

Actualités

Neurobiologie

Pourquoi ne devenons-nous pas tous dépendants ?

Des neurobiologistes ont identifié un mécanisme moléculaire qui freine l'installation d'une addiction – ou la favorise quand il est défectueux.



Certaines substances activent un circuit cérébral qui nous pousse à désirer en consommer à nouveau. Un processus plus ou moins susceptible de s'emballer selon les personnes.

Tout le monde n'est pas égal face à l'addiction : certains parviennent à garder un usage récréatif de la cigarette ou de la drogue, tandis que d'autres ont vite besoin d'enchaîner les prises, même quand cela ne leur procure plus aucun plaisir. La proportion de personnes qui deviennent dépendantes varie selon les « drogues ». Elle est par exemple estimée à 17 % pour la cocaïne et à 32 % pour le tabac, produit le plus addictif. L'équipe de Salah El Mestikawy, du CNRS, a découvert un mécanisme moléculaire qui freine l'installation de la dépendance – et qui peut se dérégler chez certains.

Toutes les drogues ont un point commun : elles augmentent l'action de la dopamine, un neuromodulateur (une substance qui module la communication

entre neurones) essentiel pour ressentir un désir. La dopamine est produite par des neurones situés à la base du cerveau et qui la libèrent à de nombreux autres endroits de l'encéphale *via* de longues connexions. Elle vient notamment stimuler l'activité du noyau accumbens, une structure clef du « circuit de la récompense ». Quand il est activé, ce circuit crée une sensation de plaisir et de motivation. Le sujet est ainsi conduit à exécuter à nouveau l'action ayant conduit à cette « récompense ».

Chez les personnes dépendantes, le circuit de la récompense s'emballer et pousse à une consommation compulsive. Or, dans le noyau accumbens, la libération de dopamine est modulée par plusieurs types de neurones. Certains, nommés interneurons cholinergiques, sécrètent deux

neurotransmetteurs (molécules qui assurent la communication entre neurones), l'acétylcholine et le glutamate. Le premier augmente la libération de dopamine, tandis que le second l'inhibe. Ce « bilinguisme neuronal » a été découvert par l'équipe de Salah El Mestikawy en 2002.

Les chercheurs soupçonnaient ainsi le glutamate de freiner le développement d'une addiction, en limitant la réactivité du circuit de la récompense. Pour le vérifier, ils ont modifié génétiquement des souris afin d'empêcher le glutamate d'agir. Ils ont rendu dysfonctionnelle une protéine nommée VGLUT3, qui est un transporteur vésiculaire du glutamate – elle permet au neurotransmetteur de s'accumuler dans de petits « sacs » à l'intérieur des neurones, lesquels sont ensuite

déversés dans la synapse (jonction entre deux neurones).

Les chercheurs ont ensuite donné aux souris la possibilité de s'injecter de la cocaïne, grâce à un cathéter relié à une seringue qu'elles activaient en donnant un coup de museau dans un endroit particulier de leur cage. La cocaïne augmente l'action de la dopamine en empêchant son évacuation des synapses. Comme attendu, les souris génétiquement modifiées se sont révélées plus vulnérables à l'addiction que des souris normales : elles s'administraient bien plus de drogue et rechutaient plus souvent après un sevrage. En outre, les neurones de leur noyau accumbens ont subi des évolutions morphologiques qui les ont rendus plus sensibles à l'action de la dopamine. Même si l'addiction a d'autres composantes,

Biomédecine

Des bactéries contre le diabète de type 1

Des bactéries de la flore intestinale stimulent la production, dans le pancréas, de molécules qui réfrènt son inflammation, responsable du diabète de type 1. Julien Diana, de l'institut Necker-Enfants Malades (INEM, Unité 1151, Inserm/CNRS/Université Paris-Descartes), qui a dirigé l'étude, nous explique ces résultats et leurs implications.

elle est caractérisée de façon assez fiable par ce type d'observations et d'expériences sur un modèle animal.

Restait à montrer que le mécanisme existe aussi chez l'homme. Les chercheurs ont alors analysé le gène qui code VGLUT3 chez des toxicomanes ayant développé de nombreuses addictions. Par rapport à des personnes non droguées, ce gène présentait 10 fois plus souvent des mutations. Les personnes ayant un transporteur VGLUT3 dysfonctionnel risqueraient donc davantage de développer une addiction.

C'est toutefois loin d'être le seul facteur de risque : seuls 5 % des patients polytoxicomanes présentaient une telle mutation. La dépendance peut donc avoir de multiples autres causes. En outre, précise Salah El Mestikawy, « ces mutations ne sont pas forcément une mauvaise chose. Si votre circuit de la récompense, qui assure votre motivation, est particulièrement actif et que vous décidez de faire du sport, de la musique ou des maths, c'est très bien. Cela ne devient néfaste que si vous basculez dans la drogue, la cigarette, les jeux d'argent, etc. ».

Quoi qu'il en soit, ces résultats fournissent une nouvelle piste pour développer des médicaments qui freineraient l'entrée dans l'addiction, en empêchant l'emballement du circuit de la récompense. Et même sans substance pharmacologique, insiste Salah El Mestikawy, « il pourrait être d'une grande aide de sensibiliser les jeunes qui ont cette vulnérabilité, en leur expliquant que ce talon d'Achille – une propension supérieure à tomber dans la dépendance – est aussi une force, à savoir une plus grande aptitude à la motivation ».

Guillaume Jacquemont

D. Y. Sakae et al., *Molecular Psychiatry*, en ligne le 4 août 2015

Quel a été le point de départ de vos travaux ?

Julien Diana : Nous avons montré qu'un peptide antimicrobien nommé CRAMP joue un rôle dans le déclenchement du diabète de type 1. Nous avons voulu savoir si ce peptide avait d'autres rôles dans cette maladie.

Que sont les peptides antimicrobiens ?

J. D. : Ces petites molécules sont produites dans divers organes par des cellules immunitaires, tels les neutrophiles, mais aussi des cellules non immunitaires, telles les cellules épithéliales. Elles permettent de détruire rapidement les micro-organismes pathogènes. Mais il a été montré qu'elles participent aussi à la régulation de la réponse immunitaire dans des maladies auto-immunes telles que le lupus et le psoriasis. Cela nous a fait penser qu'elles pouvaient influencer sur le développement du diabète auto-immun de type 1.

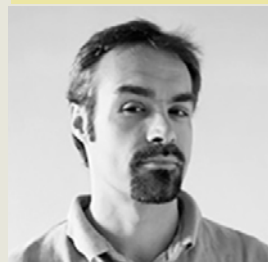
Quelle a été votre démarche ?

J. D. : Nous voulions savoir si des cellules du pancréas, les cellules β , pouvaient produire le peptide CRAMP et ainsi se défendre contre une attaque immunitaire. Nous avons montré, chez la souris et chez l'homme, qu'elles produisent bien le peptide. Et que CRAMP peut inhiber l'activité inflammatoire des cellules immunitaires qui infiltrèrent le pancréas au

cours du diabète. On a bien affaire ici à un mécanisme de protection des cellules β .

Alors que CRAMP participe au déclenchement de la maladie ?

J. D. : Oui. Le peptide a deux rôles ambivalents, on essaye de comprendre pourquoi. Mais ces deux rôles ont lieu à des phases très différentes de la maladie. Le rôle déclencheur a été montré chez des souris très jeunes. Des neutrophiles alors présents dans le pancréas produisent le peptide CRAMP, ce qui amorce la maladie. Chez les



Julien Diana, INEM, Inserm U1151, Paris

souris adultes, ce sont des cellules β qui produisent le peptide, lequel devient protecteur.

Quel est le rapport avec la flore intestinale ?

J. D. : Les peptides antimicrobiens sont très étudiés. Les bactériologistes essayent de s'en servir comme alternative aux antibiotiques. Ils ont ainsi trouvé que les principaux inducteurs de leur production sont des acides gras à chaîne courte produits par des bactéries de la flore intestinale. Nous avons étudié cette possibilité

dans notre cas. Chez des souris modifiées qui développent spontanément le diabète de type 1 en vieillissant, nous avons montré un défaut de ces acides gras et du peptide CRAMP, dû à une sous-représentation des bactéries de la flore qui les produisent. Des patients atteints de la maladie ont aussi ce défaut.

Est-ce la première fois qu'on montre un effet de la flore sur l'environnement immunitaire du pancréas ?

J. D. : C'est la première fois que l'on montre un mécanisme complet et direct de composés produits par la flore et qui préviennent l'auto-immunité dans le pancréas. Ce pourrait être un mécanisme général de maintien de la tolérance dans les organes périphériques. Nous allons lancer des études sur d'autres maladies auto-immunes, telle la sclérose en plaques, et sur d'autres peptides antimicrobiens, pour voir s'il peut être généralisé.

Ces travaux ouvrent-ils des pistes thérapeutiques contre le diabète de type 1 ?

J. D. : On pourrait imaginer une thérapie par transfert de la flore intestinale d'individus sains. Une alimentation riche en fibres pourrait aussi être bénéfique, car les acides gras à chaîne courte sont le produit de leur fermentation.

Marie-Neige Cordonnier

J. Sun et al., *Immunity*, vol. 43, 2015