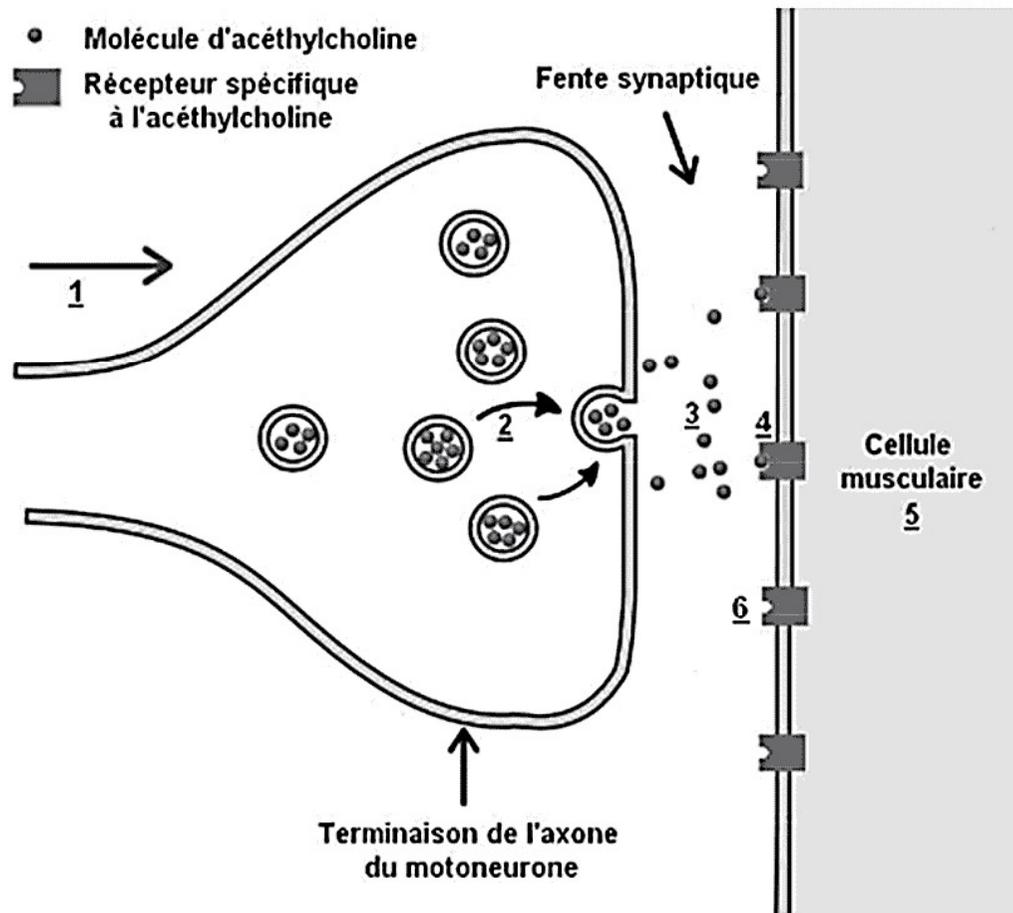


## Chapitre 3 : l'action de substances exogènes sur le système nerveux

- I. L'action de substances exogènes sur le système nerveux périphérique : exemple du curare
- II. L'action de substances exogènes sur le cerveau



# Synapse neuromusculaire



## Légende :

1 : arrivée d'un message nerveux (train de potentiels d'action)

2 : migration de vésicules contenant des molécules de neurotransmetteurs

3 : libération par exocytose de molécules de neurotransmetteurs dans la fente synaptique

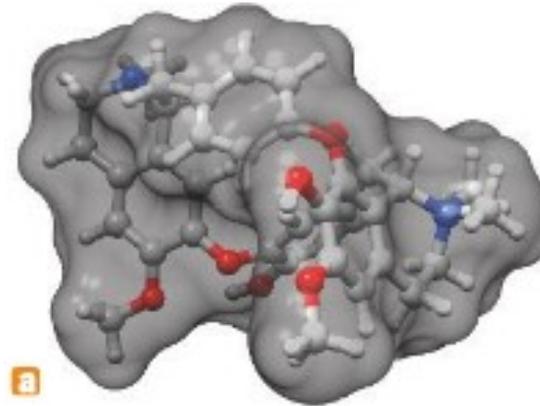
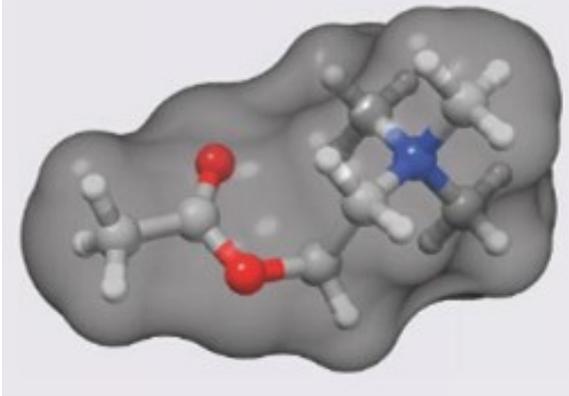
4 : fixation des molécules de neurotransmetteurs sur des récepteurs spécifiques présents sur la membrane de la cellule musculaire

5 : apparition de potentiels d'action musculaires qui entraînent la contraction de la cellule

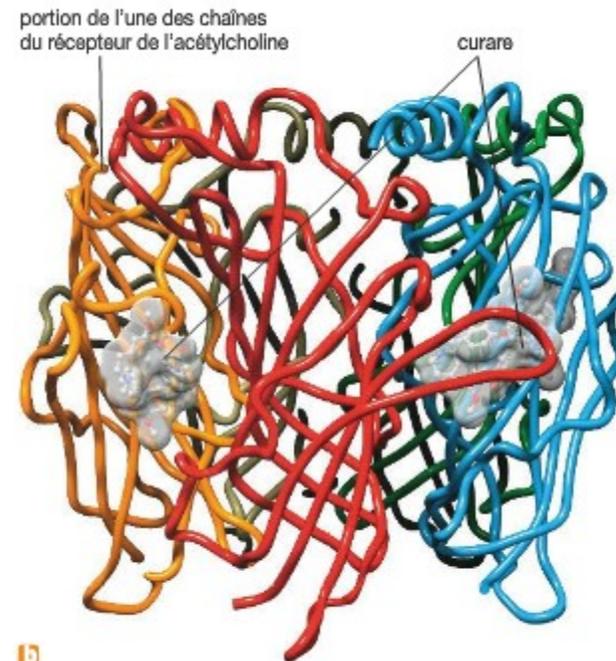
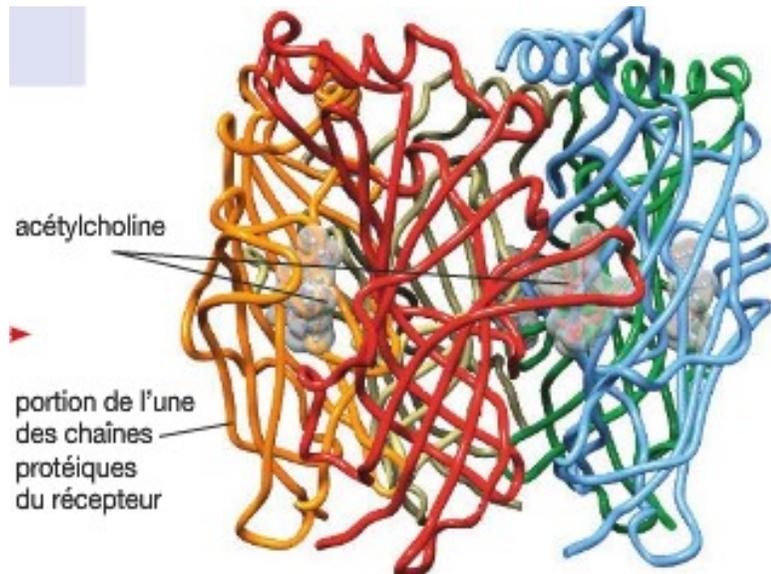
6 : dégradation rapide de l'acétylcholine

# L'action du curare

Un neurotransmetteur :  
l'acétylcholine



- L'image a est un modèle moléculaire d'un curare, la tubocurarine.
- L'image b montre que cette molécule a la capacité de se fixer, sur le récepteur de l'acétylcholine.



b

## Chapitre 3 : l'action de substances exogènes sur le système nerveux

- I. L'action de substances exogènes sur le système nerveux périphérique : exemple du curare
- II. L'action de substances exogènes sur le cerveau

# Drogue et addiction

- Une **addiction\*** est une pathologie cérébrale définie par la nécessité de reproduire un comportement (consommation de substance ou activité), malgré la connaissance de ses conséquences néfastes.

	Tabac	Alcool	Cannabis	Héroïne	Cocaïne	Amphétamines
Expérimentateurs <sup>1</sup>	36 millions	47 millions	18 millions	0,5 million	2,1 millions	1,9 million
Usagers réguliers	15 millions	9 millions	1,5 million			
Pouvoir addictif <sup>2</sup>	32 %	15 %	9 %	23 %	17 %	11 %
Personnes traitées pour addiction	3,4 millions	142 000	59 000	45 000		



## A Principales substances exogènes addictives consommées en France (résultats de 2018).

1. Expérimentateurs : personnes ayant au moins consommé une fois du produit.
2. Pouvoir addictif : part des usagers développant une addiction à la substance qu'ils consomment.

## Drogue et addiction

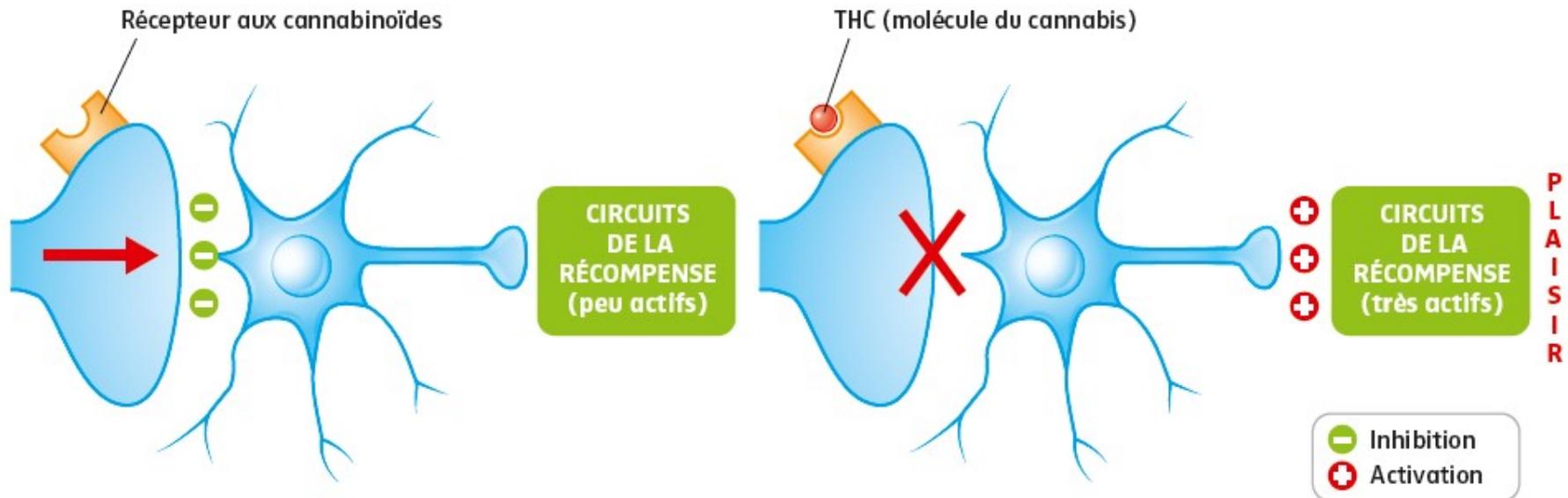
Un sujet est considéré comme souffrant d'une addiction quand il présente au moins deux critères parmi les suivants :

- 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

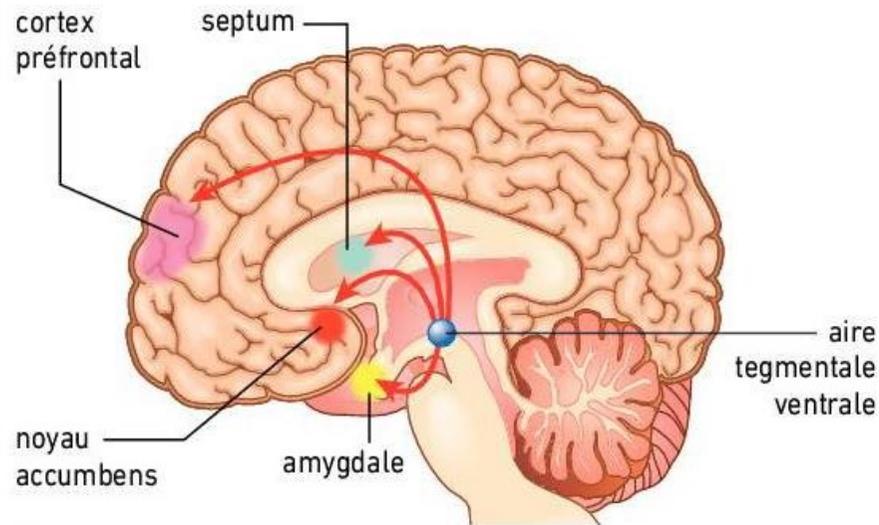
**1** Le diagnostic d'une addiction (*Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders*).

# L'action des drogues sur les circuits de la récompenses



■ Action d'une drogue, le cannabis, sur les réseaux de neurones.

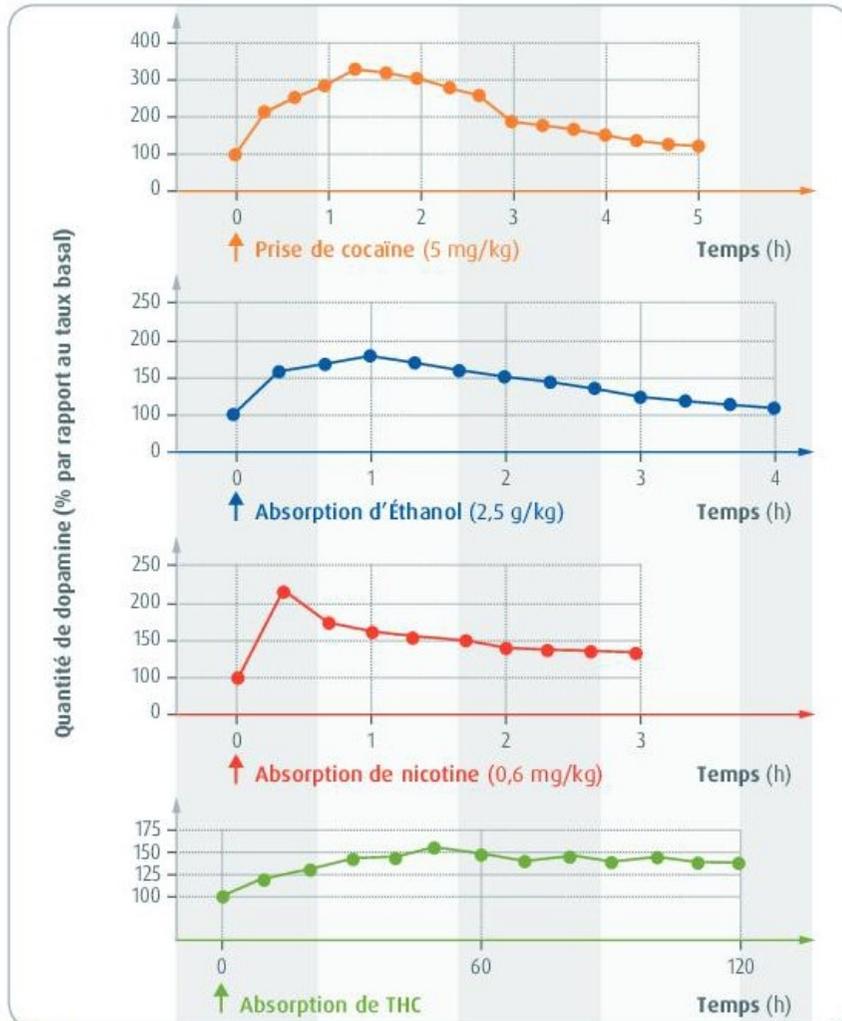
# L'action des drogues sur les circuits de la récompenses



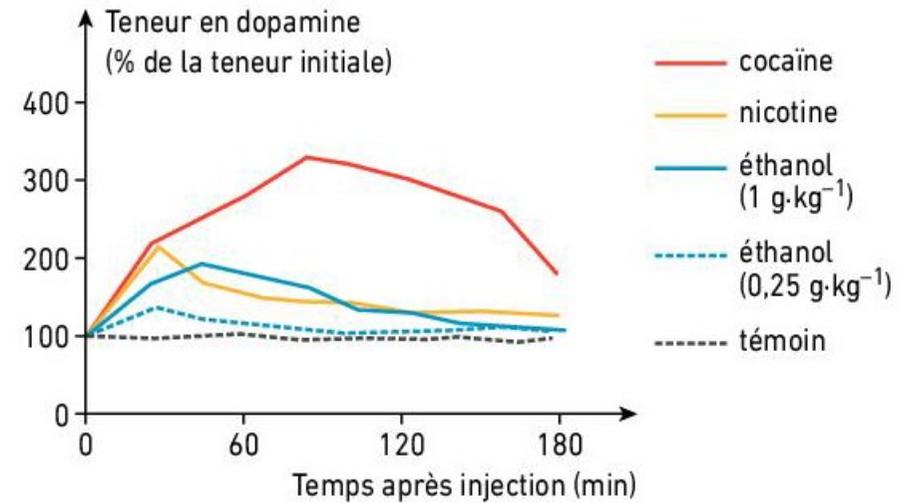
**B** Le système cérébral de récompense.

- 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.

# Libération de dopamine



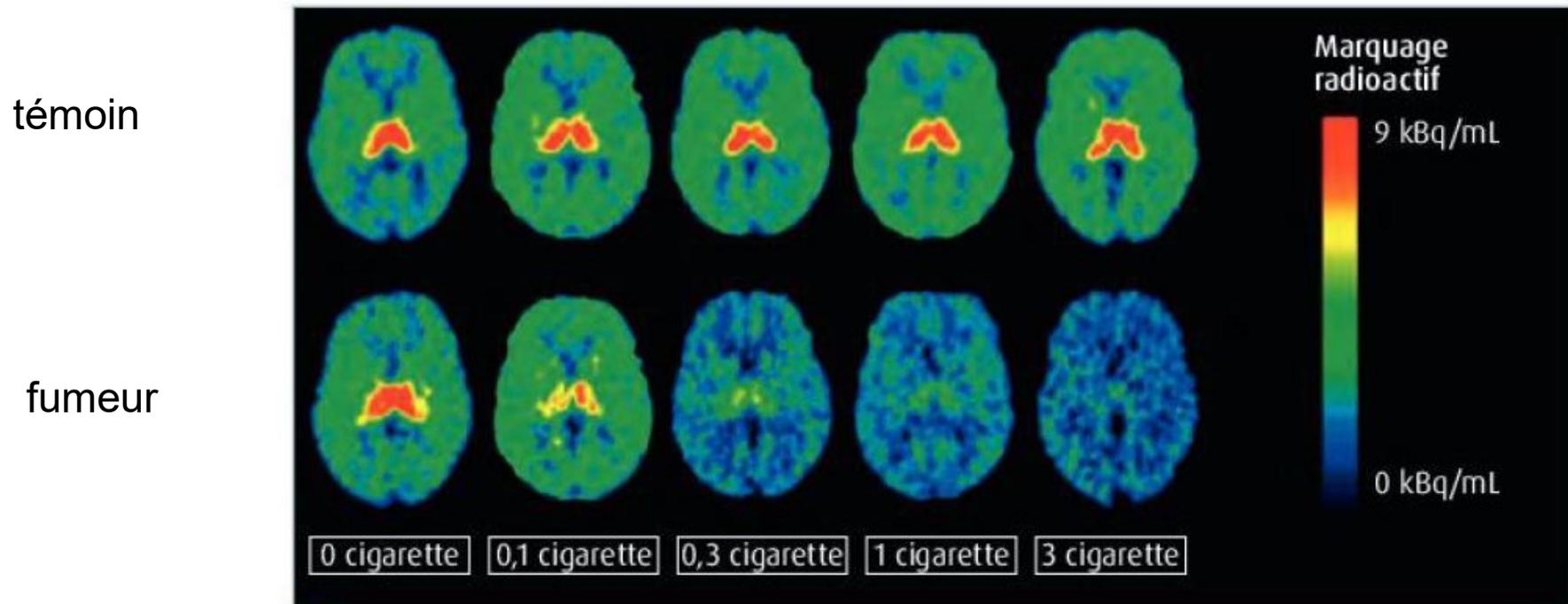
**6** Libération de dopamine au niveau du noyau accumbens du cerveau de rat après la prise de différentes substances.



• 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.

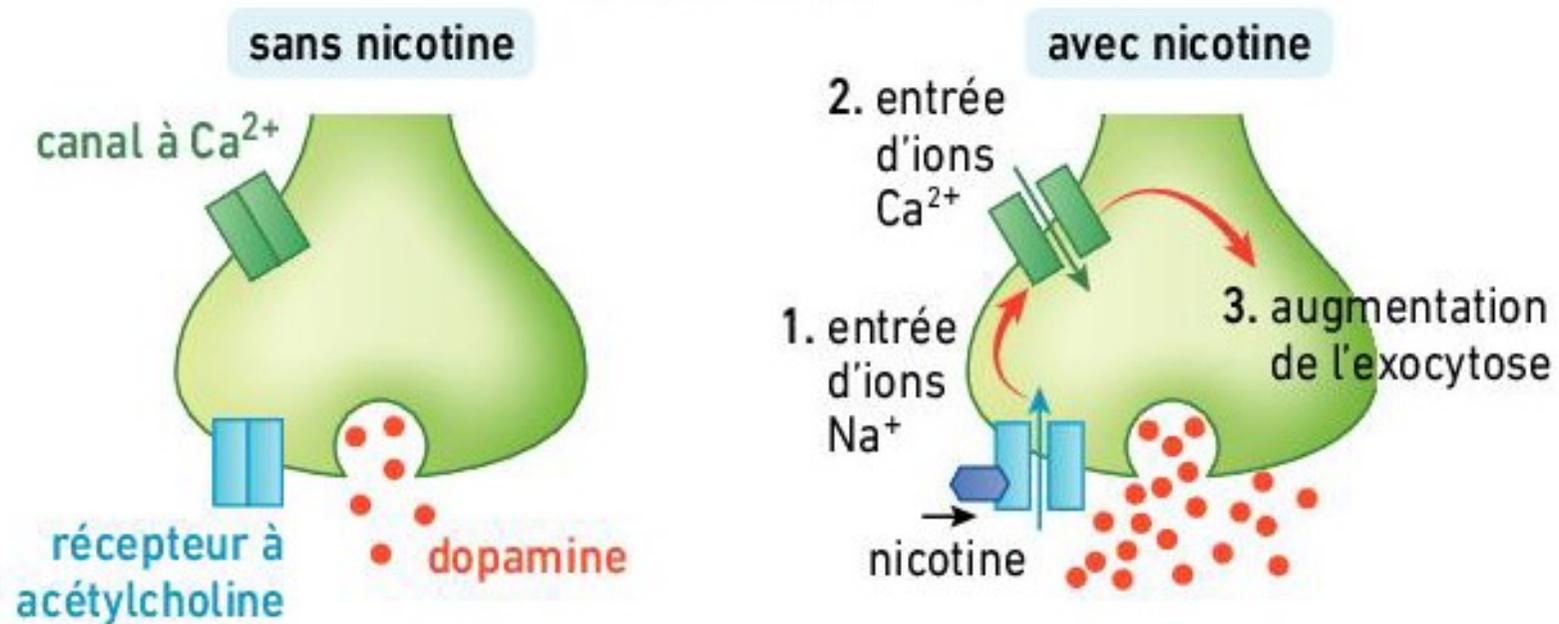
## Exemple de la nicotine



**2** Observations par IRMf de l'encéphale de plusieurs sujets. On observe la présence d'une substance radioactive se fixant au récepteur de l'acétylcholine avant et 3 heures après avoir fumé une ou des cigarettes.

# Exemple de la nicotine

## Synapse à dopamine



**C** Une modification du fonctionnement synaptique.

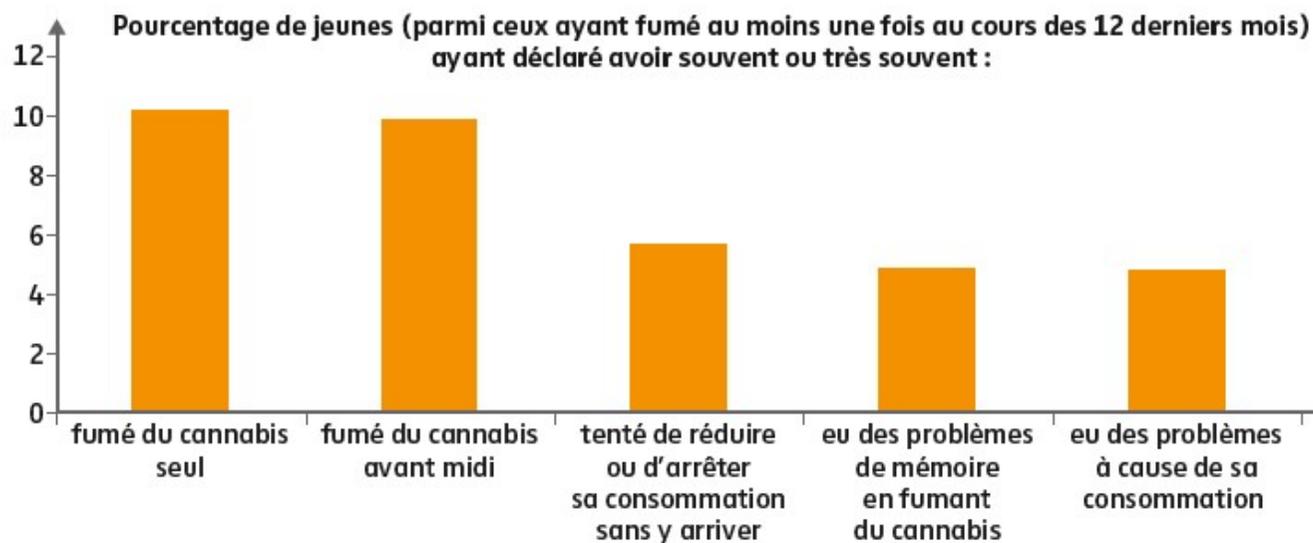
# Exemple du THC

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

2



## Exemple du THC



**3** Résultats d'une enquête de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Cette étude a été réalisée en 2011 auprès de 8 000 jeunes ayant déclaré avoir fumé du cannabis au moins une fois au cours des 12 derniers mois.

## Exemple du THC

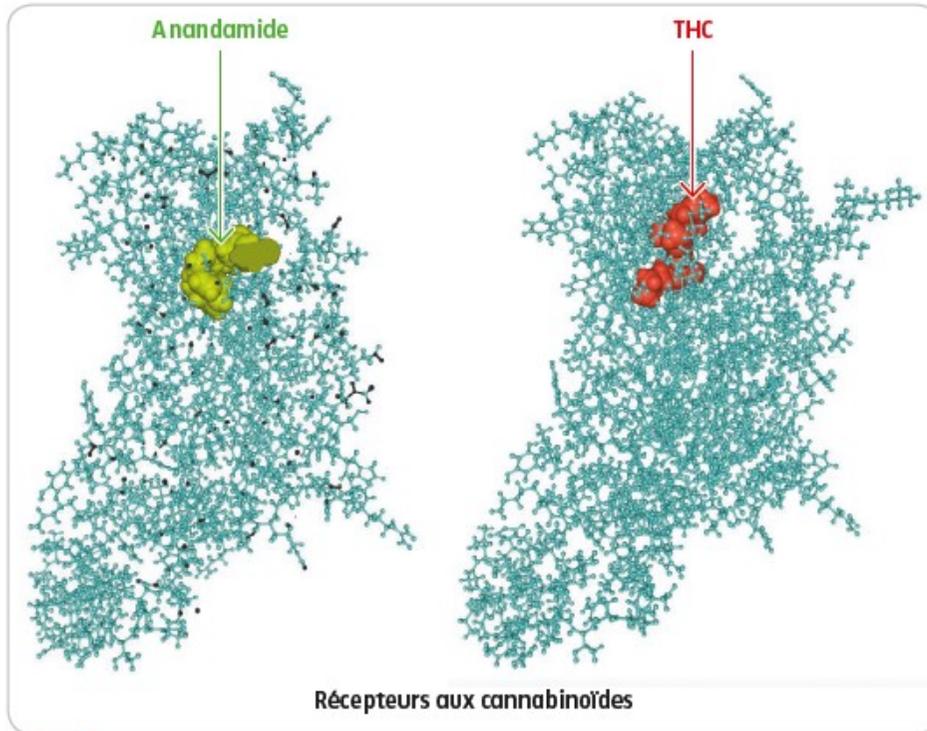
« Je fume depuis que j'ai l'âge de 14 ans. [...] Avec l'arrivée des premières soirées, j'en suis venu à découvrir le cannabis un soir. Et là, ça a été le kiff : fous rires, sensation de détente, on a passé une soirée vraiment très fun. [...] À partir de la seconde, je me suis mis à consommer de plus en plus, à fumer non pas seulement les week-ends entre potes, mais aussi le matin en allant en cours, pendant les pauses, et tous les soirs [...]. À partir de là, j'ai commencé à me rendre compte des problèmes que le cannabis engendrait : démotivation complète pour les cours, absence scolaire, relation familiale parce que forcément, on évite de voir ses parents quand on est fonsdé, énervement quand je n'arrive pas à me procurer le produit : sautes d'humeur fréquentes, et le pire... mon manque de confiance en moi [...] s'est accentué, à tel point que je ne faisais même plus d'efforts pour aller vers les autres au lycée... »

Source : [www.drogues-info-service.fr](http://www.drogues-info-service.fr)

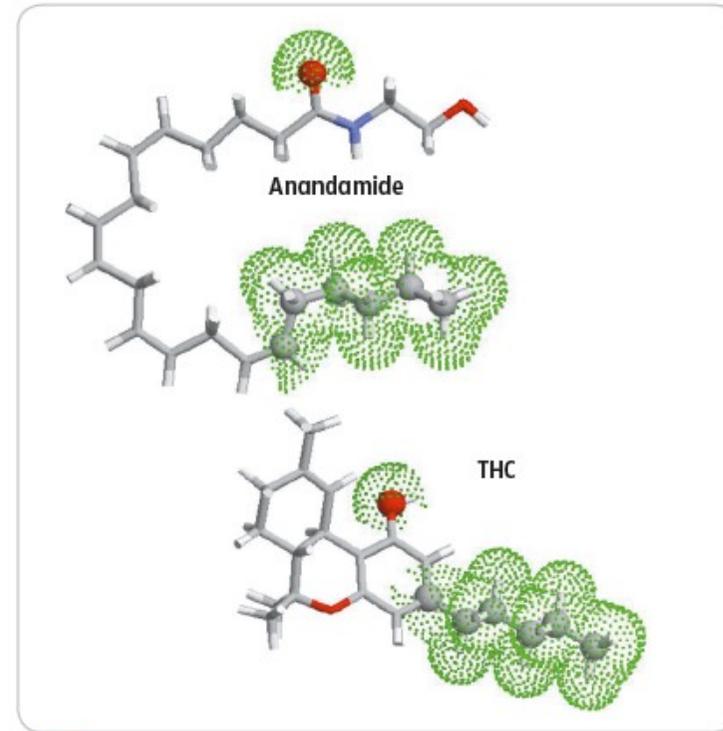
4

**Le témoignage  
de Robin, 24 ans.**

# Exemple du THC



**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.

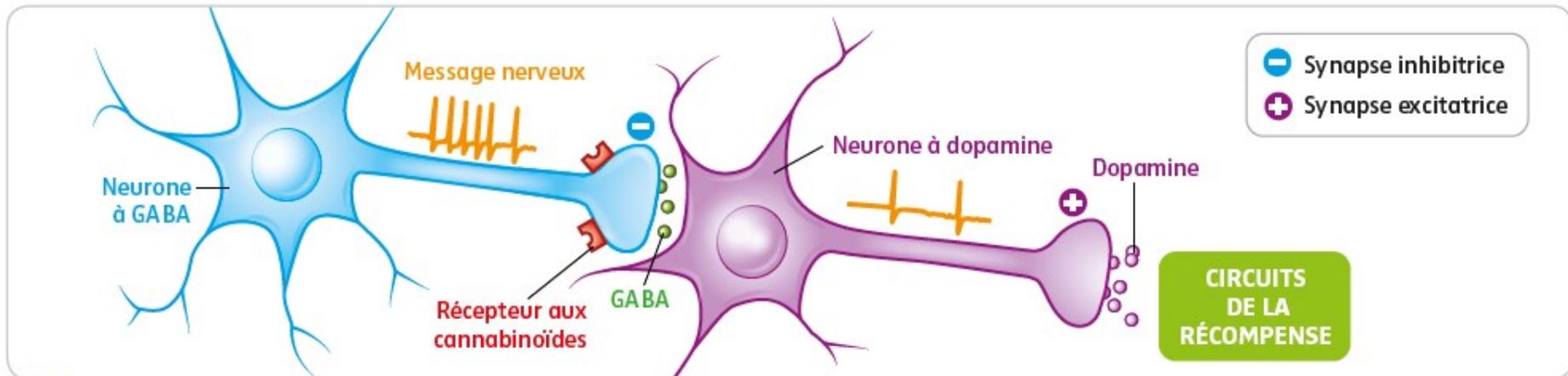


**6** Molécules d'anandamide et de THC. Les zones symbolisées en vert correspondent aux motifs communs aux deux molécules. Ces deux molécules sont des agonistes, elles ont une action similaire.

	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.

# Exemple du THC



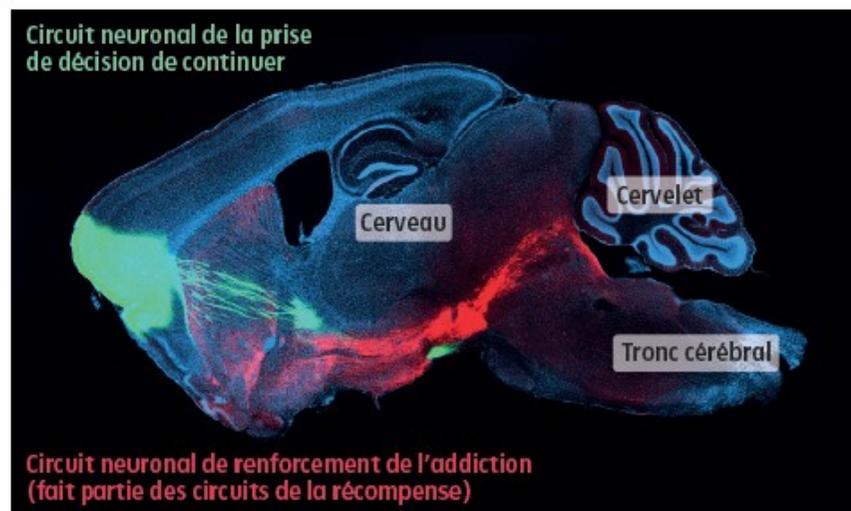
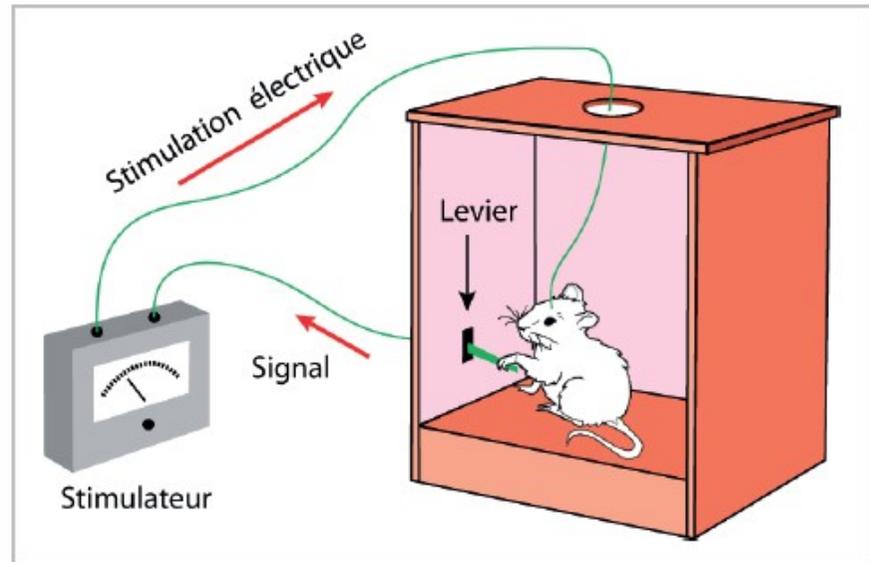
**8 Mode d'action des récepteurs aux cannabinoïdes.** En temps normal, les neurones à dopamine, qui activent les circuits de la récompense, sont inhibés par les neurones à GABA. La fixation d'un ligand (anandamide ou THC) sur les récepteurs aux cannabinoïdes lève cette inhibition et active les circuits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

# Tous égaux face à l'addiction?

Les souris étaient libres de stimuler ce circuit via un levier accessible dans leur cage. Toutes les souris ont mis en place un comportement addictif, en appuyant de plus en plus fréquemment sur le levier. Puis les chercheurs ont introduit une « punition » : en actionnant le levier, les souris recevaient, en plus de la stimulation des circuits de la récompense, une décharge électrique douloureuse. 40 % des souris ont alors cessé d'appuyer sur le levier, mais 60 % d'entre elles ont poursuivi les stimulations malgré la douleur... Chez ces 60 % de souris, le circuit neuronal représenté en vert sur l'image ci-dessous était particulièrement actif.

Les chercheurs ont alors augmenté artificiellement l'activité de ce circuit représenté en vert chez les 40 % de souris non dépendantes. Résultat surprenant : toutes sont devenues accros !

Ainsi une hyperactivité du circuit neuronal représenté en vert serait impliquée dans la mise en place de l'addiction.



- ▲ Expérience sur l'addiction réalisée chez des souris (dispositif expérimental et circuits impliqués dans l'addiction sur une coupe de cerveau de souris).

[Lien vers le site : « le cerveau à tous les niveaux » avec animation mode action nombreuses drogues si questions](#)