NEUROBIOLOGIE DES ADDICTIONS

Dr. Dan VELEA, Psychiatre

- **Les amines biogènes (dopamine, noradrénaline et sérotonine) interviennent de façon prépondérante dans les effets des substances psychoactives**

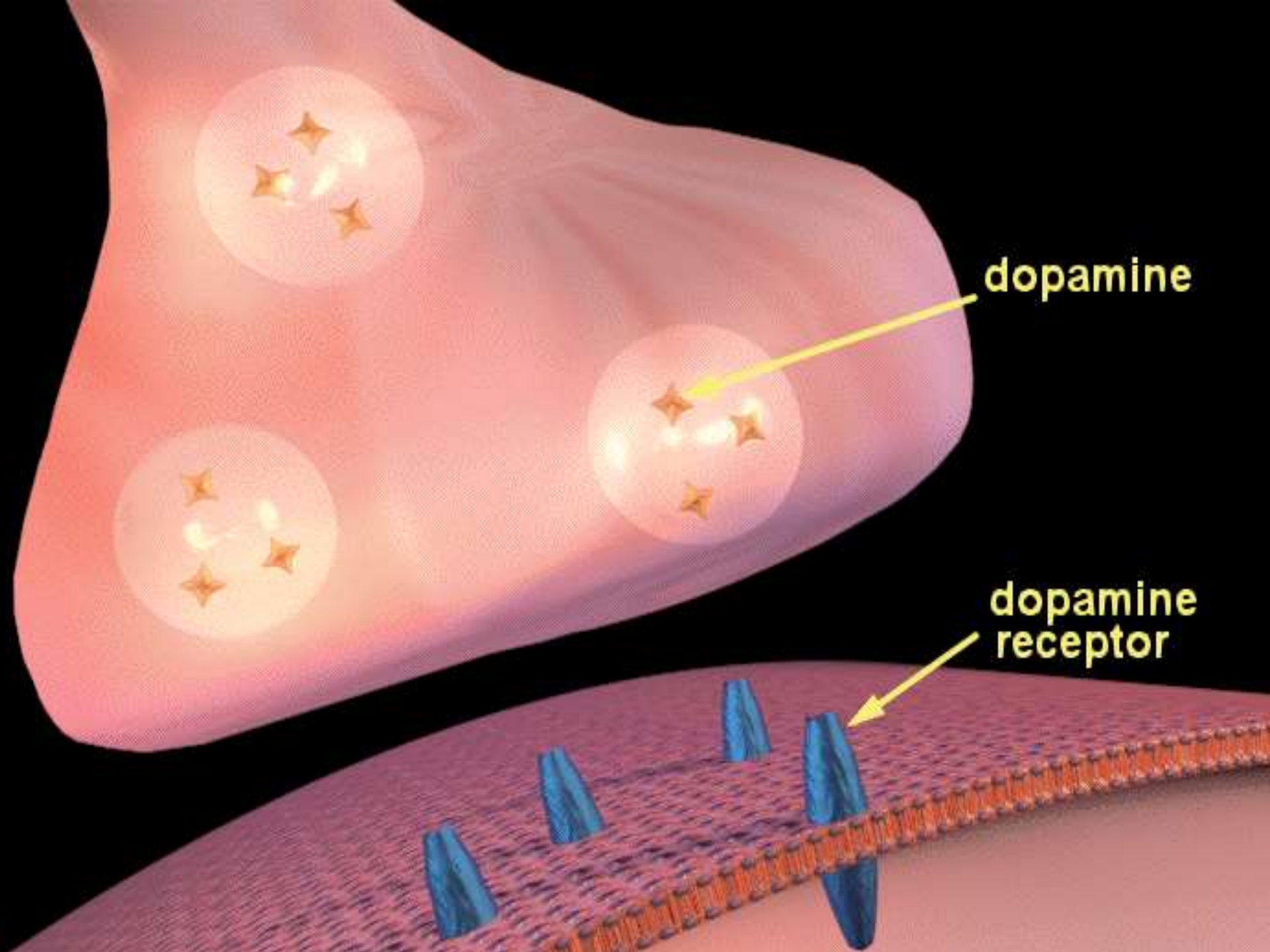
NEURONES DOPAMINERGIQUES

- **Système mésocortical**
- **Système mésolimbique**
  - Récepteurs D1 présynaptiques
  - Récepteurs D2 pré et postsynaptiques

- **Neurones dopaminergiques** :
  - **cortex préfrontal** et **cingulaire**
  - **noyau accumbens**
  - **aire tegmentale ventrale** (**ATV**)

- Système dopaminergiques **mésocortical** (sensibilité aux situations anxiogènes)
- Système dopaminergique **mésolimbique** (réactions comportementales liées à l'émotivité et au stress et le contrôle des conduites affectives)
- Les connexions établies avec l'hypothalamus et le contrôle hypophysaire permettent une action sur les réactions de stress (via la libération de corticostérone)

- **Système de récompense dopaminergique – SRD** – (Olds et Milner – 1954).


dopamine
dopamine receptor

- **Comportements d'autostimulation des zones limbiques et d'auto-administration des substances psychoactives (cue-induced experiences)**

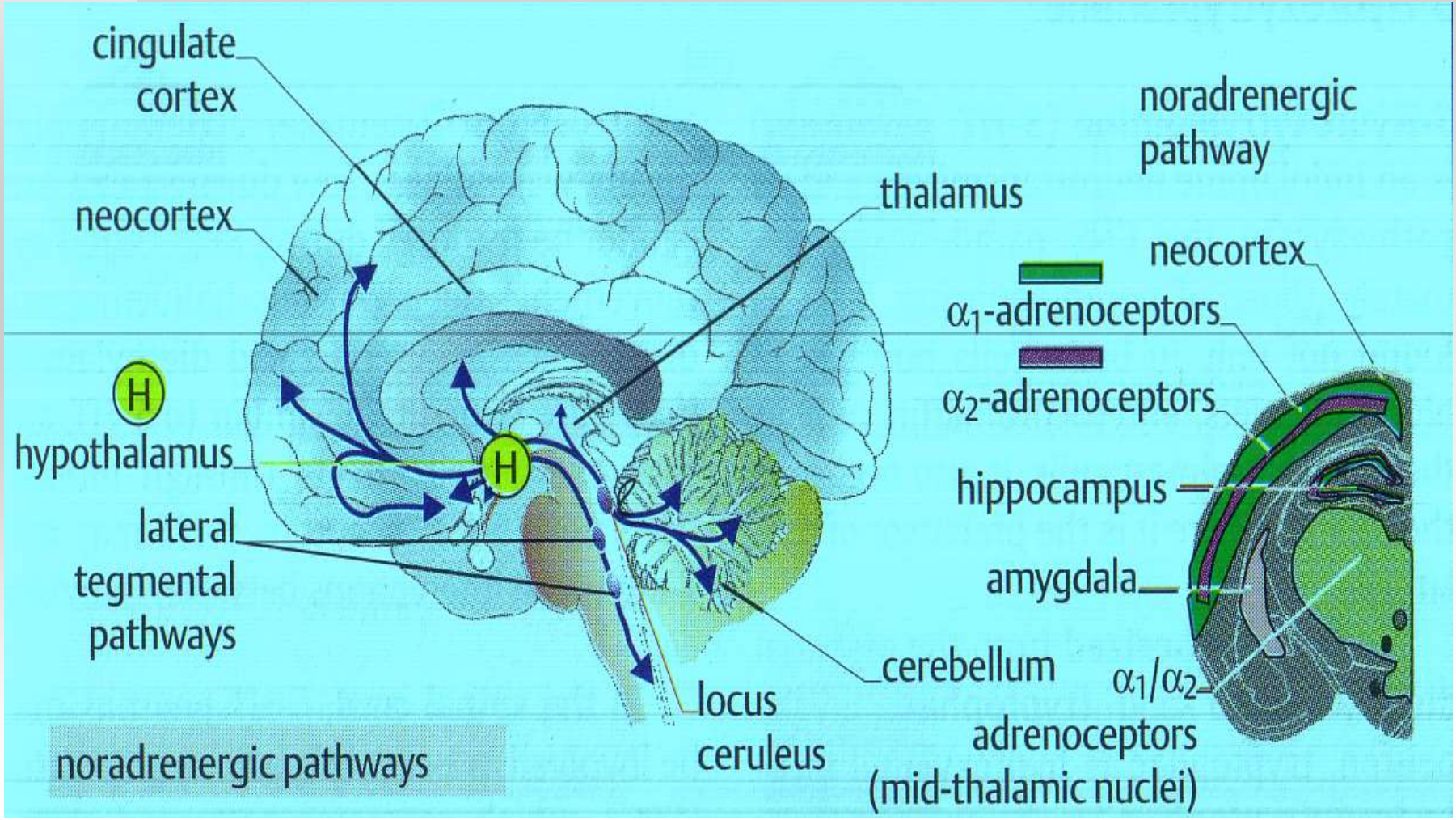
OPIACÉS ET ADDICTION

- Il existe des **opiacés endogènes** (méthionine-enképhaline et leucine-enképhaline) et **opiacés exogènes**
- **Récepteurs opiacés** - **μ** (mu), **δ** (delta) et **κ** (kappa) - dans les zones cérébrale impliquées dans l'intégration des informations sur la douleur (**système limbique**, **corne postérieure de la moelle épinière** et l'**hypothalamus**)

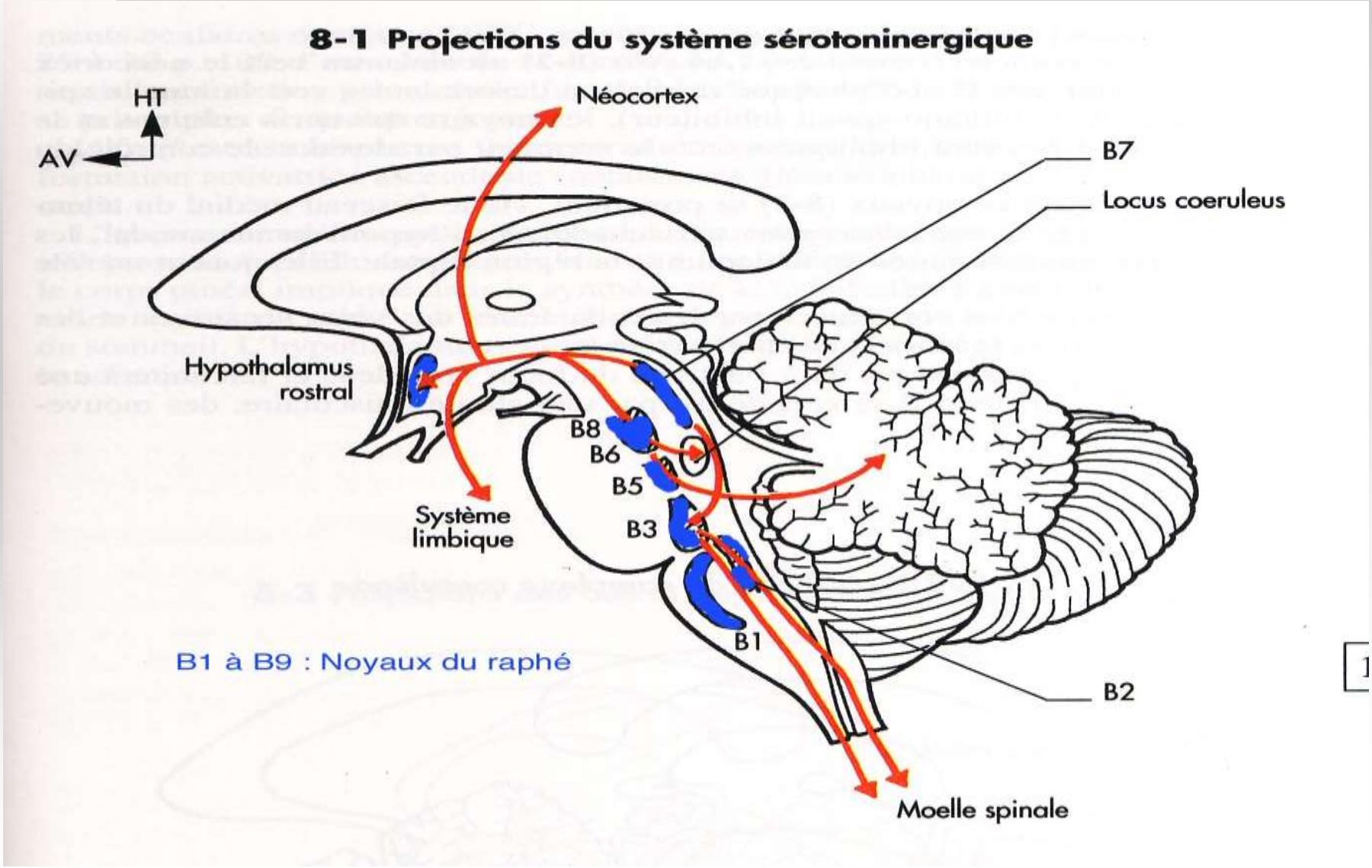
- **Réduction activité HHS** (antagoniste activité corticostérone ⇒ modification activité neurones dopaminergiques)
- Chez les héroïnomanes de longue date, les **concentrations sérique d'ACTH** et la **cortisolémie** sont souvent diminuées

PSYCHOSTIMULANTS

- Action sur systèmes **dopaminergique, noradrénergique** et **sérotoninergique**



Action sur systèmes dopaminergique, noradrénergiques et sérotoninergique



NEUROADAPTATION

- Neuroadaptation – processus opposé aux effets de renforcement des drogues (**perte des effets**)
- Résulte un **“émoussement” du renforcement positif - renforcement négatif** qui va motiver la poursuite de la consommation de drogue

COCAINE, DOPAMINE (D1), GLUTAMATE

- **Activation des récepteurs D1** dans l'envie de consommation de la cocaïne (craving)
- Existence des **stimuli** et **souvenirs** associés aux expériences cocaïniques, capables de stimuler l'activation des D1 et l'augmentation de la DA dans le noyau accumbens
- A court terme, l'effet de renforcement positif est dû majoritairement à la dopamine **(plaisir),** mais les effets à long terme sont imputables aux glutamates **(apprentissage et mémorisation**)

RECEPTEUR 5-HT1b

- L'autoadministration de cocaïne augmente la DA extracelullaire, mais aussi la sérotonine (5-HT)
- Les récepteurs 5-HT1b impliqués dans le syndrome de sevrage à la cocaïne, mais aussi dans la sensibilisation excito-motrice résultant des expériences chroniques d'autoadministration de cocaïne ;
- Ces mêmes récepteurs se retrouvent impliqués dans le effets de renforcement positif de la cocaïne

COCAINE - NEUROADAPTATION - STRESS

- Le **sevrage de cocaïne** altère la **libération** de Corticotrophin Releasing Factor (**CRF**) dans les noyaux de l'amygdale
- Ce mécanisme explique en partie les manifestations d'anxiété et les réactions stress-like dans le sevrage cocaïnique

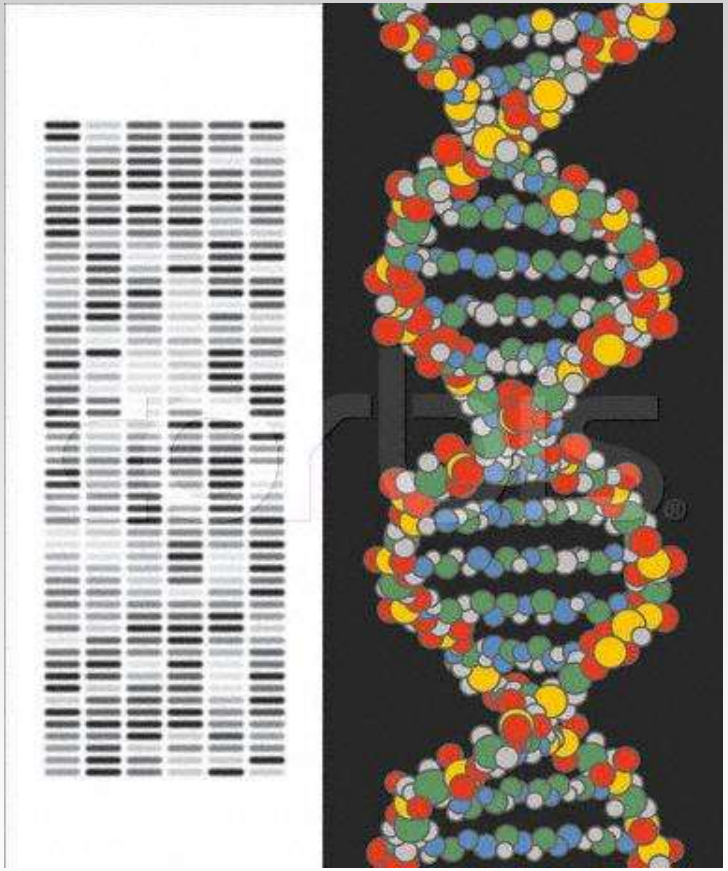
CART PEPTIDE (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript)

- **CART peptide**, un neurotransmetteur d'origine naturelle agit comme une **cocaïne endogène** *

* Les rats ressentent un sentiment d'euphorie et de bien-être (tendance à retourner à l'endroit de délivrance de la cocaïne) (Kuhar, 2002)

GENE DELTA-FOS B

- **Delta-FosB** est une molécule qui rajoutée à la prise de cocaïne chez des rats, augmente la sensation de plaisir et les effets renforçants de la cocaïne
- Augmentation de l'activité glutamatergique (**GluR2 dans le N.Accumbens**) en relation avec l'augmentation de l'activité delta-FosB

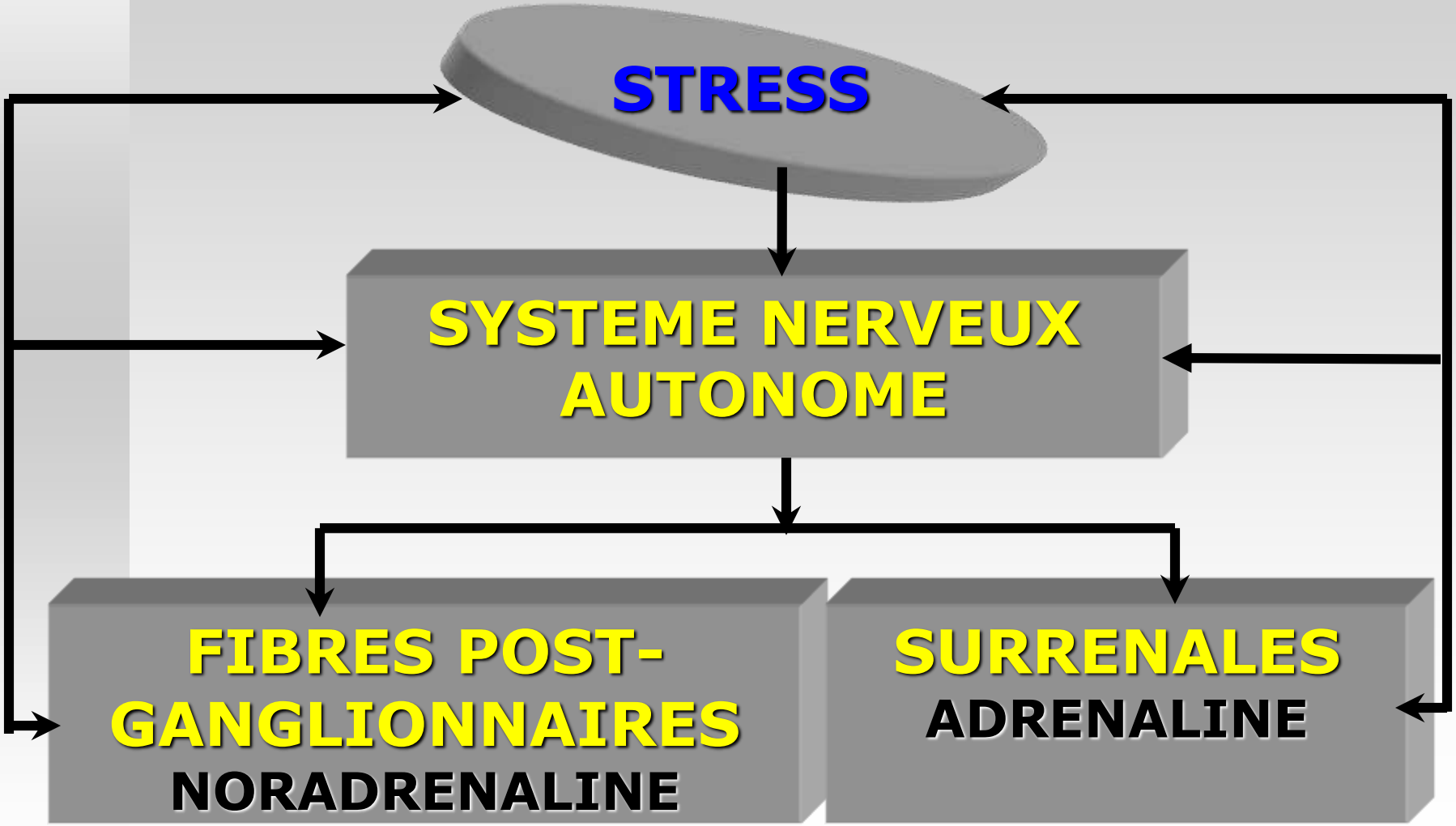
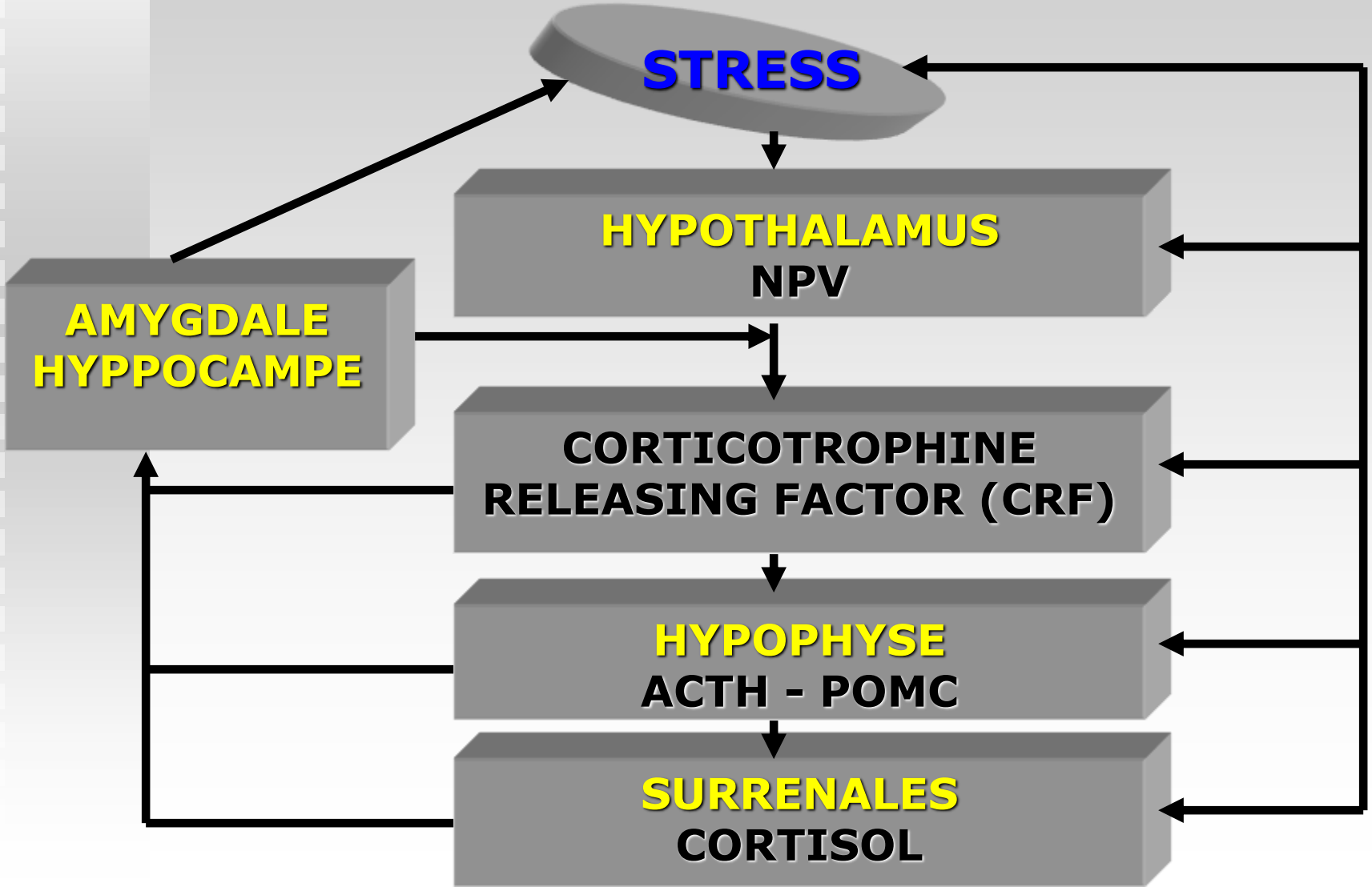


COCAINE, SEX, STEROIDS

- Chez les femmes, le **SRD** est plus sensible aux modifications hormonales
- Les doses de cocaïne, la fréquence des administration varient en fonction des phases lutéales ou les cycles

- **C. M. KUHN, Q. D. WALKER, K. A. KAPLAN, S. T. LI (2001) Department of Pharmacology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA.**

REACTIONS IMMEDIATES AU STRESS - SYSTEME NERVEUX AUTONOME



REACTIONS DIFFEREES AU STRESS AXE HYPOTHALAMO – HYPOHYSO - SURRENALIEN