

**M/S : médecine sciences**



**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 and Lucas Salomon

Volume 22, Number 10, octobre 2006

Biophotonique et imagerie

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

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)  
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this document

Tassin, J.-P., Lanteri, C. & Salomon, L. (2006). Un nouveau concept explicatif de la pharmaco-dépendance : le découplage des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques. *M/S : médecine sciences*, 22(10), 798–800.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

**Érudit**

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

et *miR164* lui-même sont présents chez d'autres dicotylédones, des monocotylédones et même des gymnospermes<sup>3</sup> [7, 11]. Cette conservation et le degré de redondance génique laissent penser

<sup>3</sup> 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](http://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](mailto: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.



tion aux psychostimulants de souris dépourvues de récepteur 5-HT<sub>2A</sub>. 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  $\alpha$ 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<sub>2A</sub> et  $\alpha$ 1b-adrénergiques. L'absence d'un récepteur (par exemple 5-HT<sub>2A</sub>) 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<sub>2A</sub> and  $\alpha$ 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<sup>e</sup> 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<sup>+</sup> T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006 ; 20 août, online.