, la morphine et les autres opiacés. Dans les années 70, les neurobiologistes considéraient ces produits comme les archétypes des substances toxicomanogènes. Les psychostimulants, comme l'amphétamine et la cocaïne, paraissent appartenir à une autre classe, d'autant plus que leur mécanisme d'action, l'augmentation de la libération des catécholamines, était connu et considéré comme différent de celui des opiacés. Ce n'est qu'en 1988 que Di Chiara et Imperato montrèrent que tous les produits qui déclenchent de la dépendance chez l'homme, comme l'amphétamine et la cocaïne, mais aussi comme l'héroïne, la morphine, le canna-

bis, la nicotine et l'alcool augmentent la libération de dopamine dans une structure sous-corticale, le noyau accumbens [1]. Toutes stimulent donc, par ce biais, le « circuit de la récompense ». Chez les rongeurs, l'augmentation des taux de dopamine dans le noyau accumbens s'accompagne d'une hyperactivité locomotrice qu'il est facile de mesurer. L'injection de produits toxicomanogènes donne effectivement lieu à une hyperactivité locomotrice, même lorsqu'il s'agit de produits qui entraînent une sédation chez l'homme, comme la morphine.

La dépendance correspond chez l'homme à un besoin irrésistible de reprendre les conséquences négatives et connues que cette consommation entraîne. Nous nous sommes demandés quelle pouvait être la modification à long terme du système nerveux central qui pouvait expliquer cette attitude compulsive que certains produits déclenchent. Chez les rongeurs, l'hyperactivité locomotrice due à l'administration de produits toxicomanogènes

augmente avec la répétition des prises et se maintient ensuite plusieurs mois après le sevrage. Ce phénomène s'appelle la sensibilisation comportementale et semble correspondre à l'hypersensibilité à l'environnement que ressent le toxicomane, même après plusieurs mois d'abstinence. Nous avons donc recherché quel était le substrat neurobiologique de cette sensibilisation comportementale.

Rôle des récepteurs

$\alpha 1b$ -adrénergiques et $5-HT_{2A}$

Dans un premier temps, avec Laurent Darracq [2] puis Candice Drouin [3], nous avons montré que l'hyperactivité locomotrice induite par les drogues provenait initialement de l'activation des neurones noradrénergiques et de la stimulation d'un sous-type de récepteur noradrénergique, le récepteur $\alpha 1b$ -adrénergique. Ces travaux, réalisés en utilisant un antagoniste $\alpha 1$ -adrénergique, la prazosine, furent confirmés sur des souris dépourvues de récepteur $\alpha 1b$ -adrénergique. Non seulement les réponses locomotrices aux psychostimulants et aux opiacés de ces animaux étaient considérablement diminuées, mais ces souris étaient aussi devenues insensibles aux effets récompensants de la cocaïne. Ces animaux mutés restaient néanmoins partiellement réactifs à la morphine, ce qui suggérait l'existence d'au moins une autre composante que la composante $\alpha 1b$ -adrénergique.

C'est Agnès Auclair [4] qui a montré en 2004 qu'il n'existait qu'une seule autre composante et qu'elle était due à la stimulation de récepteurs sérotoninergiques de type $5-HT_{2A}$. En effet, le blocage pharmacologique des récepteurs $5-HT_{2A}$ chez les souris dépourvues de récepteur $\alpha 1b$ -adrénergique, ainsi que le blocage pharmacologique des deux récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergique et $5-HT_{2A}$ chez des souris sauvages, faisaient totalement disparaître non seulement les réponses comportementales aux drogues mais aussi la libération de dopamine.

L'analyse de ces deux composantes s'est poursuivie en étudiant la réac-

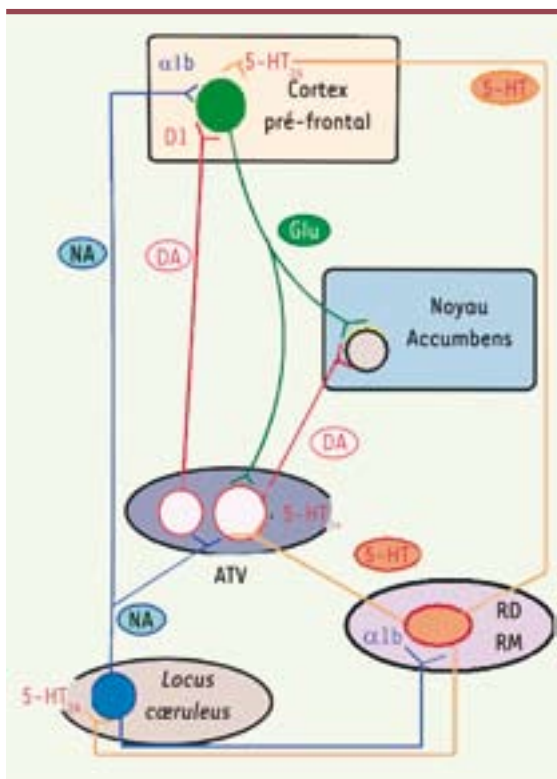


Figure 1. Les neurones dopaminergiques (en rose) issus de l'aire tegmentale ventrale (ATV) innervent le cortex pré-frontal et le noyau accumbens. Les neurones noradrénergiques (en bleu) issus du locus caeruleus interagissent avec les neurones dopaminergiques au niveau des cellules pyramidales glutamatergiques par l'intermédiaire des récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergiques [2, 3]. Ces dernières (en vert) envoient des projections sur le noyau accumbens et l'ATV. Les neurones sérotoninergiques (en jaune) contactent les neurones dopaminergiques directement au niveau de l'ATV et indirectement dans le cortex pré-frontal par l'intermédiaire des récepteurs $5-HT_{2A}$. Enfin, les neurones noradrénergiques contactent les cellules sérotoninergiques des raphés dorsal et médian (RD et RM) par les récepteurs $\alpha 1b$ -adrénergiques, et les neurones sérotoninergiques régulent les fibres noradrénergiques par l'intermédiaire des récepteurs $5-HT_{2A}$ localisés sur des interneurones localisés autour du locus caeruleus (pour revue, voir [5]).

tion aux psychostimulants de souris dépourvues de récepteur 5-HT_{2A}. Contrairement à ce qui était attendu, ces souris se sont avérées hyper-réactives à l'amphétamine [5]. Qui plus est, la libération de noradrénaline dans le cortex frontal de ces souris mutées était beaucoup plus importante lors d'une injection d'amphétamine que celle observée chez les souris sauvages. De façon complémentaire, les souris dépourvues de récepteur α 1b-adrénergique se sont avérées hyper-réactives à un produit qui libère la sérotonine, la parachloro-amphétamine, et la libération de sérotonine du cortex frontal dans ces conditions était plus importante chez les souris mutées que chez les souris sauvages [5].

Découplage noradrénaline-sérotonine

Nous avons alors proposé l'existence d'une régulation réciproque entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, par l'intermédiaire respectivement des récepteurs 5-HT_{2A} et α 1b-adrénergiques. L'absence d'un récepteur (par exemple 5-HT_{2A}) chez une souris mutée entraînerait l'hyper-réactivité de l'ensemble neuronal complémentaire (dans ce cas

les neurones noradrénergiques). Ce couplage entre les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques, dont nous faisons l'hypothèse chez les souris sauvages, permettrait à chaque ensemble neuronal de limiter ou d'augmenter l'activation de l'autre ensemble.

Mais le résultat le plus important de ce travail est sans doute la démonstration que quatre administrations d'une dose moyenne d'amphétamine suffisent à augmenter la réactivité des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques de façon permanente, suggérant ainsi que le couplage entre ces deux ensembles neuronaux disparaît lors de la répétition de prises de drogues toxicomanogènes [5].

Outre le fait que ces données permettent d'expliquer de façon nouvelle la sensibilisation comportementale, elles indiquent, si elles se confirment avec d'autres drogues, que la pharmacodépendance est due à la rupture d'une régulation mutuelle entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques. Chez les personnes dépendantes, l'absence de régulation entre ces deux ensembles neuronaux ferait réagir chacun des ensembles de façon non limitée et désynchroni-

sée, une hyper-réactivité qui pourrait expliquer l'extrême sensibilité des toxicomanes aux émotions. Reprendre du produit permettrait un soulagement temporaire, la drogue ramenant le réseau dans l'état d'équilibre qui permet à l'absence de couplage d'être supportable. L'état du réseau sous drogue serait en effet identique aux états induits de façon répétée par les prises de drogue qui ont conduit à la disparition du couplage. ♦

Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons: as a mechanism for drug addiction

RÉFÉRENCES

1. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 5274-8.
2. Darracq L, Blanc G, Glowinski J, et al. Importance of the noradrenaline-dopamine coupling in the locomotor activating effects of D-amphetamine. *J Neurosci* 1998 ; 18 : 2729-39.
3. Drouin C, Darracq L, Trovero F, et al. Alpha1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 2873-84.
4. Auclair A, Drouin C, Cotecchia C, et al. 5-HT_{2A} and α 1b-adrenergic receptors entirely mediate dopamine release, locomotor response and behavioral sensitization to opiates and psychostimulants. *Eur J Neurosci* 2004 ; 20 : 3073-84.
5. Salomon L, Lanteri C, Glowinski J, et al. Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 3476-81.

BRILLANTE CONCRÉTISATION D'UNE COLLABORATION ENTRE CHERCHEURS QUÉBÉCOIS ET FRANÇAIS

En mars 2005, et pour la première fois en Amérique du Nord, une unité Inserm (U743) était créée au Québec. Elle était l'aboutissement d'une longue collaboration entre chercheurs québécois et français dans le domaine de l'immunité et de la lutte contre le Sida. Aboutissement, certes, mais aussi promesse de réussite, qui n'a pas tardé à se concrétiser : l'équipe de Rafick Pierre Sékaly vient en effet de découvrir le mécanisme pathogène entraînant un dysfonctionnement des cellules T-CD8 au cours de l'infection par le VIH et les moyens d'y remédier en restaurant leur capacité à éliminer les cellules infectées.

Cette découverte considérable permettrait aux malades de recouvrer leurs défenses contre le VIH, justement appelé virus de l'immuno-déficience humaine. Elle a été saluée par Mark Weinberg, co-président du XVI^e congrès mondial sur le Sida et co-directeur du réseau Sida et maladies infectieuses du FRSQ, et par toute la communauté scientifique. Elle fera prochainement l'objet d'un article détaillé dans nos colonnes par Lydie Trautmann, première auteure de la publication dans *Nature Medicine* [1], mais auparavant, *médecine/sciences*, magazine franco-québécois, ne pouvait manquer de s'en réjouir et d'en faire part à ses lecteurs.

1. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8⁺ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006 ; 20 août, online.