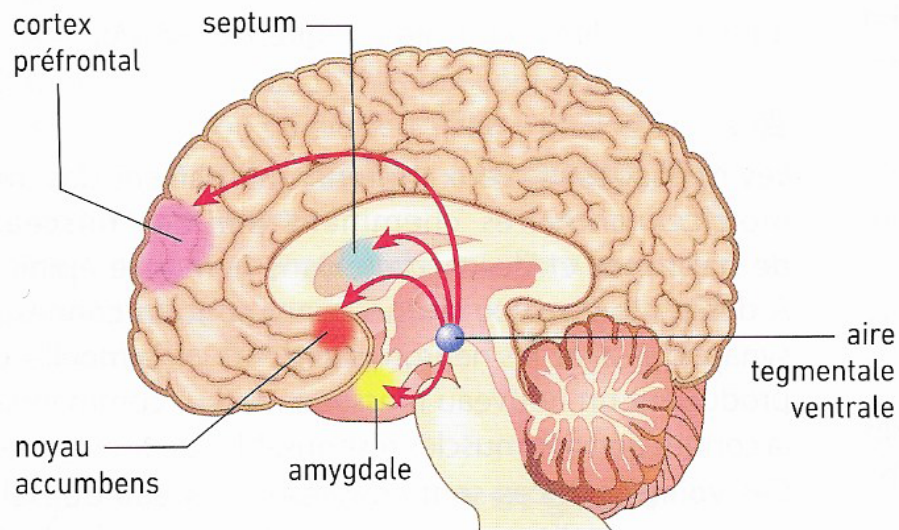


IV. Fragilité cérébrale : l'action de substance exogène

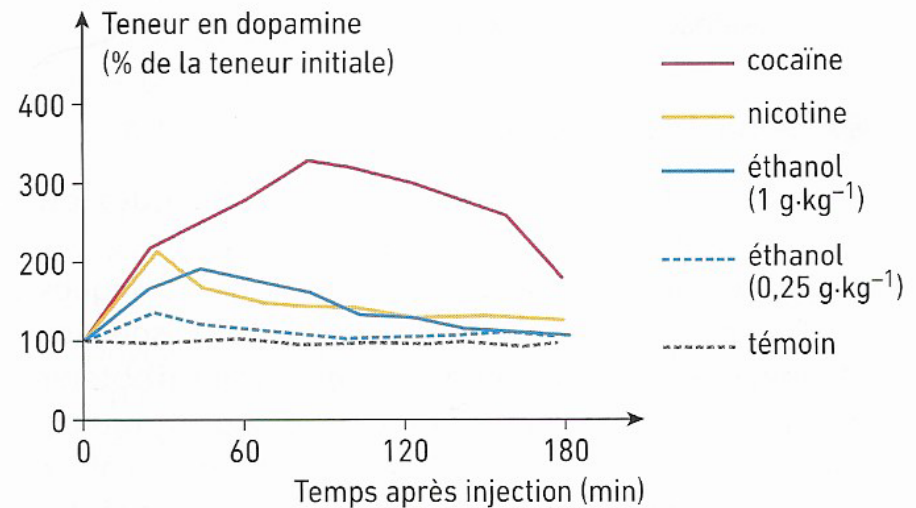


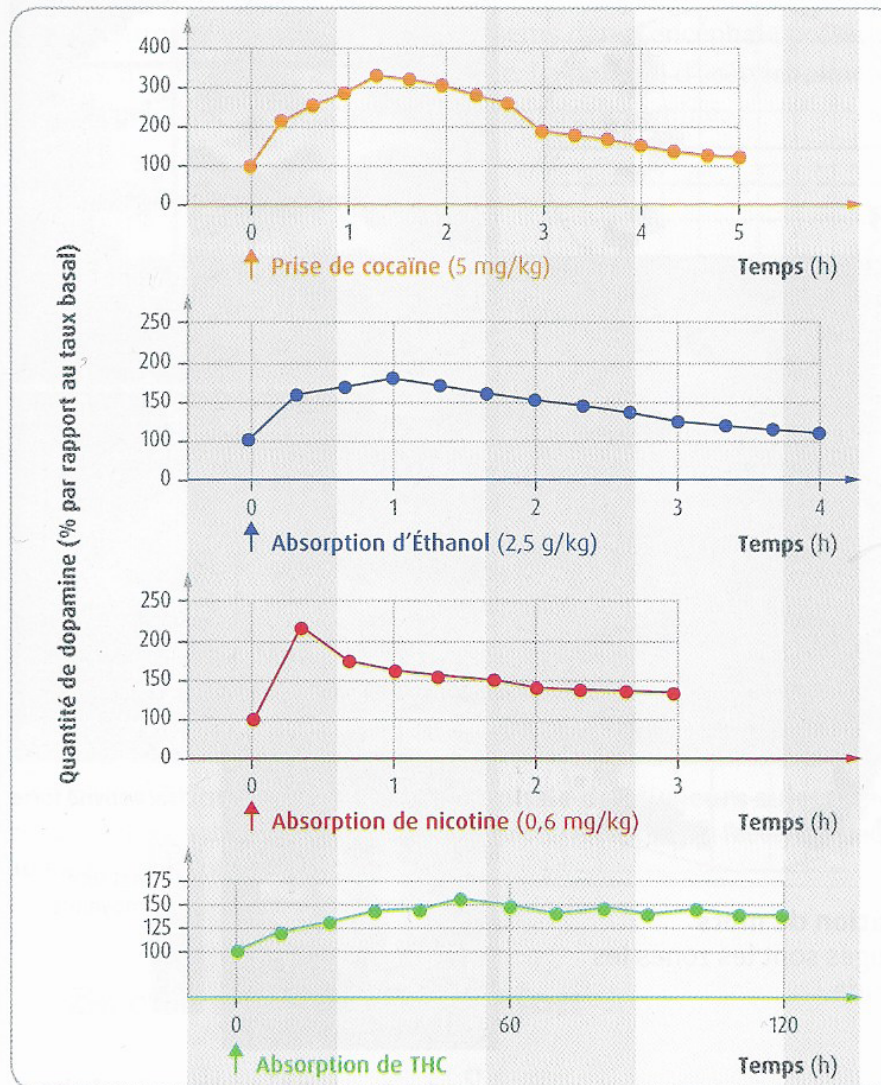
- L'addiction résulte d'une perturbation du système cérébral de récompense*. Ce système est à l'origine de la sensation de plaisir liée à certains comportements. Il fait intervenir différents centres nerveux du cerveau et un neurotransmetteur clé, la dopamine. Il renforce la sensation de désir ne pouvant être satisfaite que par le renouvellement du comportement afin de retrouver la sensation agréable (la « récompense »). Dans les conditions naturelles, l'effet du système de récompense est régulé par un système inhibiteur. Lors de la consommation de substances addictives, cette régulation devient insuffisante, entraînant l'accroissement de la consommation.

B Le système cérébral de récompense.

- Des chercheurs ont mesuré *in vivo* (chez le rat) la libération de dopamine dans un centre nerveux du système de récompense, le noyau accumbens, après administration de diverses substances addictives.

C Variation de la teneur en dopamine du noyau accumbens en fonction du temps.



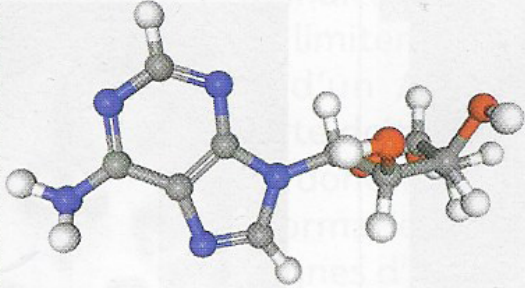
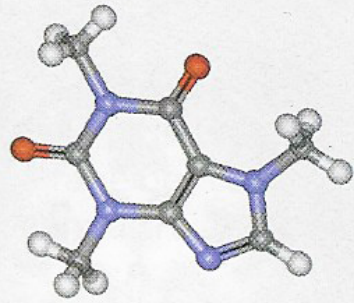


6 Libération de dopamine au niveau du noyau accumbens du cerveau de rat après la prise de différentes substances.

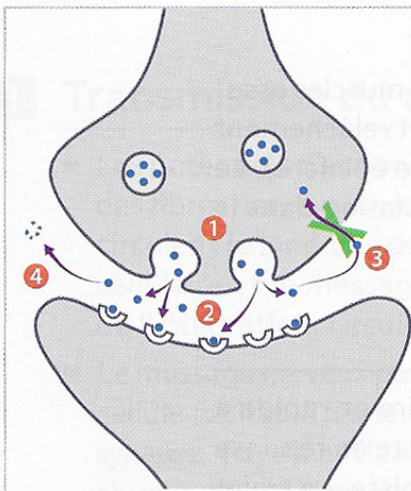
1 L'adénosine, la caféine et le sommeil

L'adénosine est l'une des molécules qui intervient dans la régulation du sommeil. Son taux augmente progressivement dans tout le cortex cérébral au cours de la journée tandis qu'il diminue progressivement pendant le sommeil.

La consommation de caféine peut altérer la qualité du sommeil et, en grande quantité, elle peut avoir des conséquences graves, comme des vomissements, de l'hypertension artérielle ou de l'arythmie. Une consommation prolongée de caféine peut déclencher un comportement addictif.

	Adénosine	Caféine
Modèle moléculaire	 A ball-and-stick model of the adenosine molecule, showing a purine ring system (blue and grey atoms) attached to a ribose sugar (grey, white, and red atoms).	 A ball-and-stick model of the caffeine molecule, showing a fused pyrimidine-imidazole ring system (blue and grey atoms) with three methyl groups (grey and white atoms) and two carbonyl groups (grey and red atoms).
Mécanisme d'action	Certains neurones impliqués dans le maintien de l'éveil possèdent des récepteurs membranaires capables de se lier à l'adénosine. La liaison adénosine/récepteurs membranaires inhibe l'activité de ces neurones et déclenche ainsi la somnolence.	La caféine est une molécule capable de se lier aux mêmes récepteurs que l'adénosine et ainsi de bloquer son action.

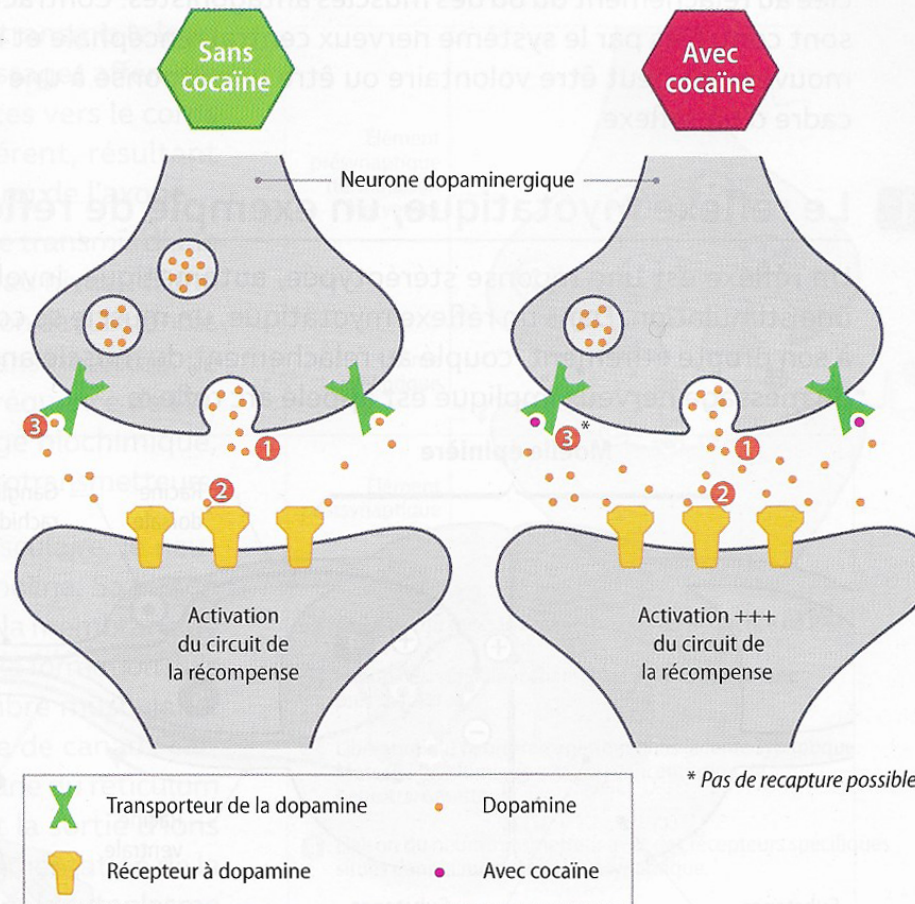
3 La dopamine, la cocaïne et le circuit de la récompense



- 1 Les vésicules synaptiques contenant la dopamine fusionnent avec la membrane présynaptique et libèrent leur contenu dans l'espace synaptique.
- 2 La dopamine diffuse dans l'espace synaptique (milieu extracellulaire) et se lie à des récepteurs membranaires du neurone postsynaptique.
- 3 La dopamine est recapturée à l'intérieur du neurone présynaptique grâce à des transporteurs membranaires.
- 4 La dopamine extracellulaire est dégradée par des enzymes dans l'espace synaptique.

a Modèle de fonctionnement d'une synapse à dopamine

Les neurones dopaminergiques sont des neurones qui synthétisent la dopamine et l'utilisent comme neurotransmetteur. La cocaïne est une molécule extraite de la feuille d'un arbuste, la coca.

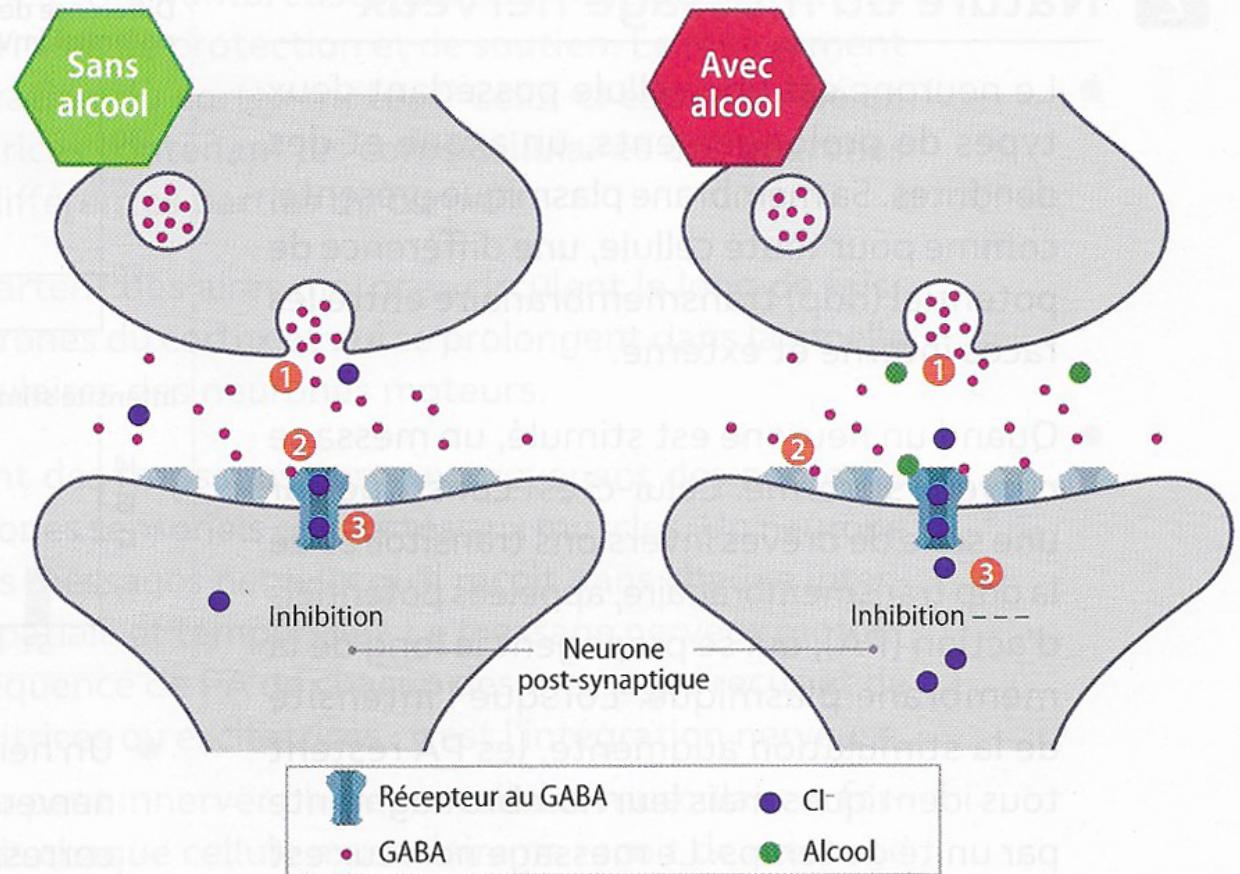


b Fonctionnement de la synapse à dopamine avec et sans cocaïne

4 L'alcool et les comportements associés

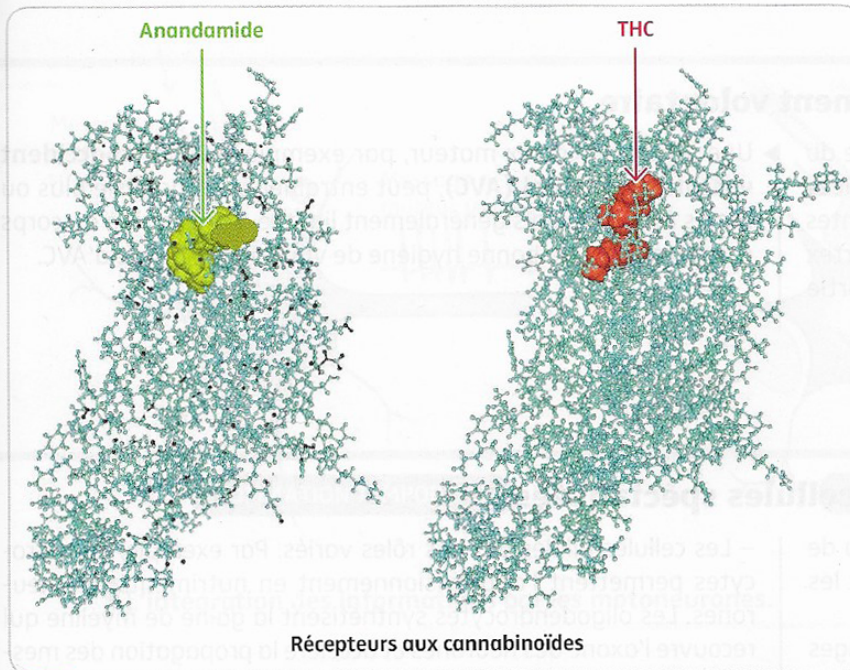
La consommation d'alcool est associée à une altération de la coordination motrice responsable de pertes d'équilibre et à un effet sédatif pouvant aller jusqu'au « coma » éthylique.

L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur de l'encéphale. Il joue un rôle important en empêchant l'excitation prolongée des neurones : l'interaction GABA/récepteurs membranaires diminue la possibilité de formation de messages nerveux au niveau du neurone postsynaptique (le neurone est moins excitable). Le récepteur au GABA possède une certaine affinité pour l'alcool.

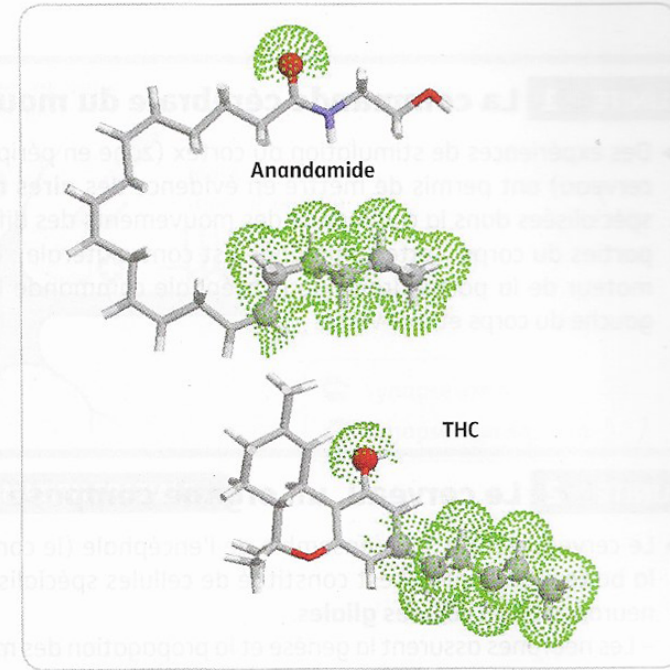


THC (Cannabis)

l'action du THC dans le cerveau



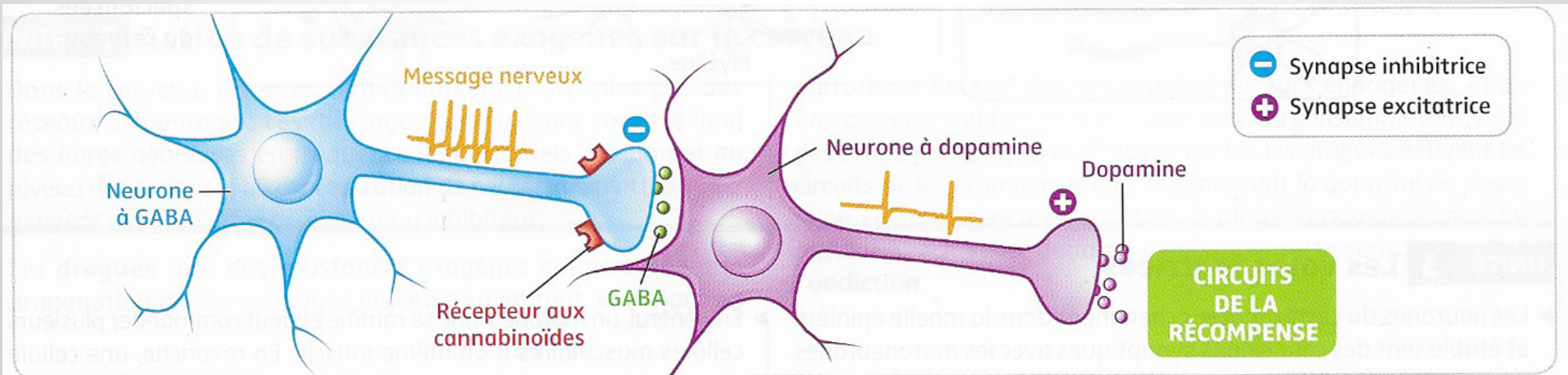
5 Récepteurs aux cannabinoïdes (en bleu) sur lesquels est fixée l'anandamide (un neurotransmetteur endogène, en vert) ou du THC (une molécule exogène contenue dans le cannabis). Ces récepteurs sont présents un peu partout dans le cerveau.



6 Molécules d'anandamide et de THC. Les zones symbolisées en vert correspondent aux motifs communs aux deux molécules. Ces deux molécules sont des agonistes, elles ont une action similaire.

	Anandamide	THC
Temps de demi-vie dans l'organisme (temps nécessaire pour que cette substance perde la moitié de son activité physiologique)	Quelques minutes seulement	25 à 36 heures au moins
Quantité dans le cerveau	Infime, non mesurable	225 ng/mL pour une dose ingérée de THC de 10 mg/kg
Constante d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes (<i>plus cette valeur est faible et plus l'affinité ligand/récepteur est forte</i>)	60 à 550 nmol/L	40 à 80 nmol/L

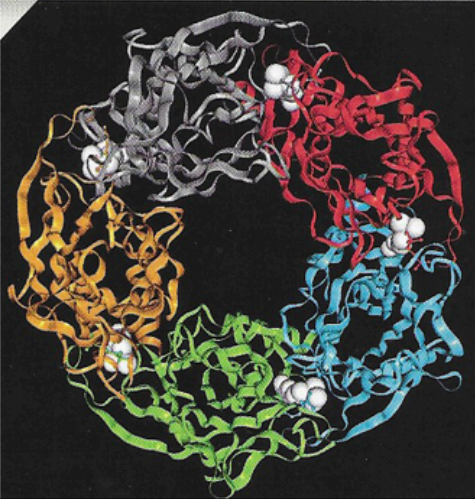
7 Comparaison de quelques caractéristiques des molécules d'anandamide et de THC.



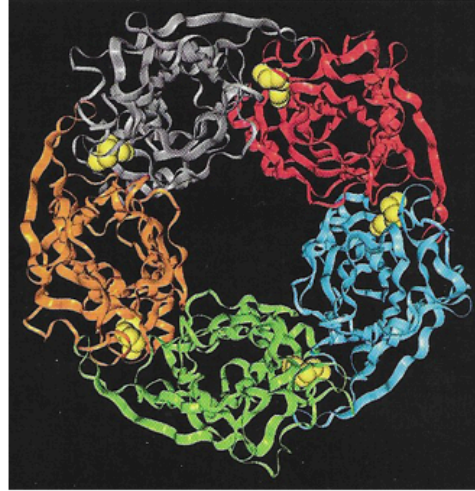
8 Mode d'action des récepteurs aux cannabinoïdes. En temps normal, les neurones à dopamine, qui activent les circuits de la récompense, sont inhibés par les neurones à GABA. La fixation d'un ligand (anandamide ou THC) sur les récepteurs aux cannabinoïdes lève cette inhibition et active les circuits **de la récompense, générant une sensation de plaisir.**

NICOTINE

En présence d'acétylcholine

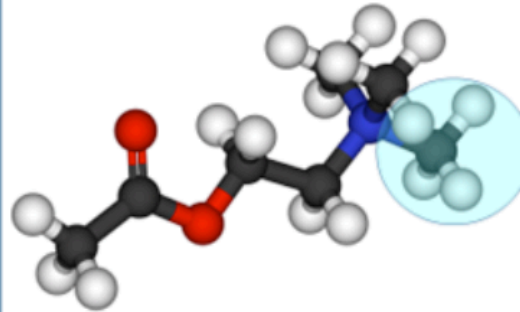


En présence de nicotine



Modélisation moléculaire du récepteur à l'acétylcholine en présence d'acétylcholine (en haut) et de nicotine (en bas). Des récepteurs à l'acétylcholine sont présents sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. L'activité électrique de ces neurones est augmentée par la nicotine.

Acétylcholine
Neurotransmetteur Naturel
 $C_7H_{16}NO_2$



Nicotine
Molécule imitatrice
 $C_{10}H_{14}N_2$

