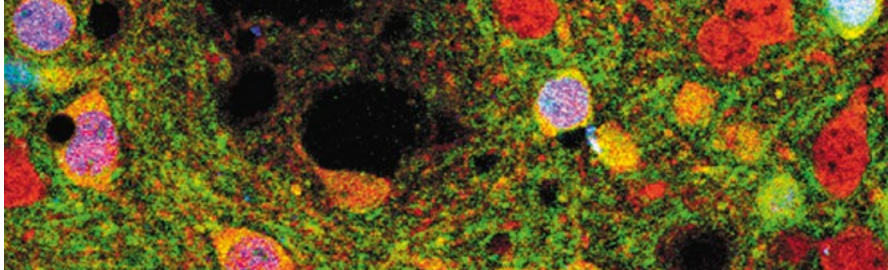


ADDICTION

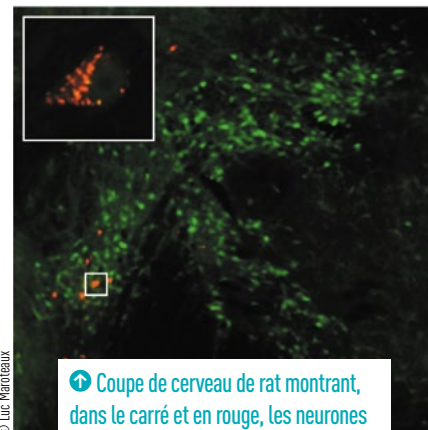
La sérotonine
en jeu !

© Inserm/Jean-Antoine Girault

De quoi réécrire les livres de neurobiologie et permettre une meilleure prévention des dépendances ! Telles pourraient être les retombées des travaux de Luc Maroteaux sur la dépendance à la cocaïne. Avec son équipe parisienne, il a en effet révélé le rôle jamais prouvé alors d'un neurotransmetteur, la sérotonine, dans l'addiction.

La cocaïne est l'une des drogues les plus addictives qui soient. Jusque-là, il était bien établi qu'elle agissait sur le cerveau en augmentant la libération d'une substance neuronale appelée dopamine. Ce neurotransmetteur stimule le circuit cérébral de la récompense, celui qui induit une sensation de satisfaction et nous incite à répéter les expériences plaisantes, à l'origine de la dépendance. Or, de nouveaux travaux menés par le neuroscientifique **Luc Maroteaux** montrent que le mécanisme d'action de la cocaïne fait aussi intervenir une autre substance neuronale cruciale, dont l'implication n'avait jamais été démontrée rigoureusement : la sérotonine. Laquelle agit en se fixant sur son récepteur 5-HT_{2B}, à la surface des neurones. Le chercheur et ses collègues ont réalisé toute une série d'expériences, notamment sur des souris modifiées génétiquement pour ne plus fabriquer le récepteur à la sérotonine 5-HT_{2B}. « *Après avoir injecté de la cocaïne à ces rongeurs, nous avons évalué l'effet de l'absence de*

ce récepteur sur leur réponse à la cocaïne. Pour cela, nous avons mesuré leur activité locomotrice dans un corridor circulaire, en sachant que la cocaïne augmente cette activité », précise Luc Maroteaux. Résultat : l'équipe a observé une réponse plus forte à la cocaïne, avec un doublement de la distance parcourue par les souris modifiées. D'où la conclusion que la libération de dopamine, liée à la prise de cocaïne, est régulée par la sérotonine : l'absence de ces récepteurs augmente la sécrétion de dopamine.



© Luc Maroteaux

↑ Coupe de cerveau de rat montrant, dans le carré et en rouge, les neurones dopaminergiques (agrandissement en haut à gauche) innervant le noyau accumbens, impliqués dans l'addiction à la cocaïne et régulés par la sérotonine.

« Cela signifierait qu'il est possible de repérer les personnes à risque d'addiction à la cocaïne »

Afin d'en savoir plus, les chercheurs ont ensuite mené des expériences de neuropharmacologie moléculaire et d'étude de l'activité électrique neuronale, sur des coupes de cerveau et des neurones dopaminergiques identifiés. Il est alors apparu que les récepteurs 5-HT_{2B} impliqués se situent sur des neurones dopaminergiques qui innervent le noyau accumbens, une zone cérébrale intervenant dans le circuit de la récompense, et que leur absence diminue l'activité de ces neurones. Paradoxalement, cela induit une diminution de la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens – alors que la cocaïne provoque une augmentation de la sécrétion de dopamine dans le reste du cerveau. « *Nos résultats indiquent qu'en se fixant sur ses récepteurs 5-HT_{2B}, la sérotonine contrôle la quantité de dopamine relarguée par les neurones dopaminergiques. Quand ces récepteurs font défaut, cette sécrétion est anormalement basse* », explique Luc Maroteaux.

Or, plusieurs travaux d'imagerie cérébrale chez l'humain ont montré que les individus dépendants à la cocaïne présentent eux aussi, paradoxalement, une activation plus faible du noyau accumbens et une sécrétion diminuée – et non augmentée – de dopamine dans cette région, à l'inverse de ce qui se produit dans le reste du cerveau. Ainsi, l'absence du récepteur 5-HT_{2B} chez les souris induit une situation neuronale similaire à celle observée chez des toxicomanes.

« *Cette similitude entre nos souris et les personnes cocaïnomanes suggère que les individus avec une mutation génétique qui invalide le récepteur 5-HT_{2B} pourraient avoir une propension plus grande à devenir dépendants à cette drogue, développe Luc Maroteaux. Si un tel lien était confirmé, cela signifierait qu'il est possible de repérer les personnes à risque d'addiction à la cocaïne – ou une autre substance –, juste en analysant leur génome.* » Désormais, les chercheurs tentent de démontrer l'existence de ce possible lien. **Kheira Bettayeb**

Luc Maroteaux : unité 839 Inserm/Université Pierre-et-Marie-Curie, Institut du Fer-à-Moulin

S. Doly et al. *The Journal of Neuroscience*, 21 septembre 2017 ; doi : 10.1523/JNEUROSCI.1354-17.2017