

# RECEPTEURS NEUROTRANSMETTEURS ET ADDICTION

Dr Richard BEAUVERD Unité d'Alcoologie

Policlinique de Médecine

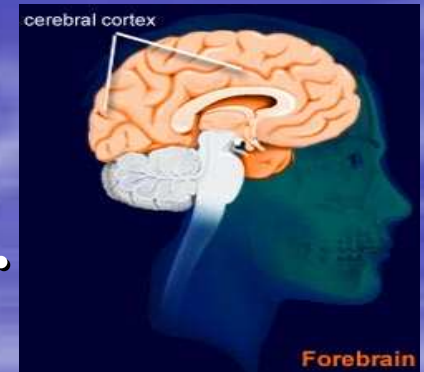
Département de Médecine Communautaire

HUG 2006



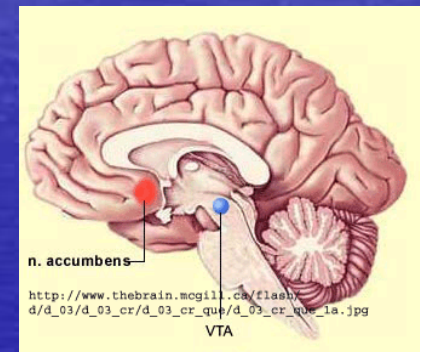
## I/ RAPPEL DE NEUROSCIENCE :

Le *cortex cérébral* traite les informations, il est le siège des fonctions cognitives complexes.



Le *nucleus accumbens* c'est le reward center, ou centre du système récompense.

Ex : L'ingestion d'alcool augmente le taux de Dopamine dans le *nucleus accumbens* et les autres centres de récompenses (CARBONI 1982, WOZNIAK 1990).



Le système *limbique et l'hippocampe*, sont responsables de l'apprentissage, des émotions (qui naissent dans l'*amygdale*) et de la mémoire. Ils communiquent avec le *nucleus septal* qui est le siège de l'état d'éveil cérébral.

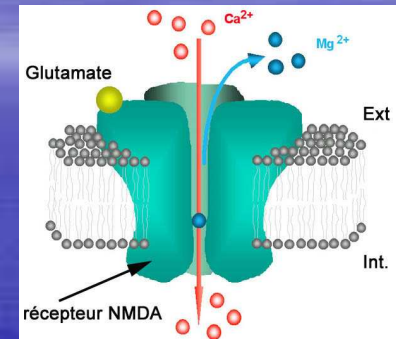
Le *cervelet* coordonne les mouvements.

La *substance noire* et le *raphe nucleus* sont le siège des effets addictifs des substances psychotropes, y compris l'alcool. (SAMSON et HARRIS 1992).

II/. A côté des récepteurs se trouvent des canaux ioniques qui sont des

protéines à ions négatifs : **LIGAND-GATED** ou des protéines à ions positifs : **LIGAND-DEPENDANT** ex. le glutamate, neurotransmetteur à fonction excitante.

Au contraire, le GABA (acide gamma aminobutyric) fonctionne avec le  $\text{Cl}^-$ , les ions négatifs entrent (ALLAN et HARRIS 1986), (WAFFORD 1990, 1991), la capacité d'autres signaux à exciter le neurone est diminuée (inhibiteur de neurotransmetteurs).



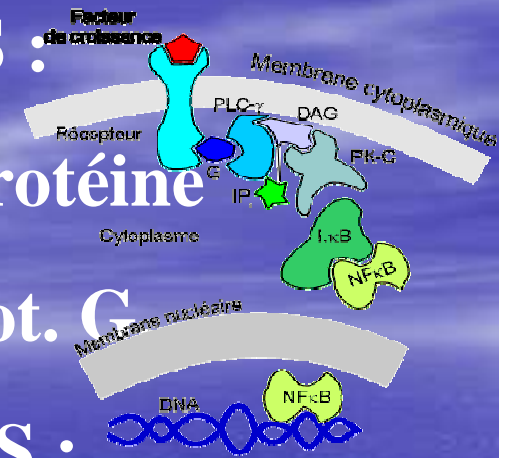
III/. Il existe des **SECONDS MESSAGERS** :

Tels GTP (guanosine triphosphate), une protéine à haute énergie, ou encore l'AMPc et la Prot. **G**

IV/. Il existe des **NEUROMODULATEURS** :

Ce sont des qui modulent d'autres neurotransmetteurs.

Les opiacées, le Cannabis, les Benzos, interagissent avec des récepteurs spécifiques (celui du Cannabis est le récepteur Anandamide (DEVANES et MECHOULAM 1992), tandis que l'alcool diffère parce qu'il n'interagit pas avec un récepteur spécifique. L'alcool agit sur des récepteurs différents, et ses actions peuvent être uniques pour chaque récepteur, ou pour chaque système de neurotransmetteurs.



Il existe encore des sous types de récepteurs tel NMDA (N-méthyl-D-Aspartate) qui est le récepteur du Glutamate.

Le neurotransmetteur GABA est le neuroT inhibiteur

Le neurotransmetteur Glutamate est le neuroT excitateur, il entre dans 40% des signaux nerveux du cerveau. Ce récepteur est impliqué dans l'apprentissage, la mémoire, le développement neuronal et la dépendance physique à l'alcool. Il fonctionne en présence de  $Ca^{++}$ .

5HT= Sérotonine ( 5 hydroxytryptamine) : il existe 7 types de récepteurs pour 5HT.

Autre ex ; l'Adénosine est un neuroT qui inhibe les neurones et diminue la relâche de neurotransmetteurs.

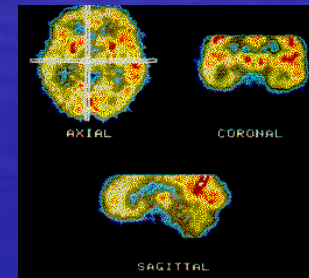
**SEROTONINE= neuroT impliqué dans : HUMEUR  
SOMMEIL  
COMPORTEMENT**

## V/ HISTORIQUE :

On a vu que 5HT inhibe le craving pour l'alcool, on donc recherché des médicaments qui bloquent le recaptage de la Sérotonine (CARLSON 1960, ROSS 1966, ROCKMANN 1979), laissant la Sérotonine agir plus longtemps, donc bloquer plus longtemps l'envie d'alcool. Ex : la Buprenorphine antagoniste-agoniste (MARTIN, PILETTO, SINGER 1983), le Citalopram (ZALMAN, puis NARANJO), la Fluoxetine (Prozac), et la Bromocriptine (BORG 1983).

## VI/ IMAGERIE

PET= Tomographie par émission de positrons : utilise des radio-isotopes qui émettent une énergie radioactive dans le cerveau après injection (caméra)



**SPECT= Tomographie par émission unique de photons : utilise des radio-isotopes qui émettent des particules qui produisent un photon (caméra).**

**On sait que la Fluoxetine= drogue empêchant le reuptake de la Sérotonine⇒ diminue le craving, de même on sait que la morphine provoque la libération de dopamine dans les centres récompenses (reward). Id l'alcool provoque l'augmentation de la production de dopamine qui agit sur les centres de récompenses. La dopamine agit par l'entremise des récepteurs Dopamine D2 pour générer des sentiments de bien-être associés à la récompense.**

**Les TIQs agissent sur Bz récepteur.**

**Les Benzodiazepines diminuent l'anxiété, TIQ augmentent l'anxiété sur GABA-Bz⇒ dépression.**

GABA est un antianxiété naturel, ainsi on a d'un côté GABA qui ↑ le craving en inhibant le relâchement de Dopamine dans le nucleus accumbens et de l'autre côté (sur d'autres récepteurs) ↓ craving en stimulant le relâchement de Noradrénaline dans l'hippocampe.

Il existe des seconds messagers dans les neurones :  
L'AMPc

L'alcool inhibe ↓ une enzyme : MAO qui régule la destruction des neurotransmetteurs tels la Sérotonine et la Dopamine.

L'alcool stimule ↑ un enzyme : l'Adénylcyclase qui règle la production d'AMPc. (Si ↓ production AMPc ⇒ relâche de neurotransmetteurs inhibée).

Si on injecte des TIQs dans le cerveau de rats, cela produit un craving (appétence) permanent.



Les TIQs sont fabriqués de source endogène dans le cerveau (excrétion mesurée dans les urines), car un alcoolique en rétablissement (abstinence) depuis dix ans a la même quantité de TIQs (par ex. Salsolinol) qu'un alcoolique abstinent depuis quelques jours ou semaines.

Le rôle de GABA neuroT est de contrôler la quantité de Dopamine. Entre 1970 et 1987 il y a 103 publications qui soutiennent cette connexion alcool-opioides et 13 qui la mettent en doute.

L'alcool libère les endorphines (GIANOULAKIS 1989).

La Sérotonine stimule la relâche de  $\beta$ -endorphines (SAPUN-MALCOM 1986).

**LUCHI a montré avec une expérience complexe et de long terme, la diminution du nombre de récepteurs Dopamine D1 et D2, ainsi qu' une réduction de l'activité de l'AMPC, second messenger. VII/- MECANISMES :**

*Sérotonine :*

- **Si la synthèse de la Sérotonine dans le cerveau est empêchée,  $\Rightarrow$  la consommation d'alcool  $\uparrow$ .**
- **Si les récepteurs de la Sérotonine sont bloqués dans le cerveau,  $\Rightarrow$  la consommation d'alcool  $\uparrow$ .**
- **Si les récepteurs de la Sérotonine sont stimulés,  $\Rightarrow$  la consommation d'alcool  $\downarrow$ .**
- **Si la disponibilité de la Sérotonine dans la synapse est  $\uparrow$ ,  $\Rightarrow$  la consommation d'alcool  $\downarrow$ .**

## *Peptides opioïdes ((endorphines):*

- Si il y a une déficience en endorphines,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\uparrow$ .
- Si le nombre de récepteurs opioïdes  $\uparrow$ ,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\uparrow$ .
- Si l'on bloque les récepteurs opioïdes,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool est d'abord  $\uparrow$ , si on continue à bloquer,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\downarrow$ .
- Si l'activité endorphine est  $\uparrow$  en bloquant leur destruction métabolique,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\downarrow$ .
- Si des doses modérées d'endorphines sont introduites directement,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\downarrow$ .

## *Noradrénaline :*

- Si les circuits noradrénaline dans le cerveau sont détruits,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\uparrow$ .
- Si la synthèse de la Noradrénaline est bloquée,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\uparrow$ .

## *Noradrénaline :*

- Si les circuits noradrénaline dans le cerveau sont détruits,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\uparrow$ .
- Si la synthèse de la Noradrénaline est bloquée,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\uparrow$ .

## *Dopamine :*

- Si le breakdown de Dopamine est  $\uparrow$ ,  $\Rightarrow$  la consommation d'alcool  $\uparrow$ .
- Si le nombre de récepteurs Dopamine est  $\downarrow$ , la cons. d'alcool  $\uparrow$ .

Si les récepteurs dopamine sont bloqués,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool augmente  $\uparrow$ .

- Si les récepteurs dopamine sont stimulés,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool diminue  $\downarrow$ .
- Si on augmente  $\uparrow$  la disponibilité de Dopamine,  $\Rightarrow$  la cons. d'alcool  $\downarrow$ .

*GABA :*

- Si la synthèse de GABA est accélérée ou son activité stimulée, la relâche de Dopamine peut être inhibée,  $\Rightarrow$  la consommation d'alcool  $\uparrow$ .
- Si la disponibilité de GABA est  $\uparrow$ , Bz récepteur (antianxiété) peut être stimulée,  $\Rightarrow$  la consommation d'alcool  $\downarrow$ .

## VIII/.HYPOTHESE ET CONCEPT DE MALADIE :

A- Des anomalies génétiques introduisent des défauts dans le système en cascade de la récompense. Chez une personne normale, un simple agent neurochimique produit un effet spécifique dans un sous-système connu pour être impliqué dans la récompense. D'autres agents agissent soit en travaillant simultanément soit en séquences parallèles. Dans des modes de stimulation ou d'inhibition, ces sous-systèmes interagissent et les effets se joignent ou divergent en cascade, conduisant à des sentiments de bien-être, la récompense finale. C'est la théorie de la cascade de la récompense.

**Si il y a une déficience ou un déséquilibre qui interrompt ou déränge la cascade, le résultat est un déplacement du sentiment de bien-être vers l'anxiété ou la colère, ou vers un besoin d'une substance qui masque ou enlève ces sentiments désagréables, par ex l'alcool.**

**C'est la théorie neurobiologique de la cascade de l'alcoolisme.**

**B- Les défauts dans cette cascade récompense provoquent des distorsions comportementales qu'on appelle maladies de la dépendance, ou addiction.**

**Ces défauts opèrent de trois façons :**

**1- Ils interfèrent avec la libération normale endogène de Dopamine dans les sites de récepteurs critiques, en particulier dans le nucleus accumbens et l'hippocampe, les sites clés de récompenses (euphorie) dans le cerveau.**

**Cette interférence est probablement due à une déficience de peptides opioïdes. (neurotransmetteurs)**

**2- Ces défauts distordent la structure et la fonction des récepteurs Dopamine en**

**interférant avec leur binding (fixation).**

**3- Ils provoquent une réduction du nombre de sites récepteurs Dopamine,**

**continuant à interférer avec sa fixation.**



Les drogues psychoactives telles l'alcool, la morphine, la cocaïne répliquent et remplacent temporairement ces défauts en introduisant artificiellement le relâchement (libération) de quantité anormale de Dopamine. Le glucose a probablement le même effet.

## **IX. MODE D'ACTION DES DROGUES :**

L'alcool agit par l'entremise des TIQs pour stimuler les récepteurs opioïdes, en inhibant le GABA et en créant une libération de Dopamine dans les sites récompenses (euphorie).

La morphine agit directement en stimulant les récepteurs opioïdes, en inhibant le GABA et en créant une libération de Dopamine dans les sites de récompenses (euphorie).

**Le Glucose agit indirectement en créant une libération de peptides opioïdes (neurotransmetteurs) qui inhibe le GABA et causent le relâchement de Dopamine dans les sites récompenses.**

**La cocaïne agit directement en libérant la Dopamine dans les sites récompenses.**

## **X/. CONCEPT NEUROGENETIQUE DE L'ADDICTION**

**Il existe un gène du plaisir (système récompense-euphorie) qui contrôle le récepteur Dopamine D2. Chez l'individu sain le gène normal D2 règle les réponses plaisir (euphorie). Dans le cerveau addictif, un gène D2 déficient initie et détermine une recherche anormale du plaisir (dysphorie).**

En association, il peut y avoir d'autres gènes déficients qui déterminent une activité spécifique de recherche anormale du plaisir. Par exemple : l'alcool ou la recherche d'autres substances psychoactives.

Le gène anormal D2 récepteur crée un besoin généralisé, et d'autres gènes défectueux dictent le craving (appétence) pour une substance particulière.

L'alcoogène interfère avec la synthèse d'encéphalines et de Sérotonine conduisant au craving pour l'alcool.

Le cocagène interfère avec la synthèse de stimulants naturels tels les  $\alpha$ -endorphines conduisant au craving pour la cocaïne.

Le morphogène interfère avec la synthèse des peptides opioïdes naturels, conduisant au craving pour la morphine et l'héroïne.

Le glucogène interfère avec la fonction du récepteur glucose, conduisant à l'appétance pour les sucres.

Le THCGène interfère avec le récepteur anandamide pour unhiber l'adénylcyclase.

Il en découle la notion de *prédisposition génétique*: c-à-d qu'il se peut qu'un individu naisse avec une déficience de peptides opioïdes, ce qui conduit à une  des recépeteurs opiacées, ce qui conduit en retour à une augm3entation de la demande de peptides opioïdes, un d3d3quilibre biochimique qui g3n3re un craving pour l'alcool.

## Concept neurogénétique

- Le résultat de ces anomalies fait que cet individu sous des conditions de non stress, c-à-d normales, ne peut pas atteindre une sensation de bien-être parce qu'il n'y a pas assez de relâche de Dopamine pour se fixer sur les récepteurs Dopamine D2 dans les centres récompenses. A cause de cette déficience en Dopamine une super-sensibilité se développe dans le nucleus accumbens, le site principal de récompense du cerveau.
- L'individu qui est génétiquement prédisposé à l'alcoolisme est né avec une réponse d'encéphalines réduite ou une relâche de ces neurotransmetteurs déficitaire dans l'hypothalamus, la partie du cerveau associée avec les émotions. La quantité de sérotonine est plus basse dans cette région, il y a donc une augmentation du nombre de récepteurs opioïdes et une diminution du nombre de sites récepteurs Dopamine D2, et il y a une accélération de la fixation de GABA sur ces sites récepteurs.

- **Tout ce qui provoque une relâche de Dopamine, même de petites quantités d'alcool, va conduire à de forts sentiments de bien-être. (TABHOFF et HOFMANN 1988)**

## **CONCLUSION**

**De la Neurogénétique et de la pharmacologie, il semble évident que l'on peut déduire qu'une des causes de l'addiction à l'alcool doit être un défaut d'un ou plusieurs gènes qui règlent la fonction des récepteurs Dopamine D2 dans les centres de récompenses.**

**Ce sont ces anomalies conduisant à la maladie addictive qui caractérise le cerveau addictif.**