

Thème 3A Comportements,
Mouvements et
Système nerveux

Réf.13

**Chap.XIII Le cerveau, un
organe fragile à préserver**

**Quels sont les effets des
substances psychoactives sur le
cerveau ? Pourquoi et
comment la prise de
substances exogènes peut-elle
entraîner la perturbation de la
transmission des messages
nerveux ?**



I Le circuit nerveux de la récompense et les comportements addictifs

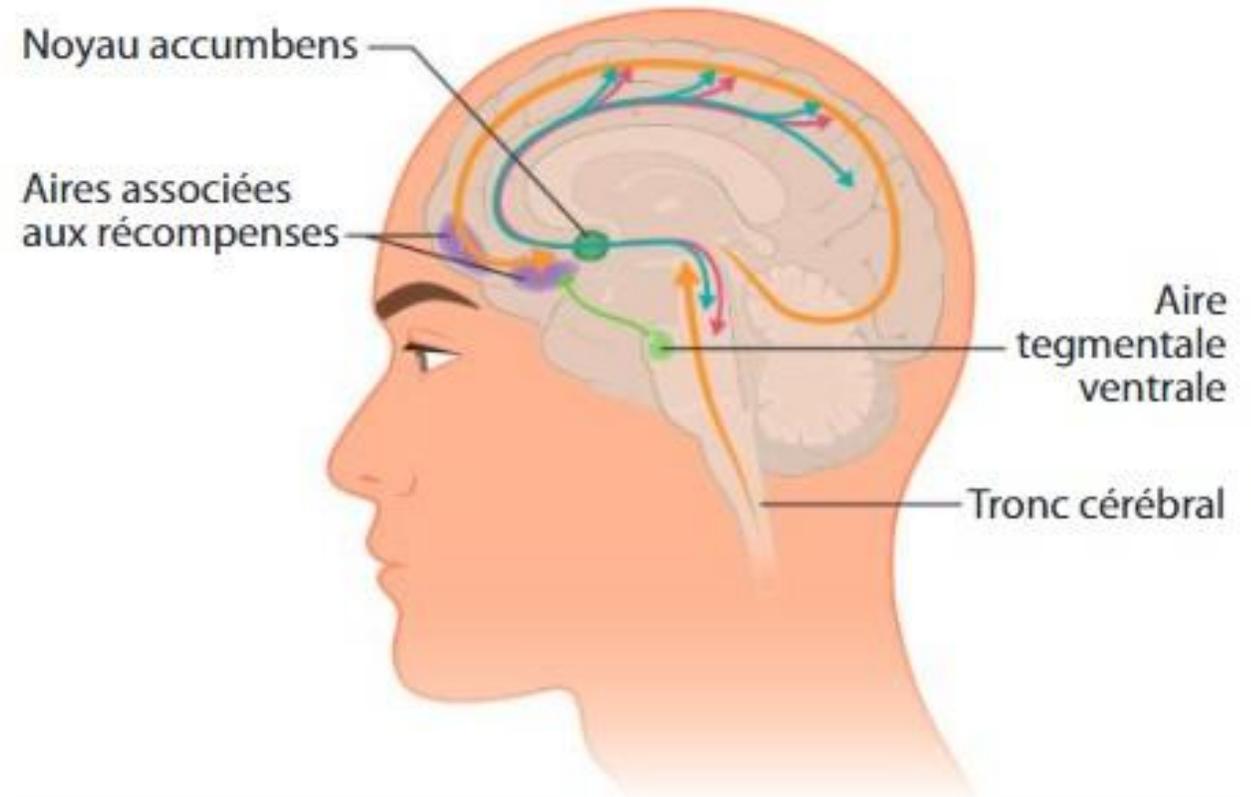
A Le circuit nerveux de la récompense

L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la répétition d'actes (consommation de substances ou certains comportements comme le jeu) malgré les conséquences néfastes pour le sujet.

Manger, boire ou se reproduire sont des comportements essentiels pour la survie de l'individu et de l'espèce. Ces comportements sont associés au fonctionnement de structures cérébrales organisées en un réseau appelé le circuit de la récompense.

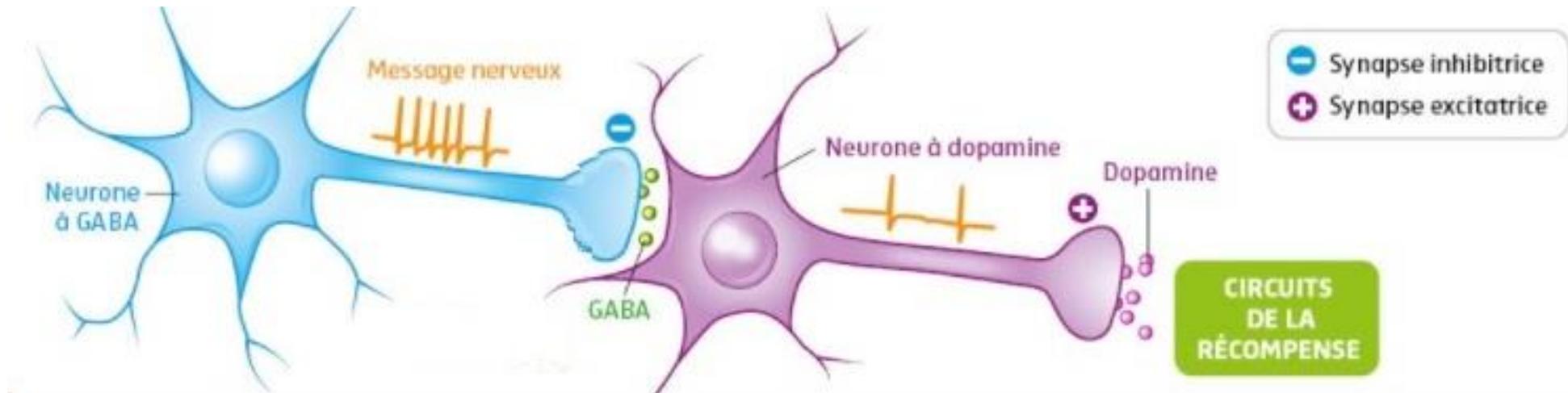
Ce circuit occupe un rôle central dans la mise en place et le maintien d'un comportement addictif.

Trois systèmes de neurones (dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques) interviennent pour réguler le circuit. Le dysfonctionnement de l'un d'entre eux peut générer l'addiction.



- | | |
|------------------------------|---|
| ● Neurones sérotoninergiques | → Parcours et traitement de l'information |
| ● Neurones noradrénergiques | → Parcours et traitement de l'information sensorielle |
| ● Neurones dopaminergiques | |

Neurone dopaminergique et neurone à GABA



B Comportement addictif

Addiction au cannabis

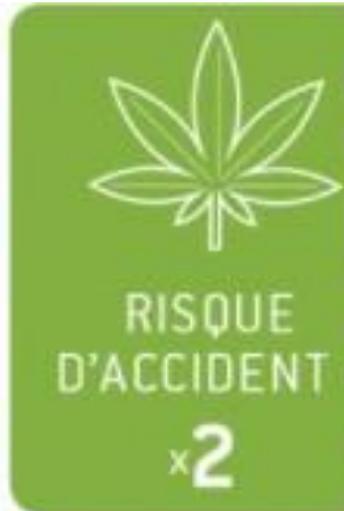
Un sujet est considéré comme souffrant d'une addiction quand il présente au moins deux critères parmi les suivants :

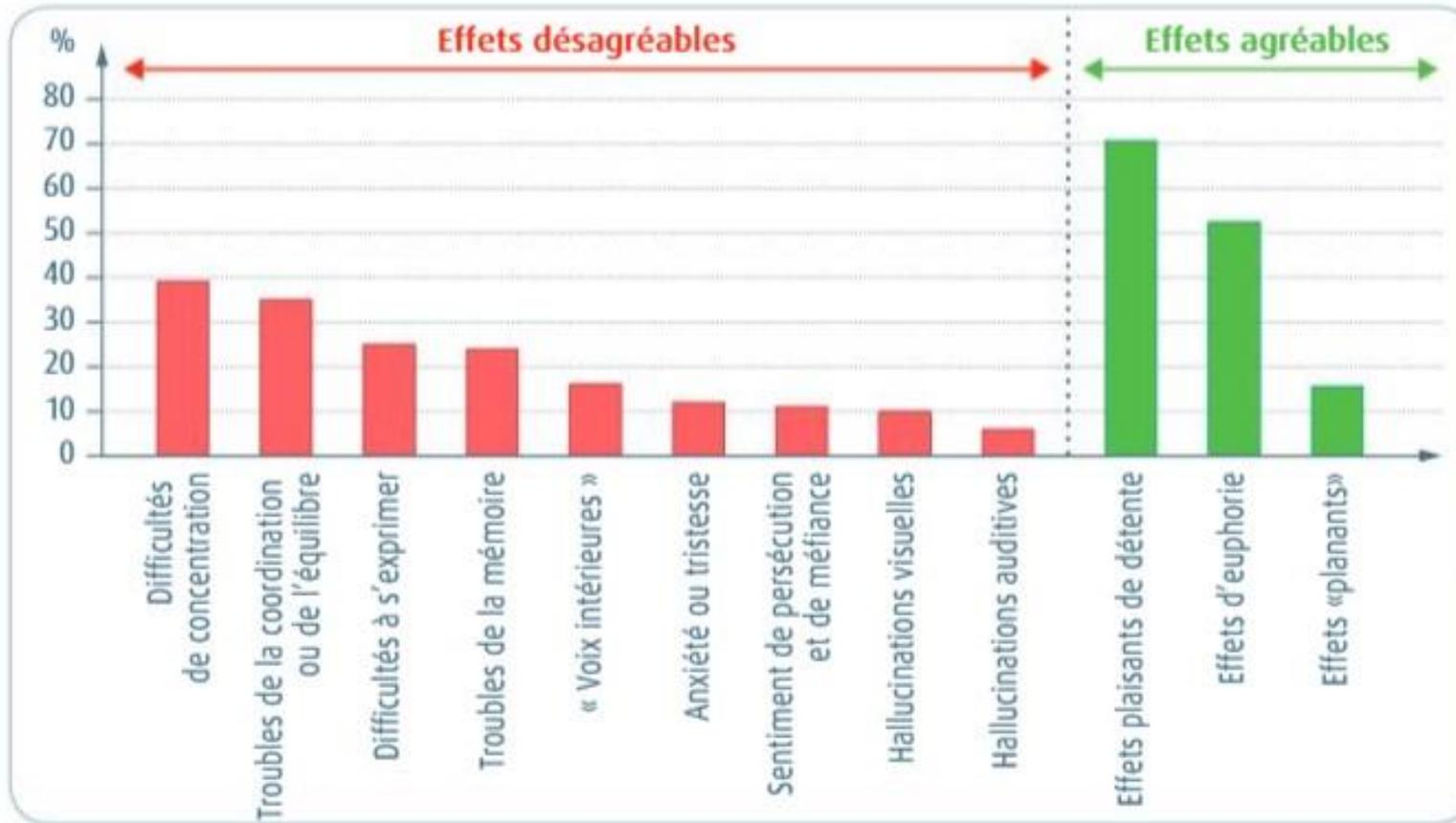
- besoin impérieux et irréprensible de consommer la substance ;
- beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ;
- augmentation de la tolérance au produit addictif ;
- présence d'un syndrome de sevrage ;
- usage même lorsqu'il y a un risque physique ;
- activités réduites au profit de la consommation ;
- poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques ;
- ...

Source : Inserm

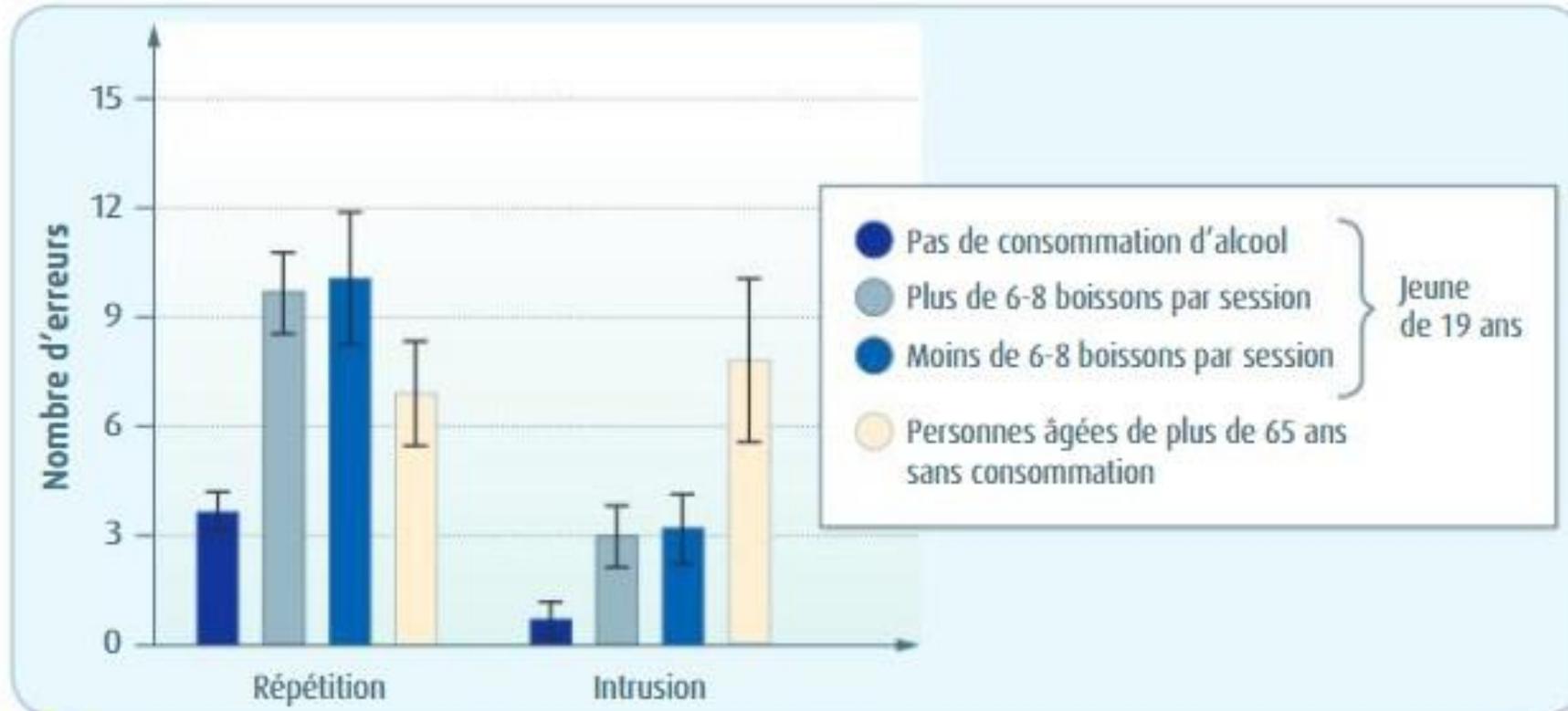
1 Le diagnostic d'une addiction (*Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders*).

Affiche de prévention routière et risque d'accident de la route en cas d'usage de cannabis.





2 Effet ressenti lors de la première prise de cannabis. Cet histogramme présente les résultats d'une étude portant sur 880 étudiants (âge moyen 20 ans, 65 % de femmes, 35 % d'hommes). Total supérieur à 100 %, les personnes ayant pu mentionner plusieurs effets.



3 **Nombre d'erreurs dans une épreuve de mémorisation verbale chez des adolescents de 19 ans.** L'épreuve consiste en cinq essais d'apprentissage d'une liste formée de 16 mots appartenant à quatre catégories sémantiques distinctes (fleurs, poissons, vêtements, fruits). Les erreurs d'intrusion correspondent à l'ajout d'un mot qui n'était pas dans la liste tandis que les erreurs de répétition consistent à donner le même mot correct deux fois dans le même essai de d'apprentissage.

La dépendance désigne un état psychologique et/ou physique qui se manifeste par un besoin irrésistible et répété de consommer une substance psychoactive (alcool, nicotine, THC du cannabis, etc.) ou de comportement (addiction au jeu, à Internet, etc.). La situation de dépendance d'un individu peut avoir de lourdes conséquences au plan familial, social, scolaire ou professionnel, car elle entraîne des conduites à risque et des mécanismes de repli sur soi. L'addictologie est le domaine médical qui traite ces questions.

4 La dépendance et ses méfaits.

Quantité de dopamine (% par rapport au taux basal)

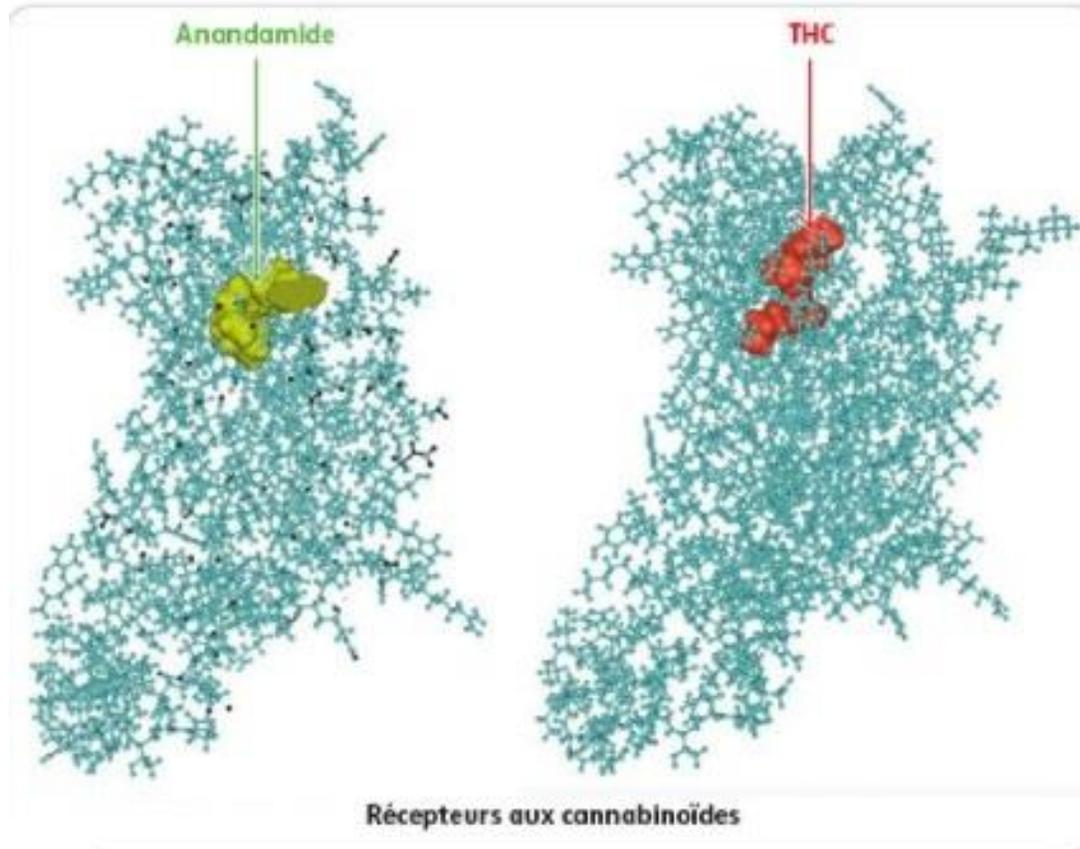


6 Libération de dopamine au niveau du noyau accumbens du cerveau de rat après la prise de différentes substances.

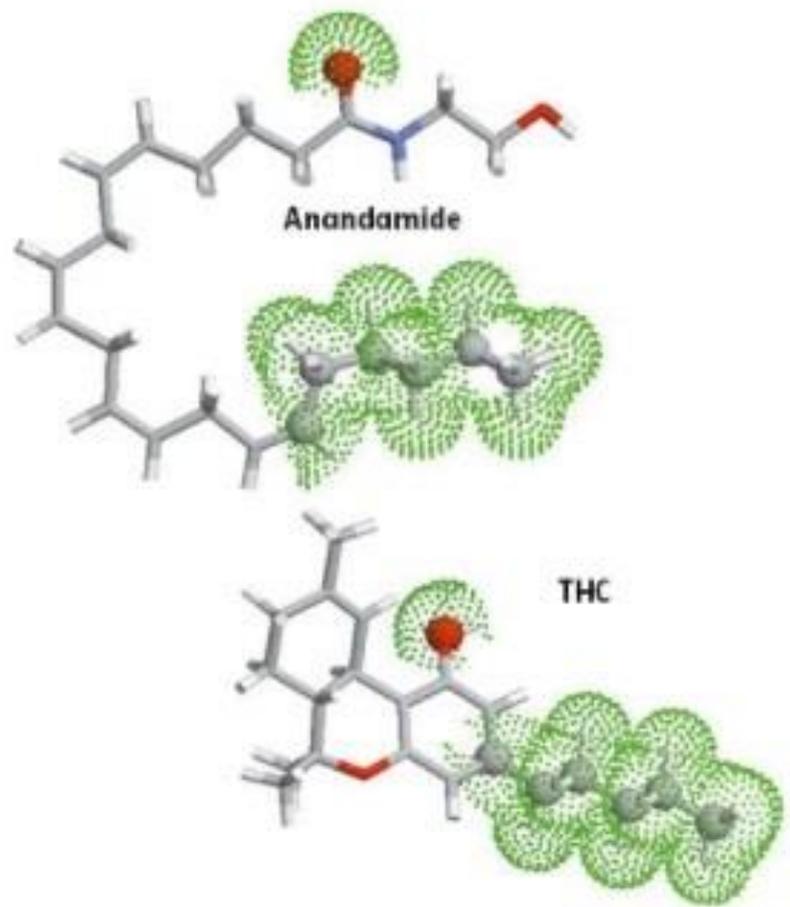
II Mode d'action des molécules exogènes sur le système nerveux

A Mécanismes généraux et B Quelques exemples de substances addictives

Exemple 1: le THC



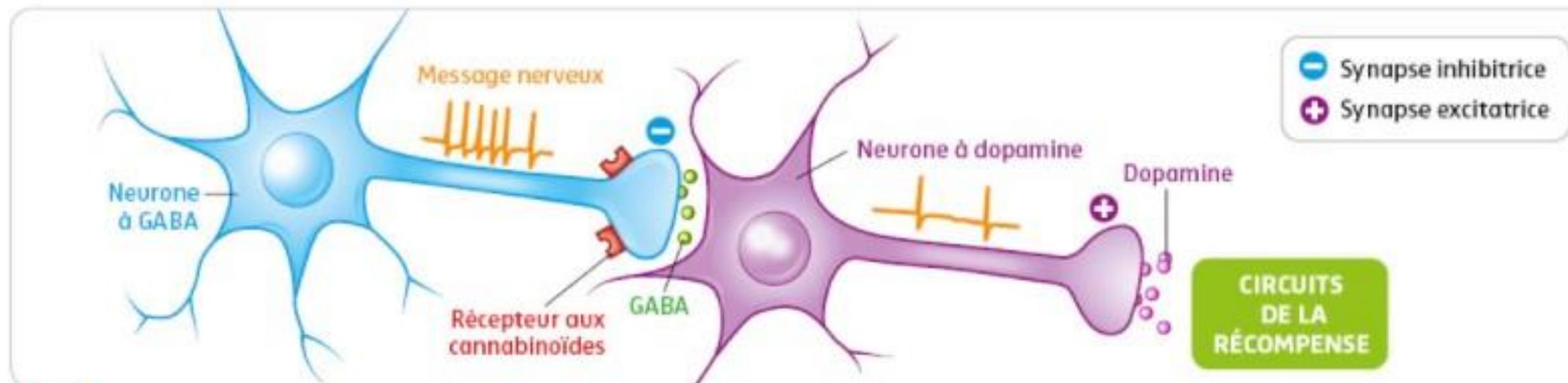
Récepteurs aux cannabinoïdes (en bleu) sur lesquels est fixée l'anandamide (un neurotransmetteur endogène, en vert) ou du THC (une molécule exogène contenue dans le cannabis). Ces récepteurs sont présents un peu partout dans le cerveau.



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 (plus cette valeur est faible et plus l'affinité ligand/récepteur est forte)	60 à 550 nmol/L	40 à 80 nmol/L

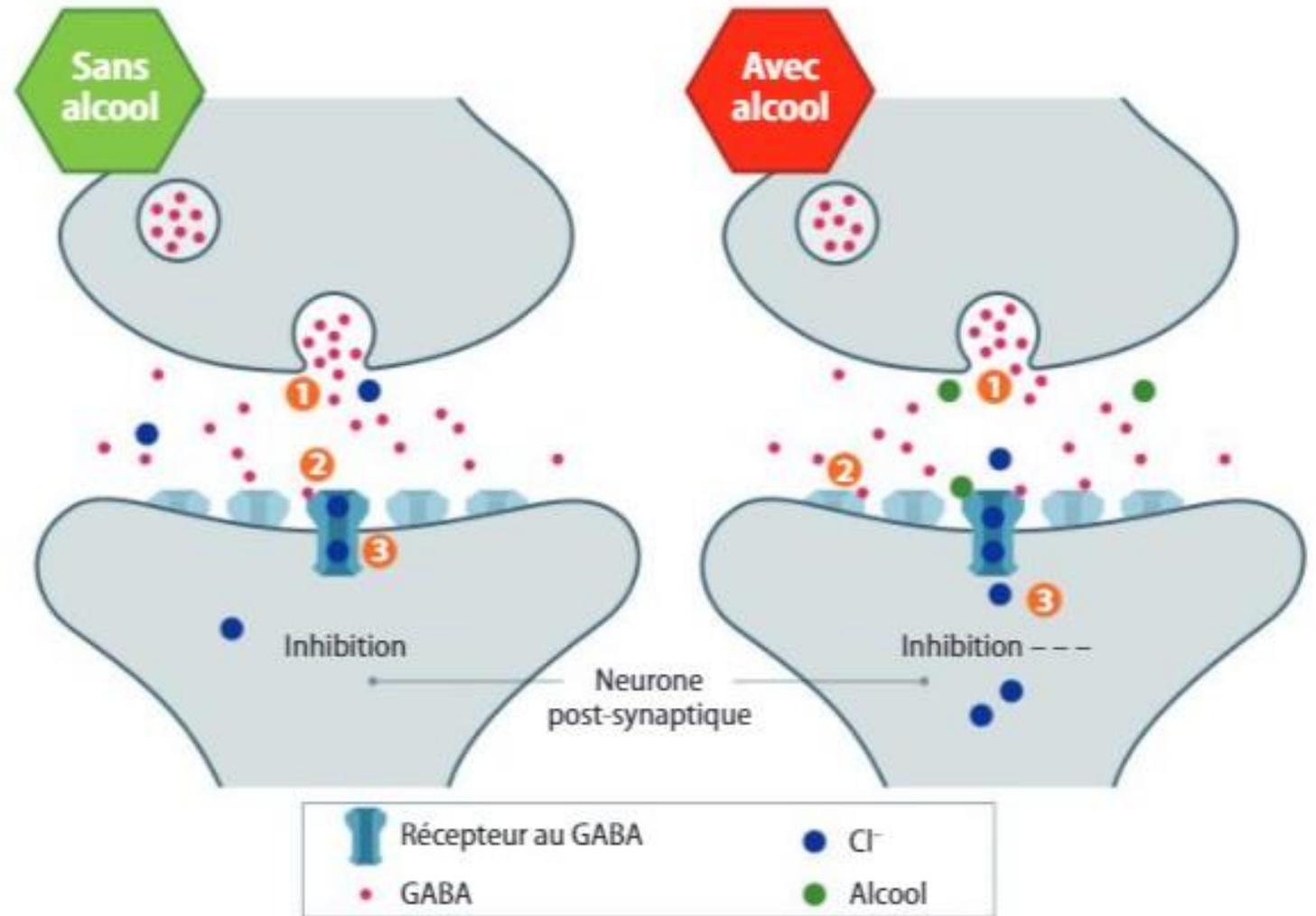
Comparaison de quelques caractéristiques des molécules d'anandamide et de THC.



Exemple 2: 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-butérique (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.



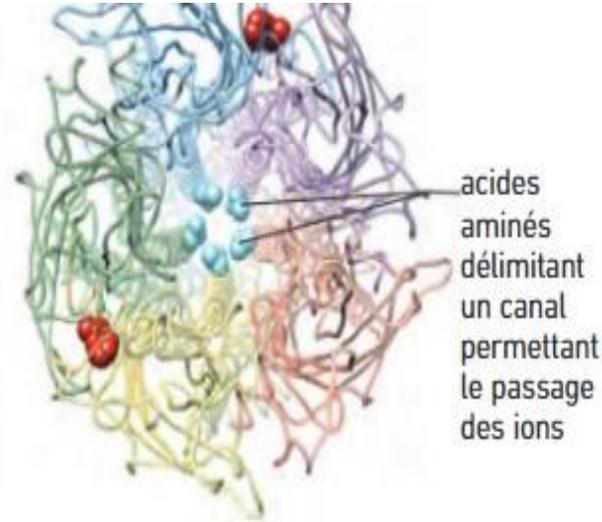
Exemple 3: l'effet de la nicotine sur le cerveau

- **Une action sur les récepteurs de l'acétylcholine**

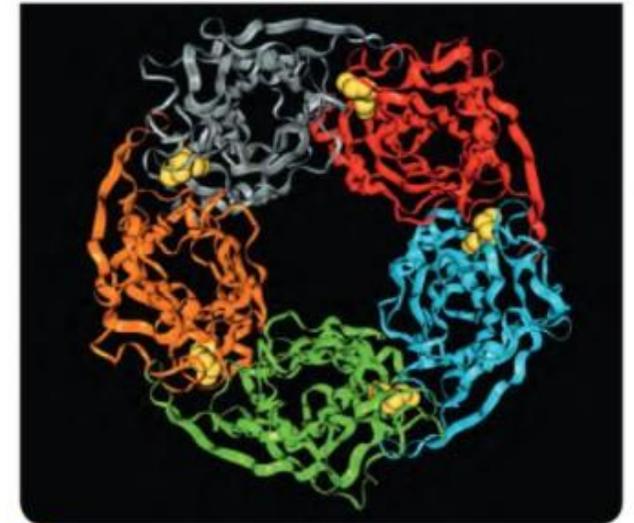
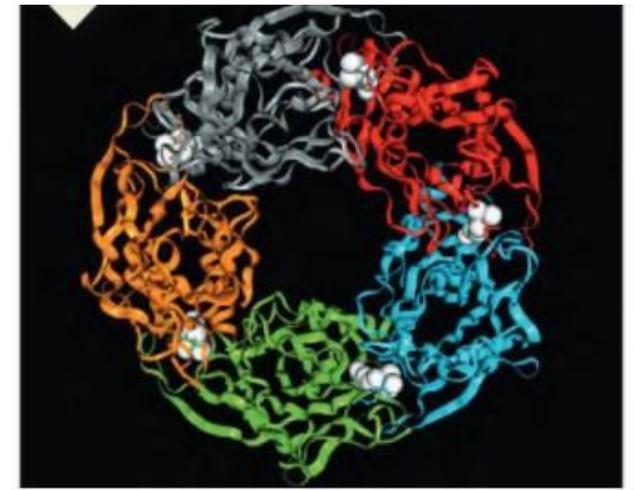
La nicotine, substance contenue dans le tabac, agit au niveau de certains récepteurs du neurotransmetteur acétylcholine. Ces récepteurs portent d'ailleurs le nom de récepteurs nicotiniques.

Ces récepteurs sont des protéines-canaux*

Lorsqu'ils sont activés, ils laissent pénétrer des ions Na^+ à travers la membrane, entraînant une légère dépolarisation. L'ouverture des canaux est provoquée par le rapprochement de deux acides aminés, Cys et Trp, des chaînes peptiques du récepteur.



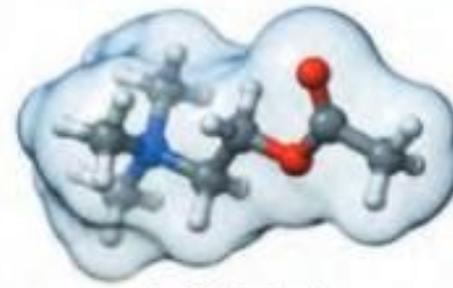
A Nicotine (en rouge) fixée sur le récepteur de l'acétylcholine.



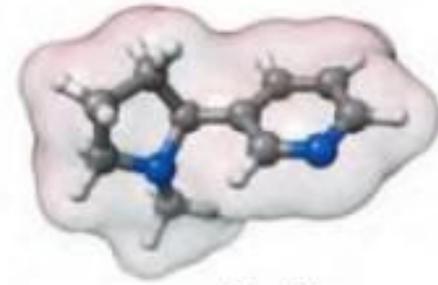
7 Modélisation moléculaire du récepteur à l'acétylcholine en présence d'acétylcholine (en haut) et de nicotine (en bas). Des récepteurs à l'acétylcholine sont présents sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. L'activité électrique de ces neurones est augmentée par la nicotine.

À l'aide d'un logiciel de modélisation moléculaire :

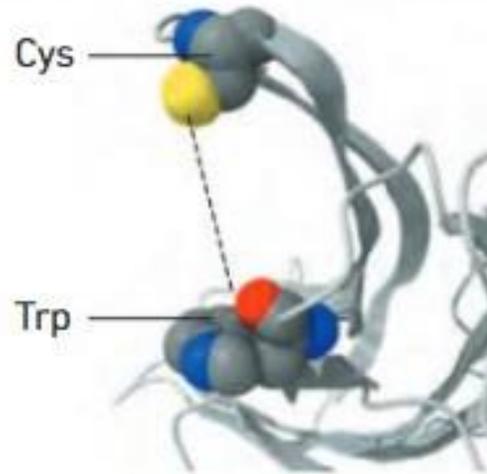
- Observer la fixation de la nicotine sur le récepteur de l'acétylcholine.
- Mesurer la distance entre les deux acides aminés impliqués dans l'ouverture de cette protéine-canal sur trois modèles moléculaires.



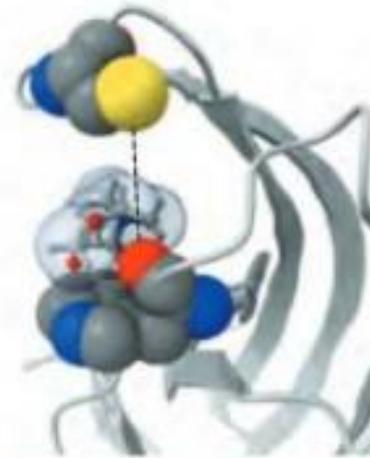
Acétylcholine



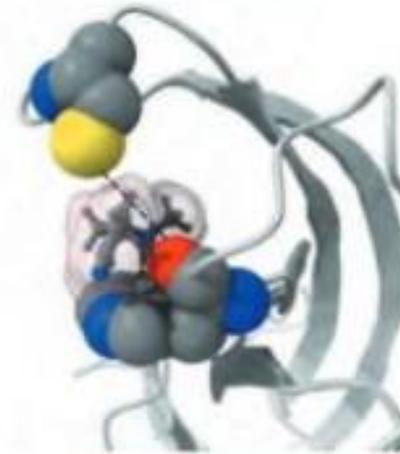
Nicotine



récepteur seul



récepteur + acétylcholine

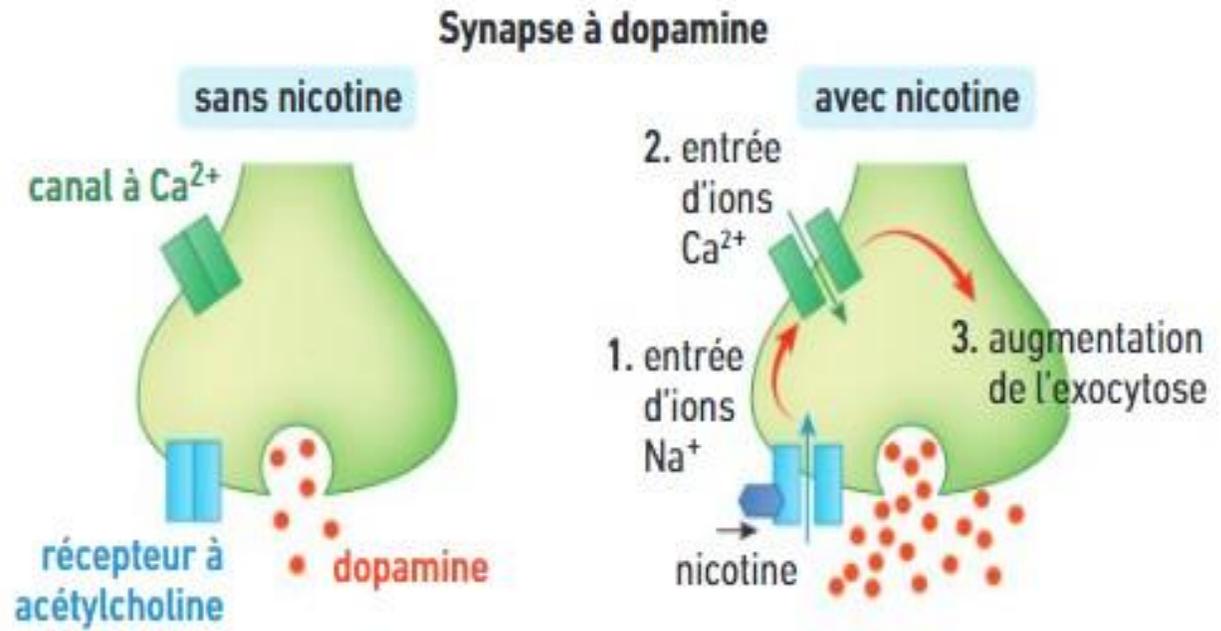


récepteur + nicotine

B Distance entre les acides aminés responsables de l'activation du récepteur.

- **L'effet en cascade de la nicotine**

Les récepteurs nicotiniques sont présents non seulement sur la membrane postsynaptique des synapses à acétylcholine mais également sur la membrane présynaptique de neurones libérant d'autres neurotransmetteurs comme la dopamine, le GABA, le glutamate. La nicotine entraîne donc une perturbation de l'activité de nombreuses synapses dans le cerveau à l'origine des divers effets ressentis.



G Une modification du fonctionnement synaptique.