

---

# Neurobiologie des addictions

***Florence Noble, PhD***

CNRS ERL3649, INSERM UMR1124  
Université Paris Descartes

Pharmacologie et Thérapies des Addictions

# Addiction... une pathologie multifactorielle

**Précocité de l'exposition**  
**Accessibilité**  
**Les événements de vie**  
**Les modes de consommation**



Substance

Contexte



Epigénétique

....

Individu



**Neuroadaptations**  
**Les produits**

**Personnalité/tempérament**  
**Génétique**  
**Microbiote**

story of ment of rodent models and research with 2003 JG

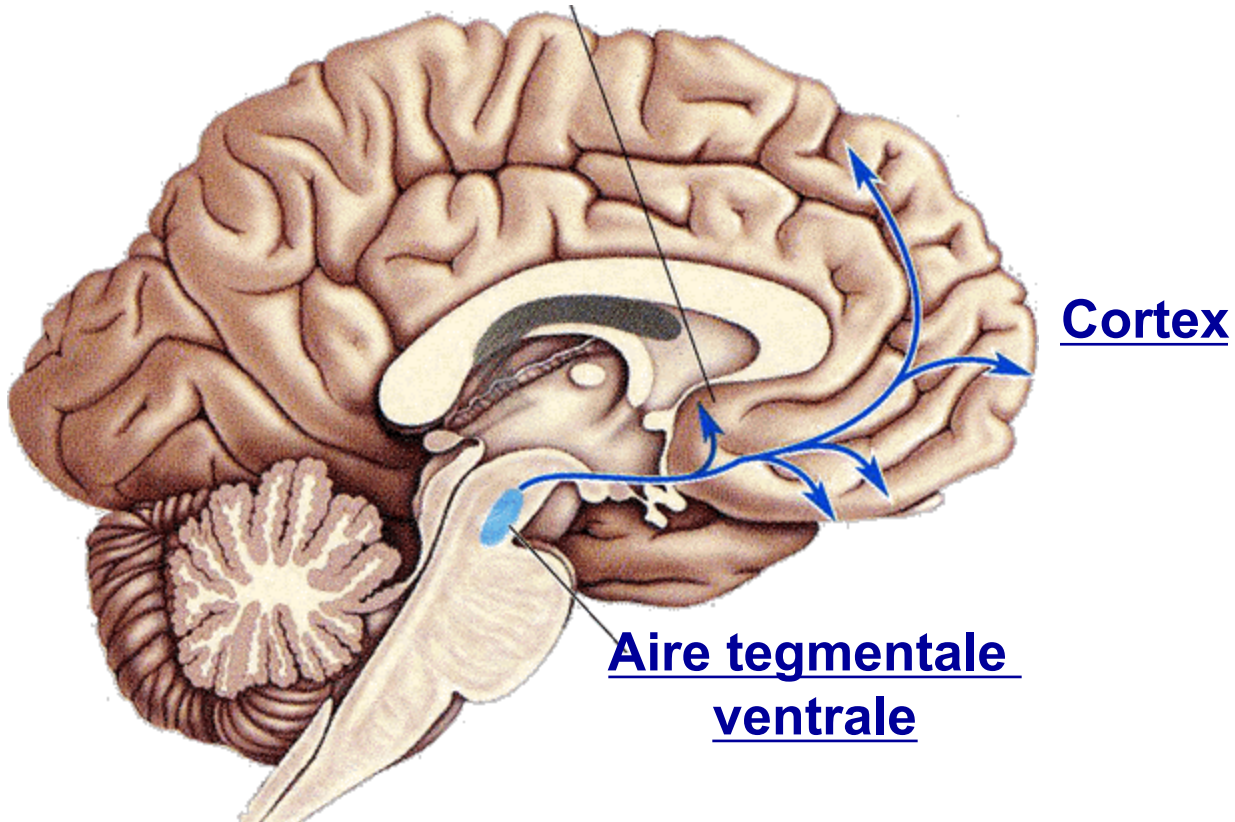


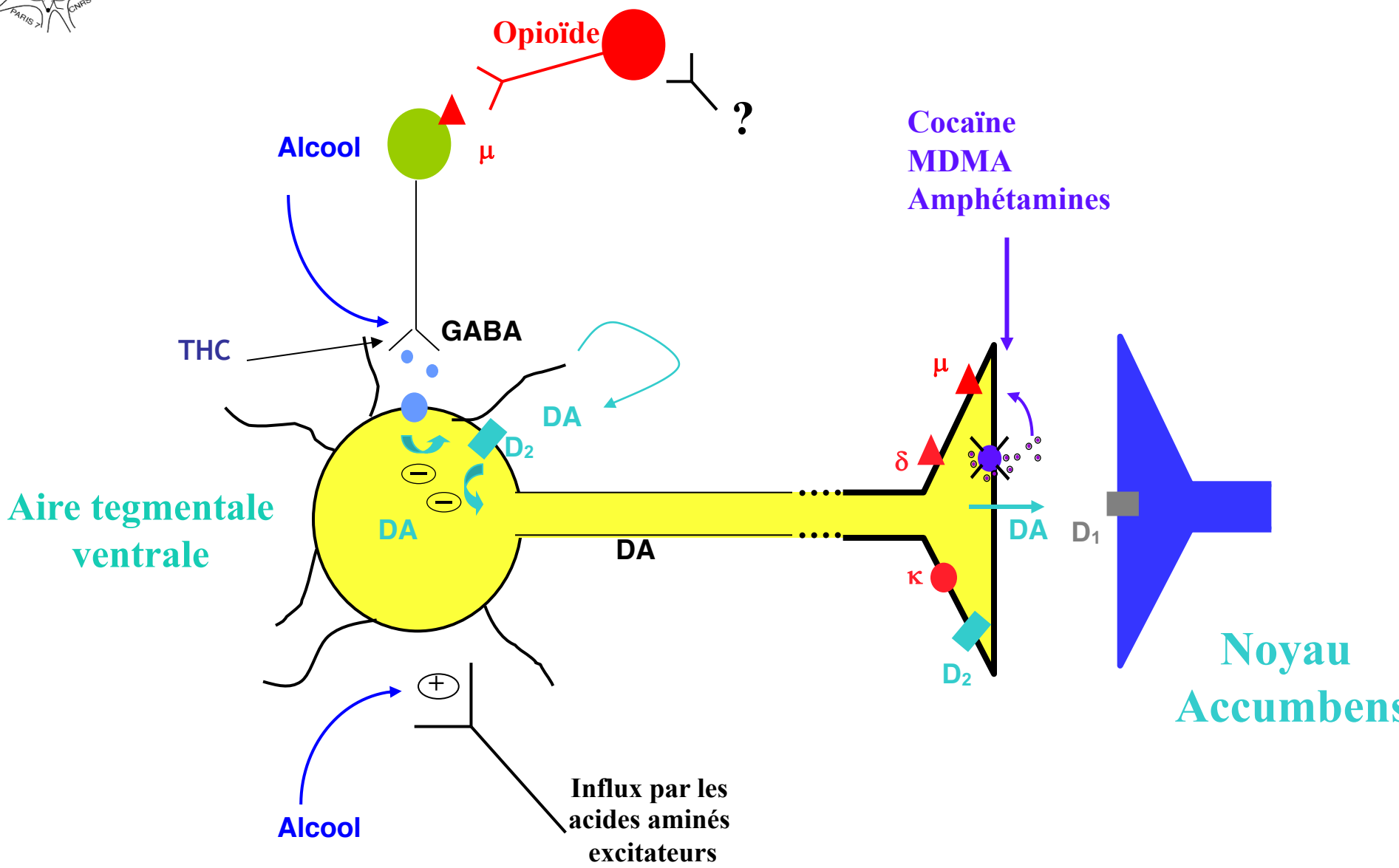


- 1. Le système dopaminergique et bien d'autres**
2. Neuroadaptations induites par les drogues
3. Facteurs impliqués dans les neuroadaptations
4. Microbiote
5. Conclusion

# Une voie commune : Système dopaminergique mésocorticolimbique

Noyau accumbens



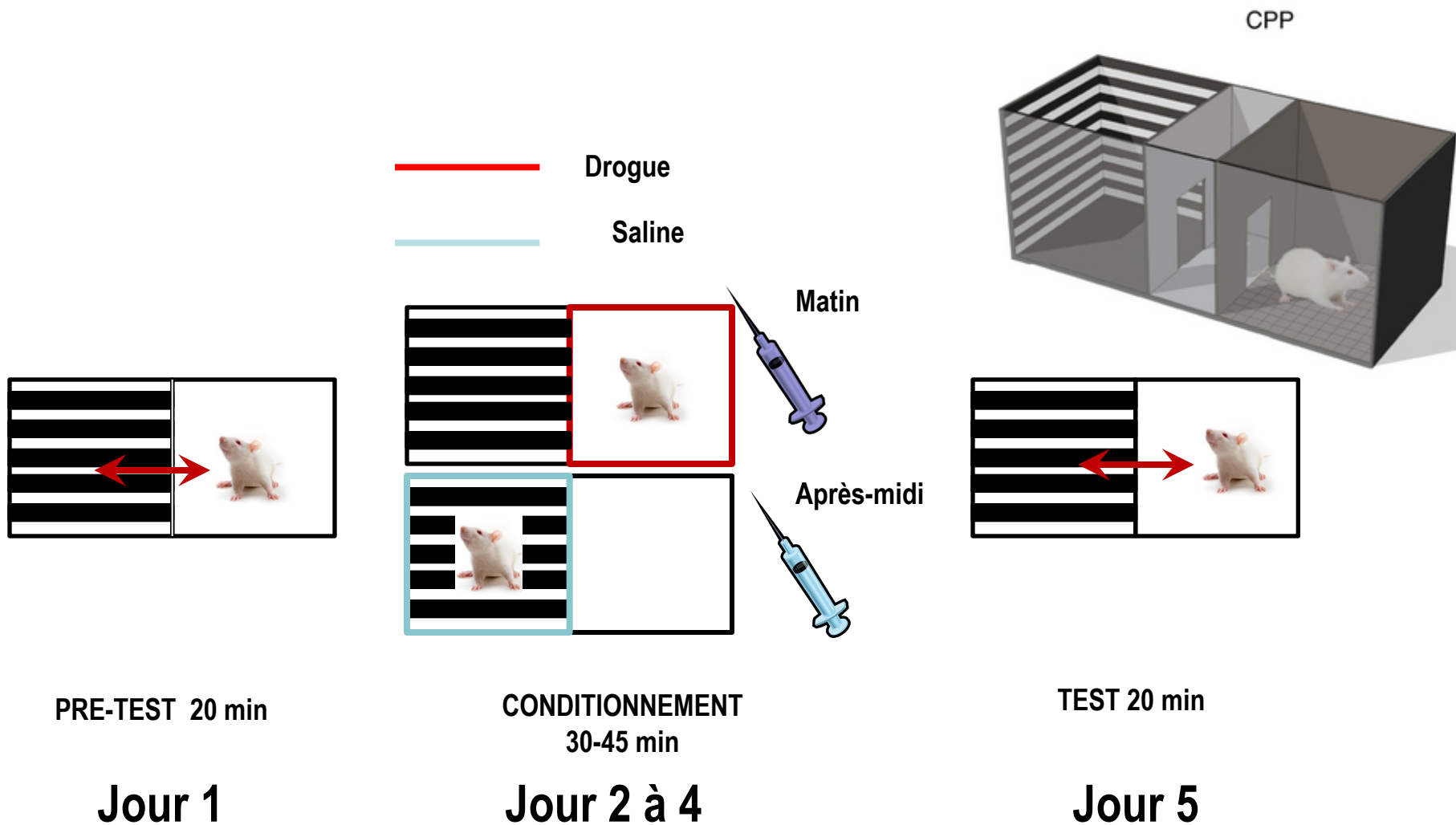


**Circuit mésocorticolimbique  
+  
Dopamine**

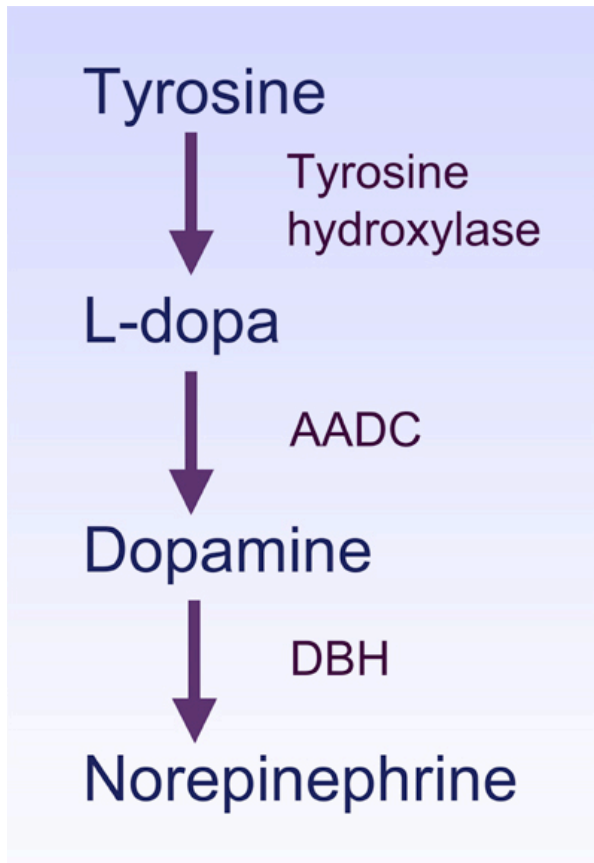
**Rôle clé dans les mécanismes  
de dépendance**



# Effets de la cocaïne chez des souris ne pouvant plus synthétiser de dopamine dans le test de préférence de place conditionnée



# Effets de la cocaïne chez des souris ne pouvant plus synthétiser de dopamine dans le test de préférence de place conditionnée

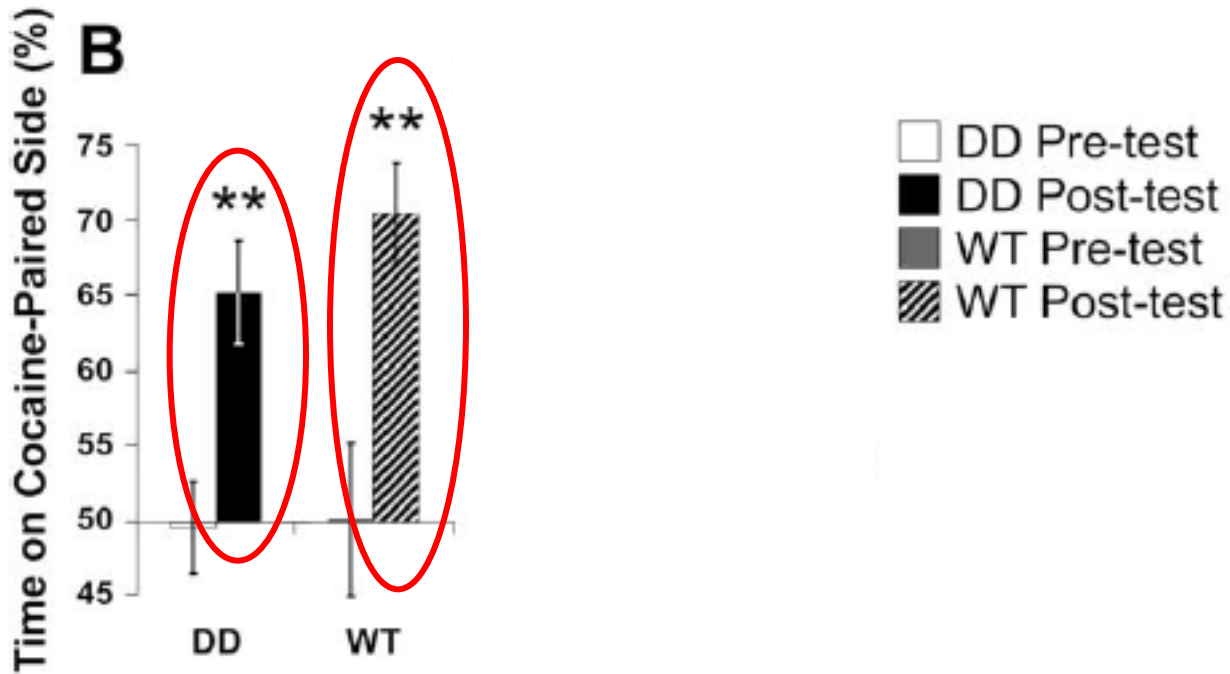


**Inhibition de la tyrosine hydroxylase dans les neurones dopaminergiques**

*Hnasko et al. (2007)*



# Effets de la cocaïne chez des souris ne pouvant plus synthétiser de dopamine dans le test de préférence de place conditionnée

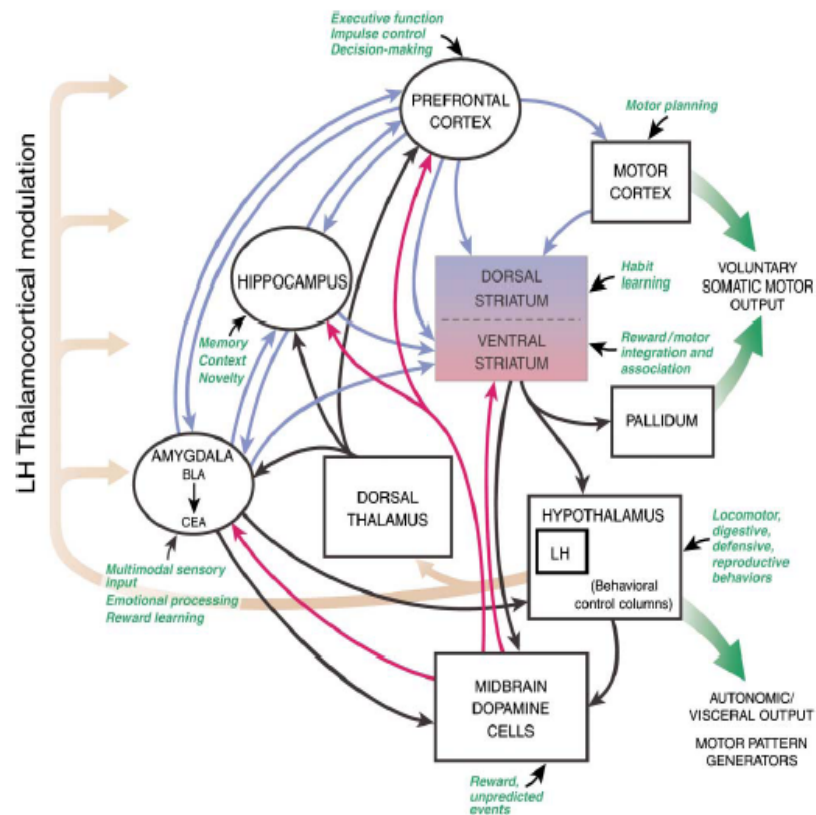


*Hnasko et al. (2007)*

# Neurotransmetteurs et circuits impliqués dans les addictions

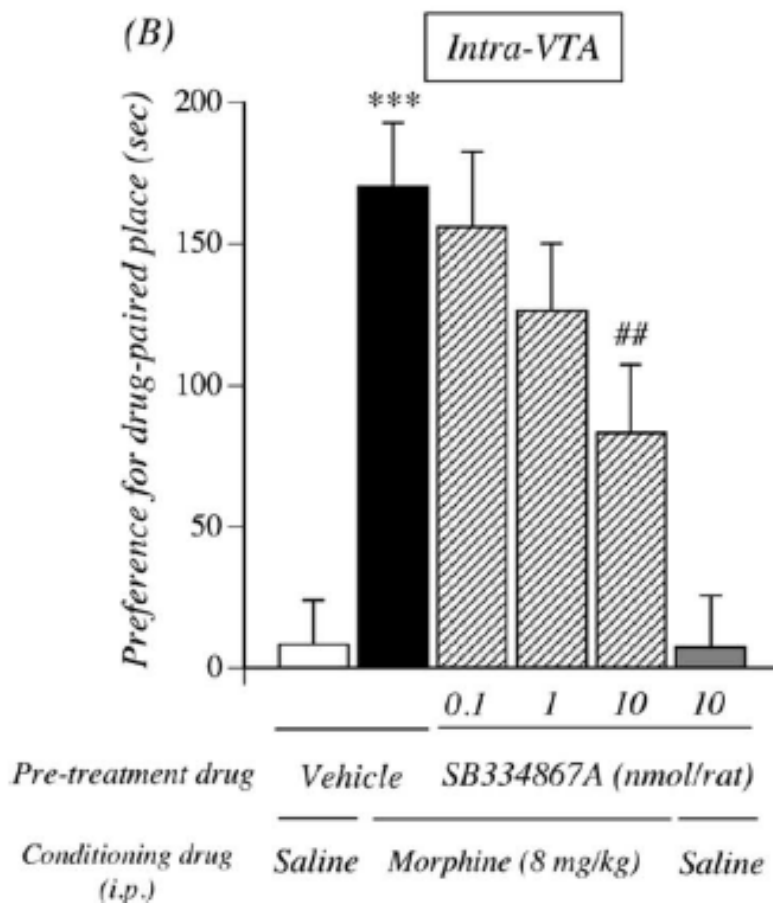
**Noyau accumbens**  
**Aire tegmentale ventrale**  
**Cortex préfrontal**  
**Striatum**  
**Insula**  
**Hippocampe**  
**Amygdale**  
 ...

**Sérotonine**  
**GABA**  
**Glutamate**  
**CRF**  
**Peptides opioïdes**  
**Endocannabinoïdes**  
**Orexine**  
 ...



Kelly A.E., 2004

# Diminution des effets de la morphine dans le test de CPP chez le rat par un antagoniste des récepteurs OX1R



Pas de molécules sélectives en développement clinique (biodisponibilité, sélectivité...)

Almorexant, suvorexant (mixtes OX1/2R) (traitement des insomnies)  
*Black et al. (2017) Sleep Med. 36:86-94*

Suvorexant: des études cliniques en court chez des usagers de drogues (addiction et/ou insomnie?), fin: 2021 et 2022

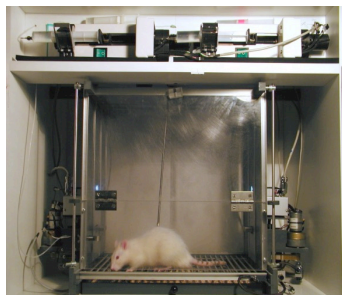
*Narita et al. (2006) J. Neurosci. 26 (2): 398-405*

# Un autre exemple avec l'oxytocine

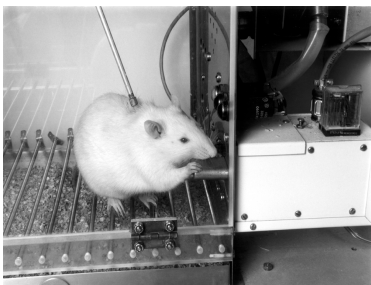
## Diminution d'auto-administration par voie intraveineuse d'héroïne chez le rat par l'oxytocine

Auto-administration intraveineuse de drogue

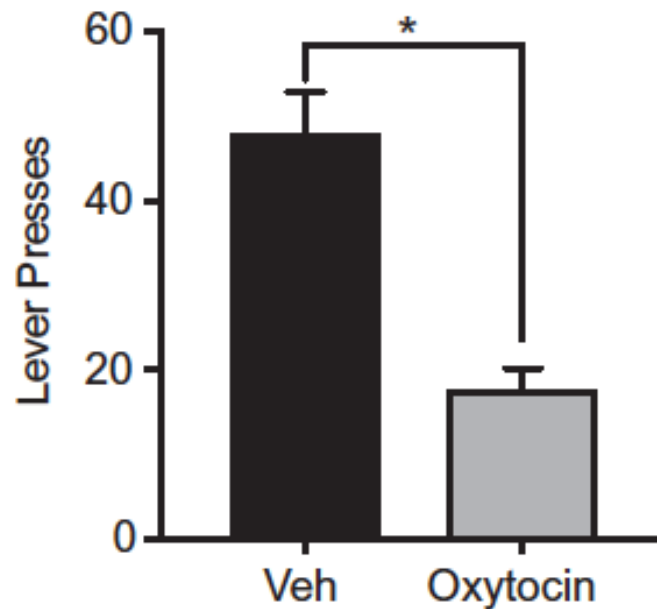
Insertion du cathéter dans la veine jugulaire



Cage opérante



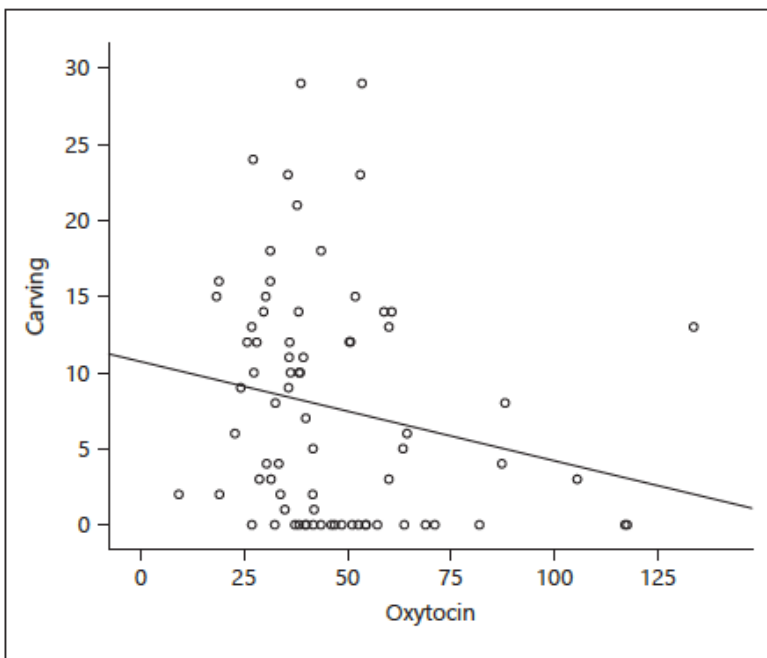
## Diminution d'auto-administration par voie intraveineuse d'héroïne chez le rat par l'oxytocine



Leong et al. (2018) *Int Rev Neurobiol.* 140: 201-247

# Un autre exemple avec l'oxytocine

## Corrélation négative entre les taux plasmatiques d'oxytocine et le craving chez des anciens consommateurs d'héroïne



Lin et al. (2018) *Eur Addict. Res.* 24:71-78

## Une administration unique d'ocytocine diminue le craving à l'héroïne

Variables	Groups	Before intervention, mean ± SD	After intervention, mean ± SD	Mean differences, mean ± SD	p value
DDQ	Placebo	38.18±3.12	41.69±2.88	3.51±1.24	0.001
	Oxytocin	35.95±5.33	18.79±3.08	-17.16±4.36	
VAS	Placebo	32.25±3.69	34.35±5.09	2.1±5.11	0.005
	Oxytocin	32.50±5.75	24.08±5.38	-8.42±3.86	
COWS	Placebo	28.04±2.46	30.59±3.18	2.45±2.71	0.001
	Oxytocin	29.83±4.61	19.37±4.26	-10.45±2.99	
Anxiety	Placebo	13.82±1.47	7.43±1.05	-6.39±1.05	0.11
	Oxytocin	14.45±2.45	5.33±1.11	-9.12±1.89	

DDQ, Desire for Drug Questionnaire; VAS, Visual Analog Scale; COWS, Clinical Opioid Withdrawal

Moeini et al. (2019) *Eur Addict. Res.* 25:41-47

DDQ=desire for drug questionnaire } Craving  
 VAS=Visual Analogue Scale }  
 COWS= Clinical Opioid Withdrawal Scale }

Mais d'autres études qui ne montrent pas d'effets

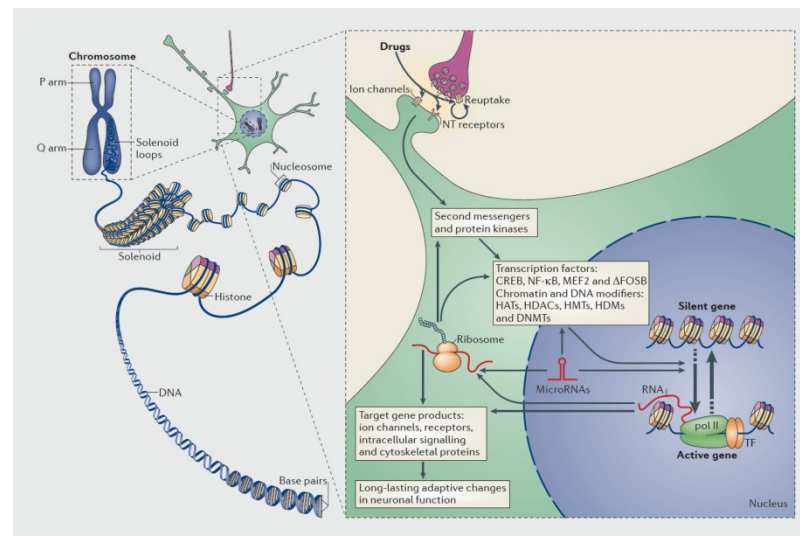
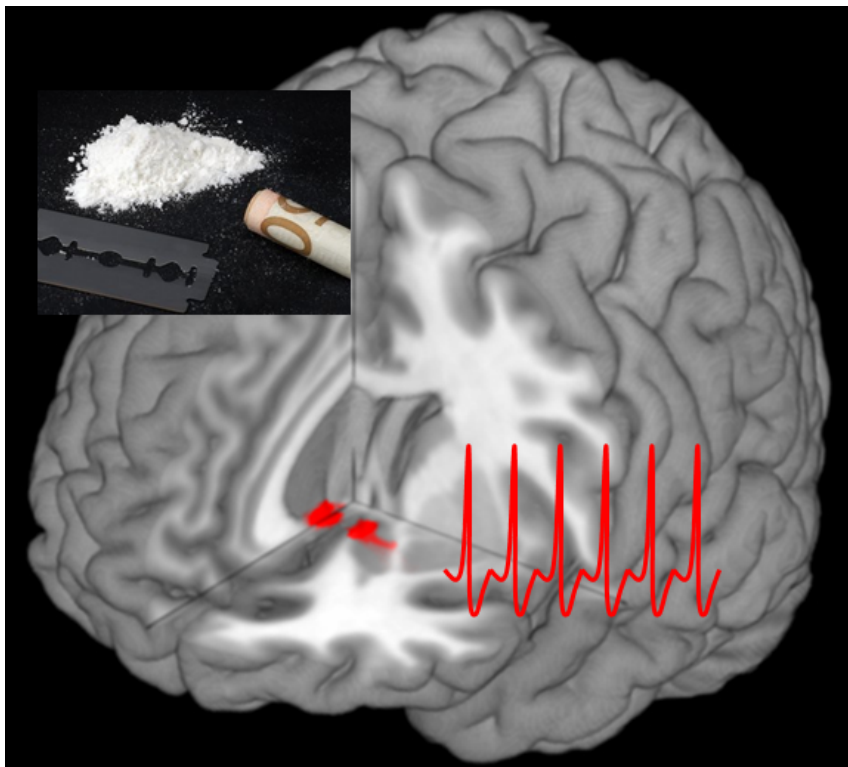
Etudes contradictoires aussi avec l'alcool et le tabac



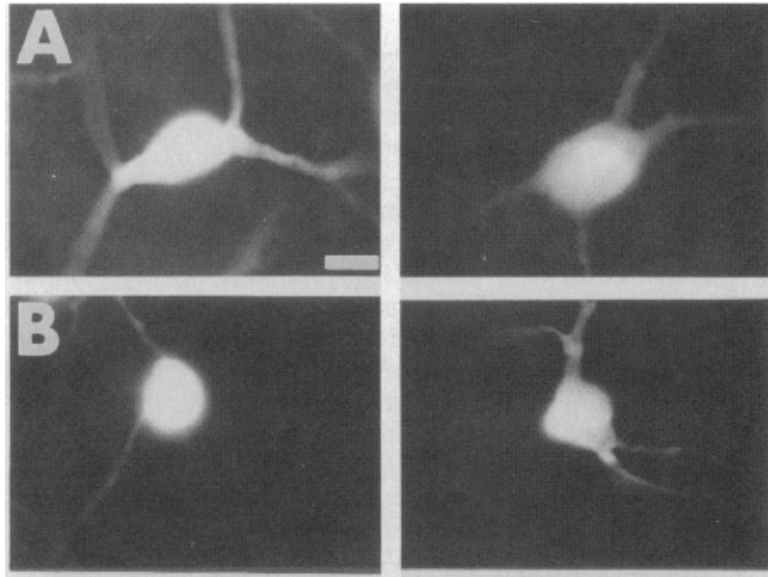
1. Le système dopaminergique et bien d'autres
- 2. Neuroadaptations induites par les drogues**
3. Facteurs impliqués dans les neuroadaptations
4. Microbiote
5. Conclusion

# Neuroadaptations

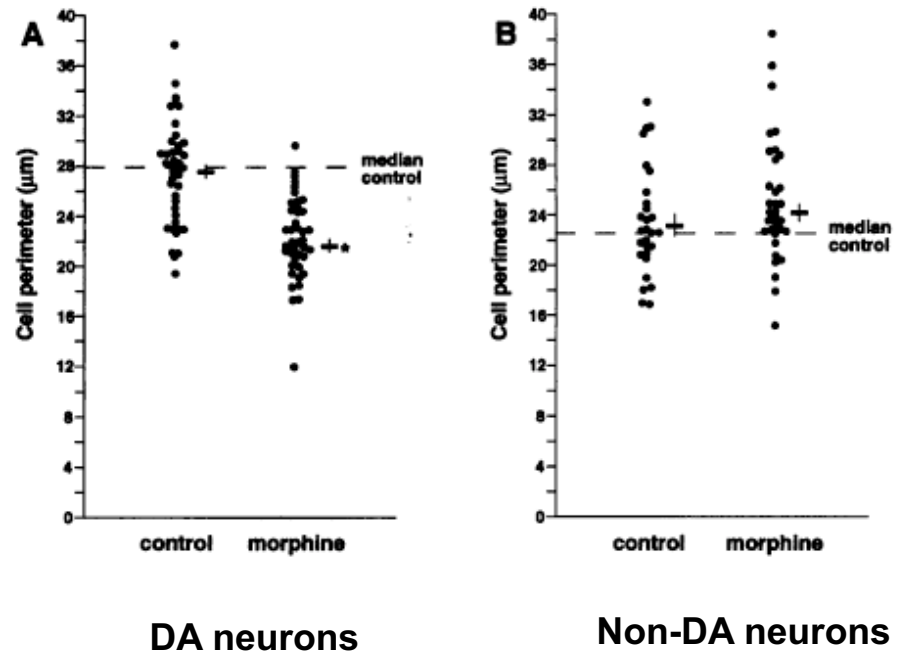
- Structural
- Moléculaire
- Cellulaire
- Génomiques



# Chronic morphine induces visible structural changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons



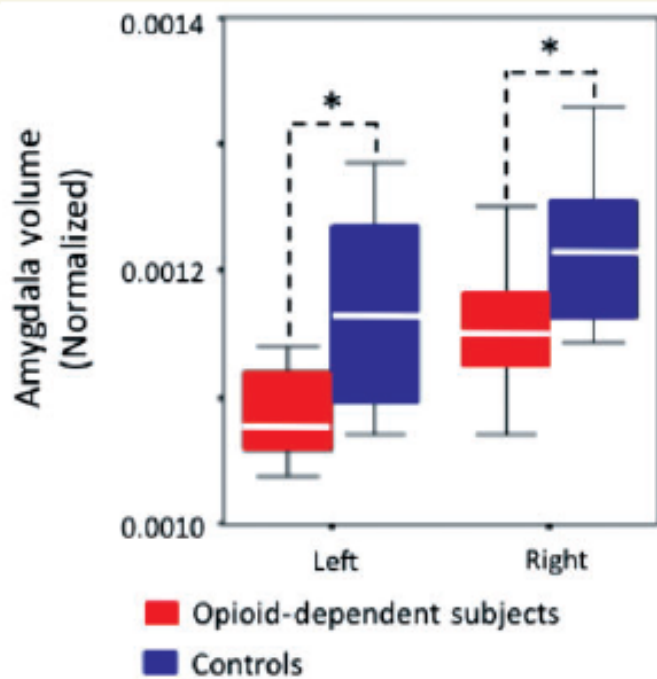
*Sklair-Tavron et al. (1996) PNAS*



## Reduction of the size of DA neurons in the VTA



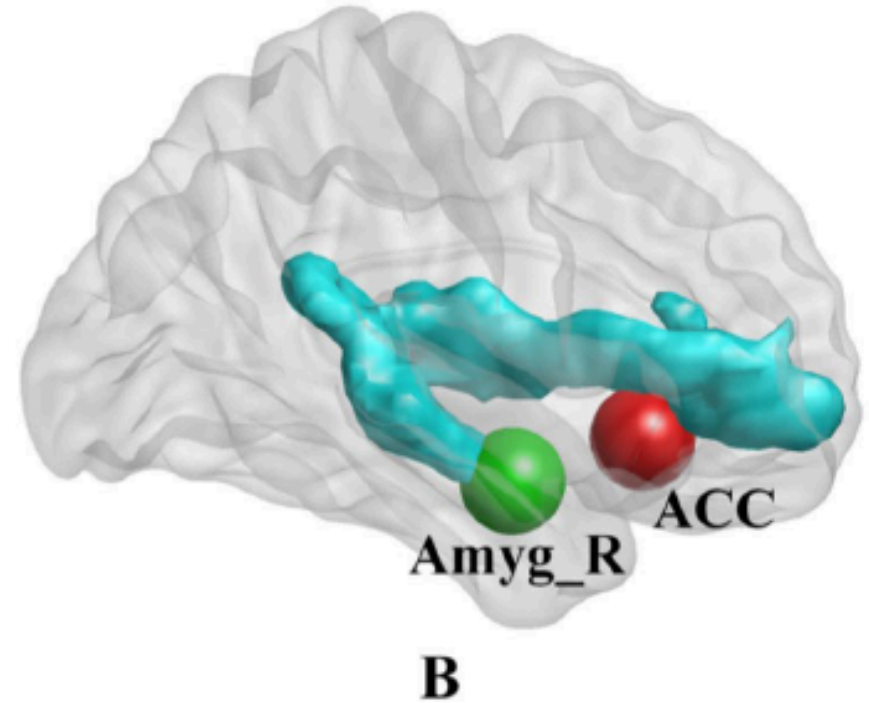
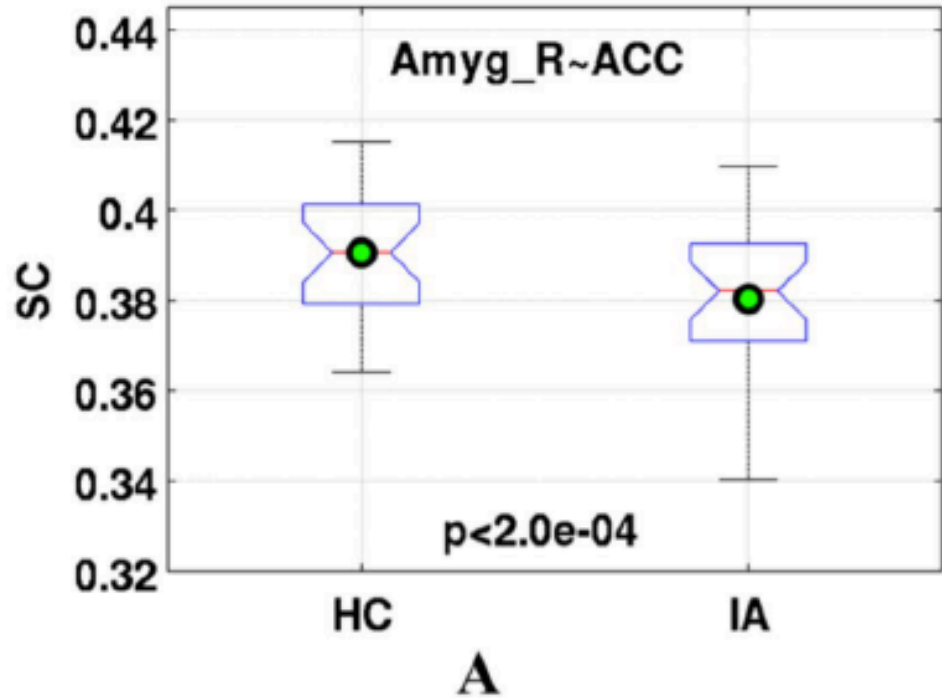
# Alterations in amygdala in prescription opioid-dependent patients



**Figure 2** Decreases in mean amygdala volume in opioid-dependent subjects. Note that volumes have been normalized to the total intracranial volume to scale for brain volume. White lines represent the mean value for each volumetric measurement, while the length of each box represents the variance. Error bars represent the 95% confidence interval of the mean. \* $P < 0.05$ .

*Upadhyay et al., 2010, Brain 133: 2098-2114*

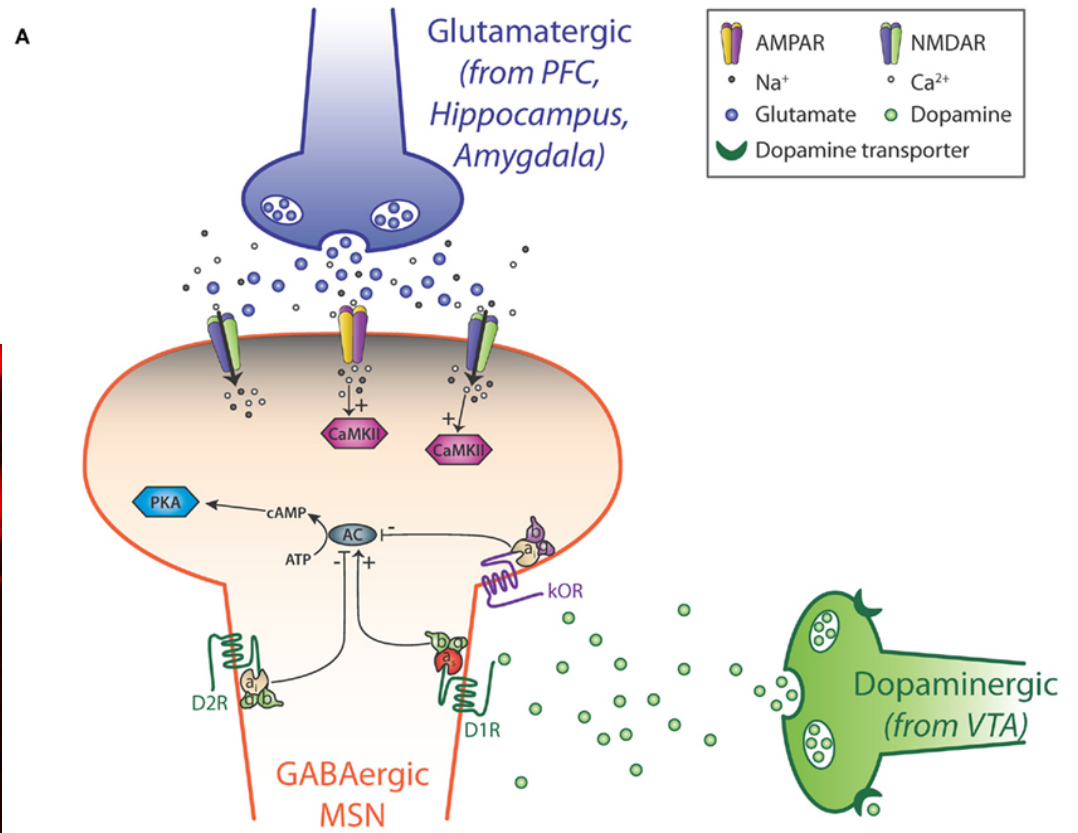
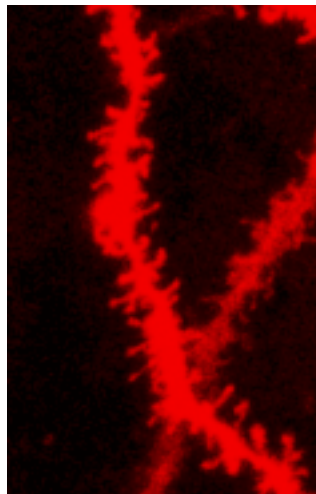
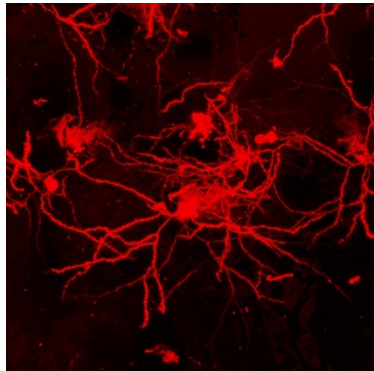
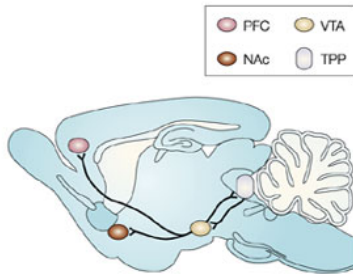
# Alterations in amygdala connectivity in internet addiction disorder



Amyg: amygdala  
ACC: anterior cingulate cortex

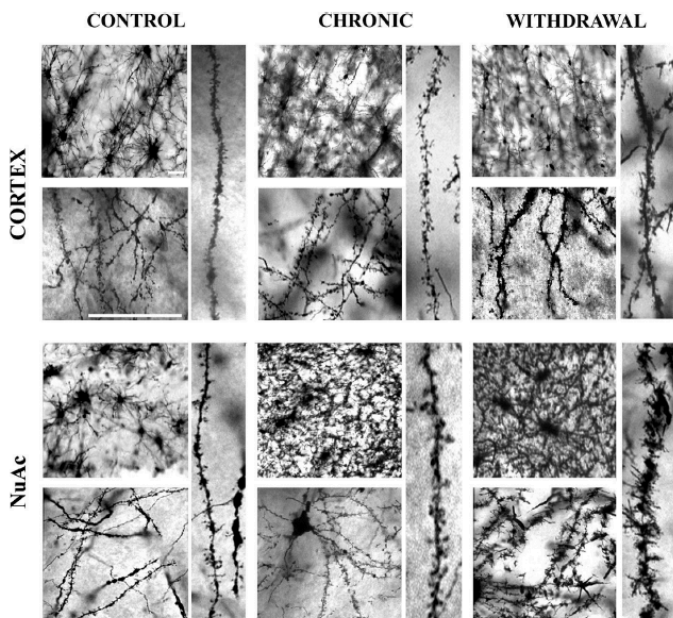
Cheng H. & Liu J. (2020) *Scientific Reports* 10: 2370.

# Neurones épineux dans le noyau accumbens



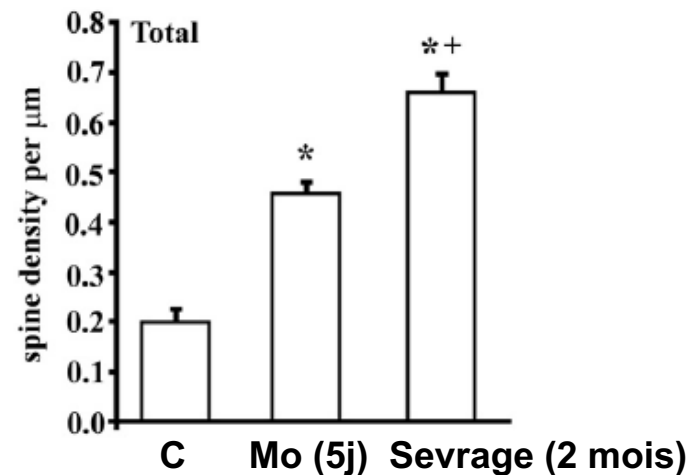
(Eipper-Mains, 2012)

# Augmentation de la densité des épines dendritiques après traitement à la morphine chez la souris

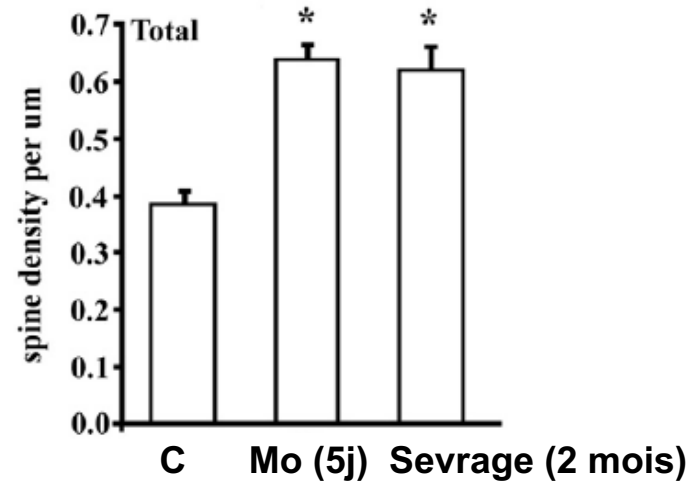


Pal and Das (2013) *Neurochem. International* 62: 956-964

## CORTEX

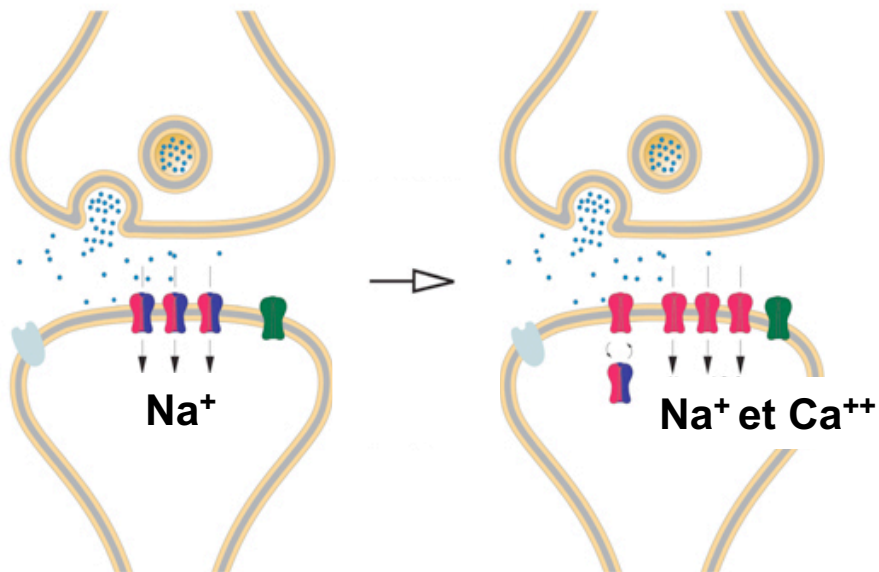


## NuAc

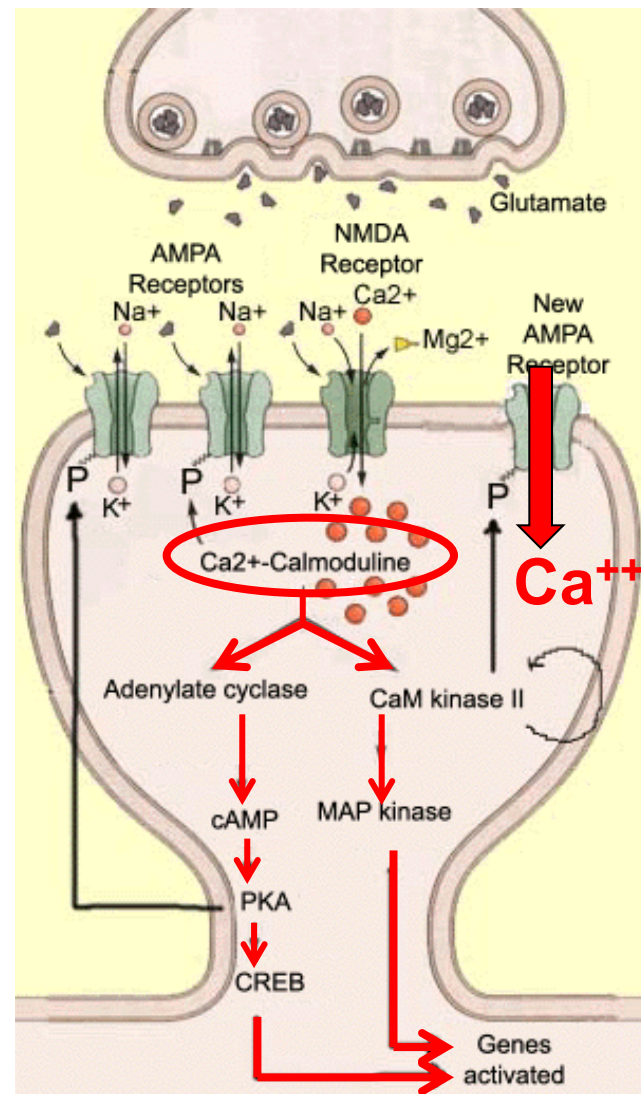


# Modification dans la composition des récepteurs AMPA et entrée de $Ca^{2+}$

- GluA1/2 heteromers
- GluA1 homomers
- NMDARs
- Group 1 mGluRs



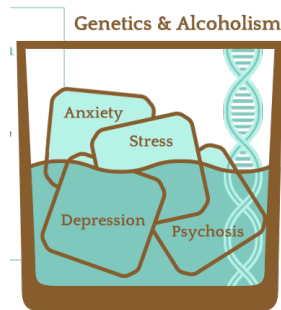
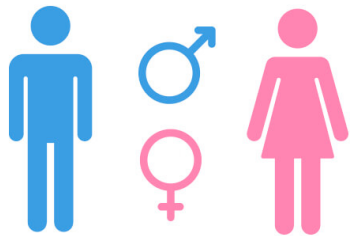
Traitement chronique opioïde





1. Le système dopaminergique et bien d'autres
2. Neuroadaptations induites par les drogues
- 3. Facteurs impliqués dans les neuroadaptations**
4. Microbiote
5. Conclusion

# Nombreux facteurs impliqués dans les neuroadaptations induites par les drogues



**Pratiques de consommation**

- Fréquences d'administration (petites prises répétées ou une seule prise)
- Vitesse d'arrivée de la drogue à sa cible
- Les rituels de consommation

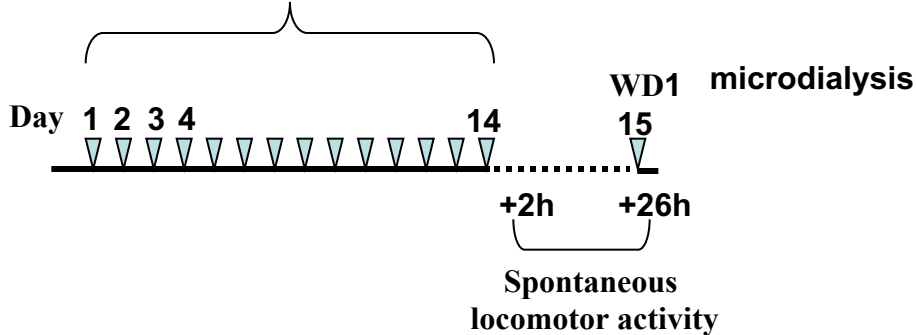


# Heures des injections (rituels de consommation)

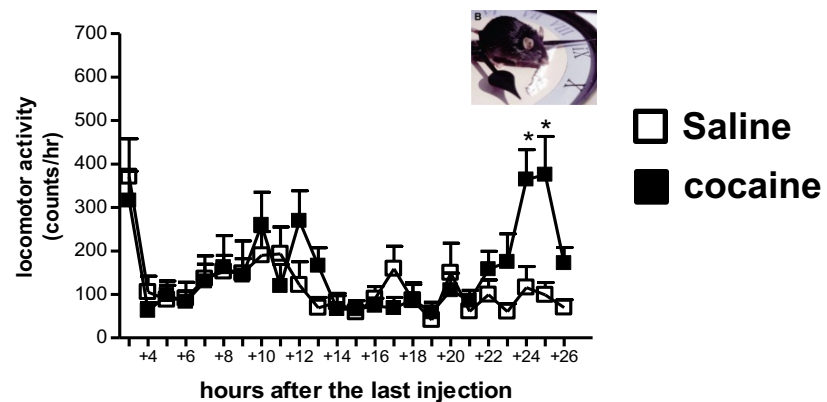
## Démonstration d'une « mémoire neurochimique »



## Cocaine treatment

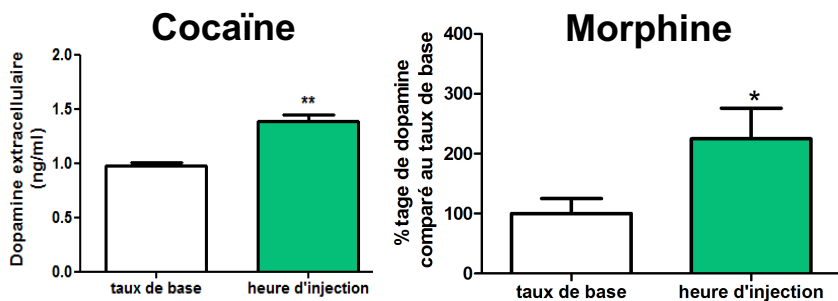


## Activité locomotrice



Puig et al. (2012) *Trans Psychiatry*

## Dosages dopamine Nac

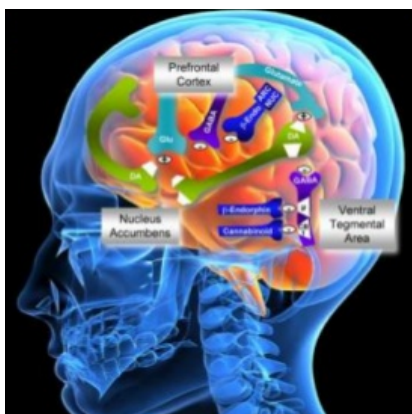


**Effets toujours observables 14 jours après arrêt du traitement**

Geoffroy et al. (2014) *Int J Neuropsychopharmacol*

# Relationship between rate of infusion and reinforcing strength of oxycodone in humans

## Intravenous injection of the same dose



2 min

15 min

30 min

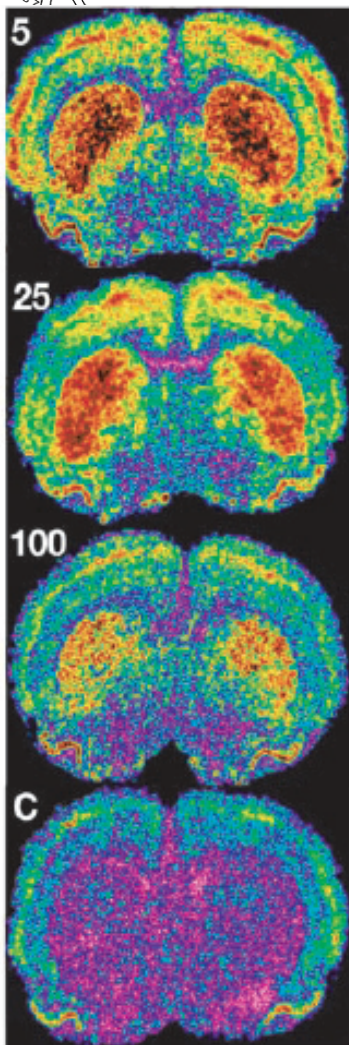
60 min

90 min

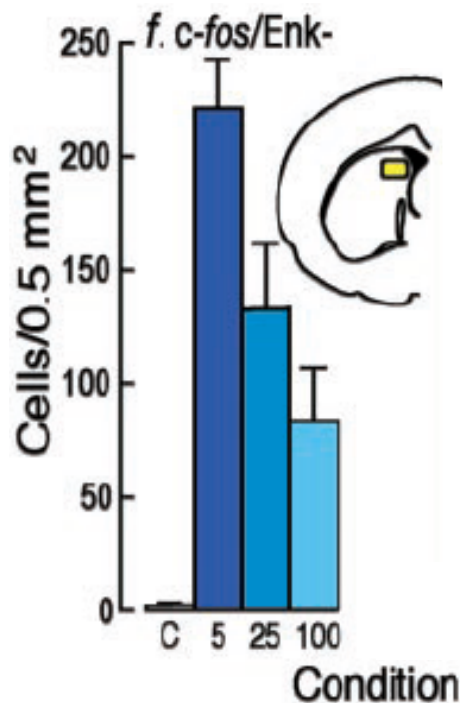


Comer et al. (2009) *J. Opioid Manage.*

# Influence de la vitesse d'entrée de la cocaïne sur les neuroadaptations induites par son administration



## Expression de c-Fos



Samaha et al. • Cocaine Delivery Rate and Behavioral Plasticity

J. Neurosci., July 14, 2004 • 24(28):6362–6370

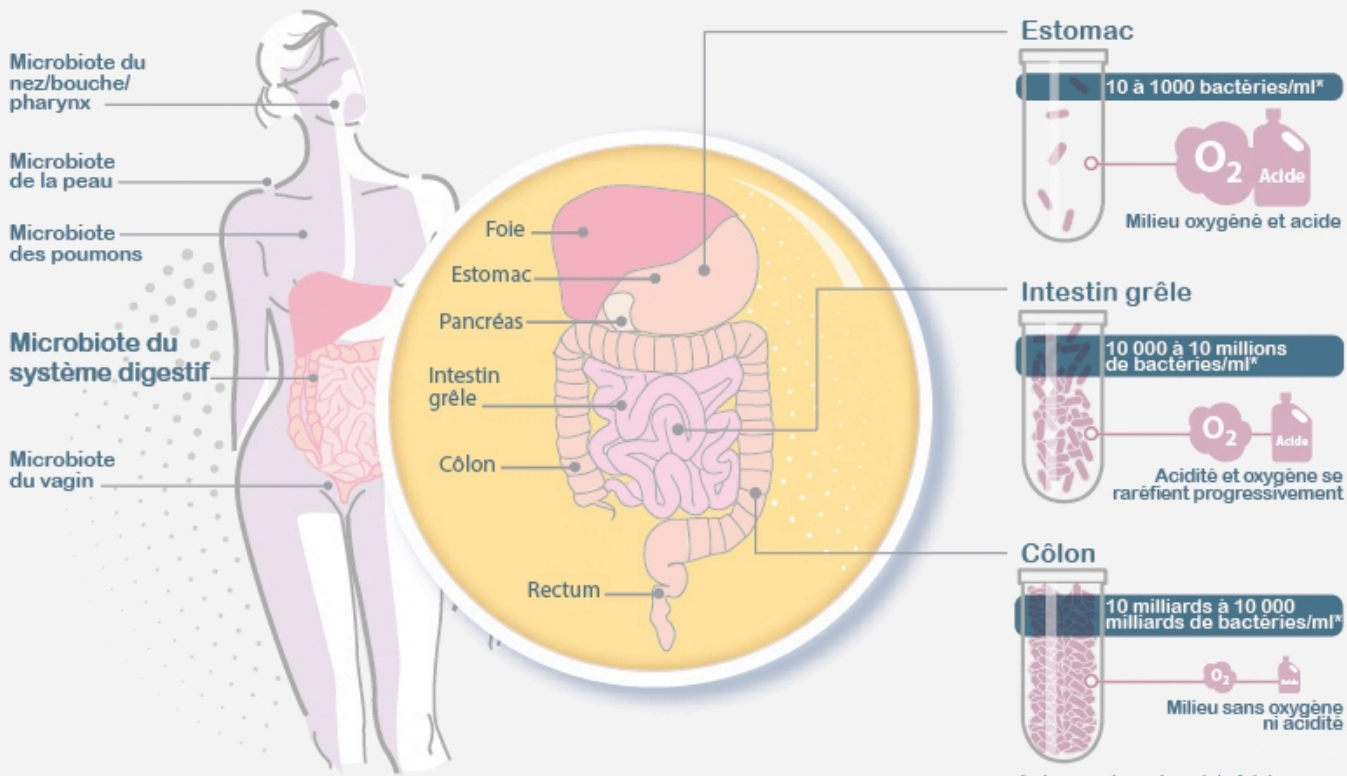


1. Le système dopaminergique et bien d'autres
2. Neuroadaptations induites par les drogues
3. Facteurs impliqués dans les neuroadaptations
4. **Microbiote**
5. Conclusion

**Le microbiote intestinal est le plus important microbiote du corps.**

**Il colonise les parois de l'estomac et des intestins...**

**...et se concentre surtout dans le côlon.**



Notre flore intestinale EST CONSTITUÉE DE **2 kg** DE MICRO-ORGANISMES

PixScience pour l'Inserm

Prise de médicaments:  
antibio / anti-inflammatoires



Ménopause

Stress



**Dysbiose**  
**"Mon microbiote va mal"**



Alcool

Alimentation inadaptée  
Edulcorants

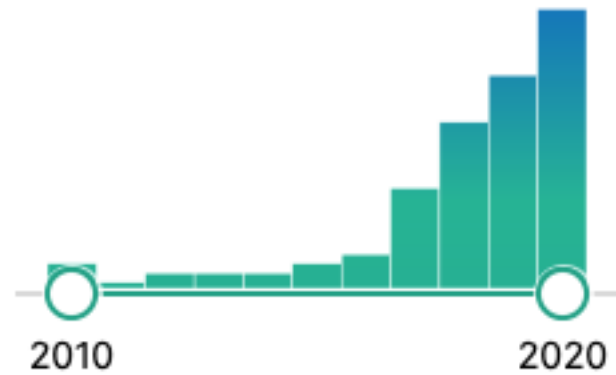


Sport intensif

Toxines, polluants,  
additifs alimentaires...



Infections  
bactériennes



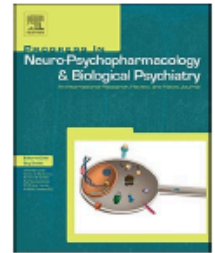
**PubMed (décembre 2020):  
Gut microbiota addiction  
76 résultats (30 en 2020)**



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pnp](http://www.elsevier.com/locate/pnp)



### Microbiome and substances of abuse

M. Salavrakos, S. Leclercq, P. De Timary, G. Dom\*

*Target Journal Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, Belgium*

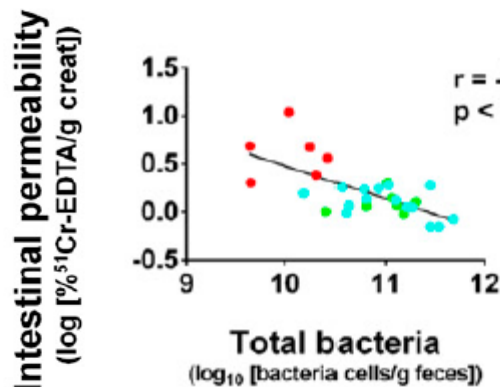


- In some but not all patients suffering from alcohol-use-disorder, alcohol alters the composition of the gut microbiota and the permeability of the intestinal barrier
- Chronic morphine intake induces dysbiosis, increased intestinal permeability
- Cocaine induces a dysbiosis
- While smoking induces changes in microbiome, smoking cessation induces an increase in microbiota diversity



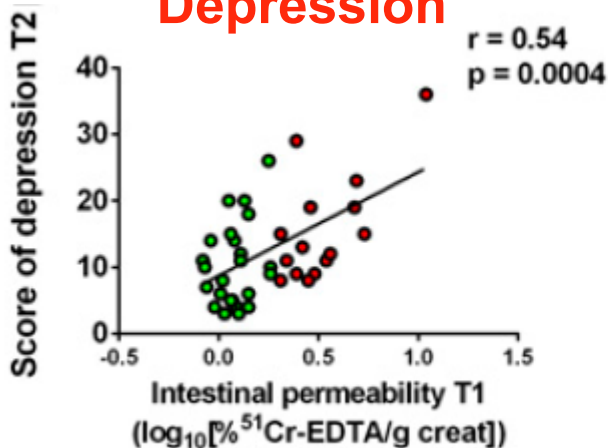
# Microbiote intestinal, perméabilité intestinale, risque de rechute chez les AD

Leclercq et al. (2014) PNAS 111(42):E4485-93

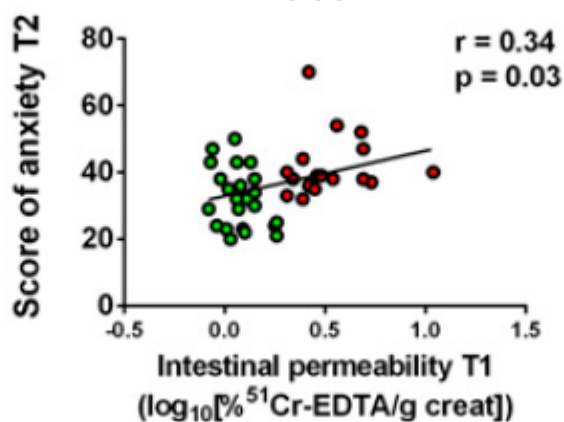


- **Corrélation négative : qté bactérie/PI**
- **Corrélation positive: sévérité des symptômes/PI**

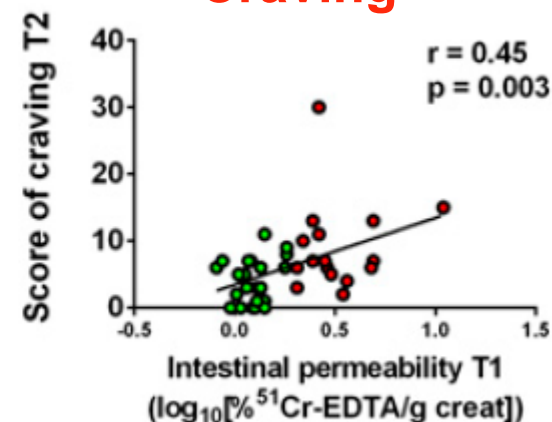
## Dépression



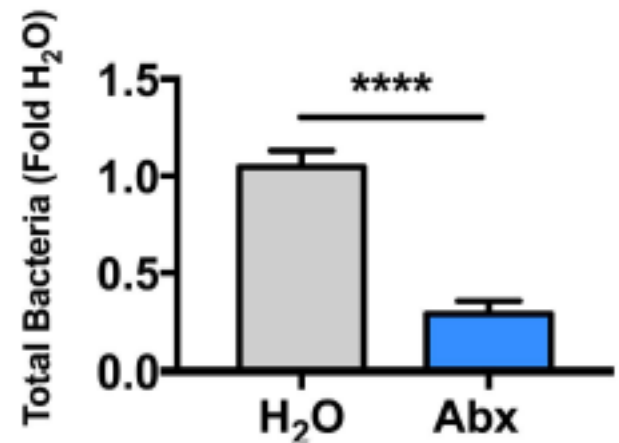
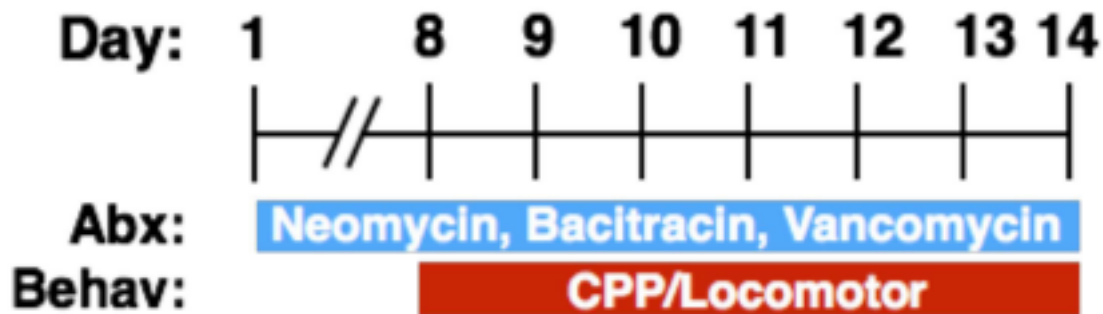
## Anxiété



## Craving

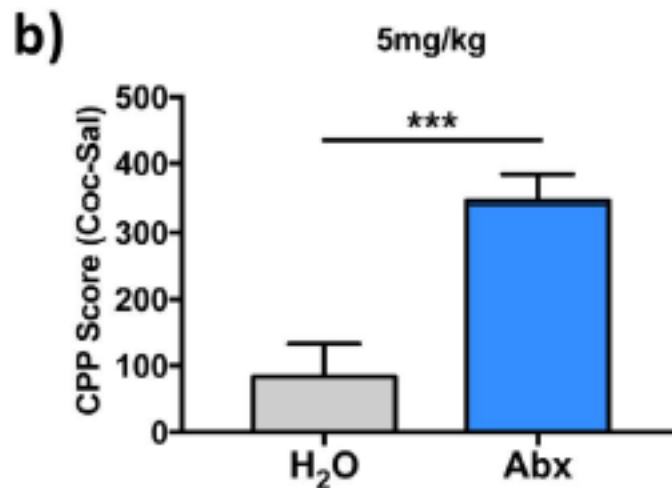
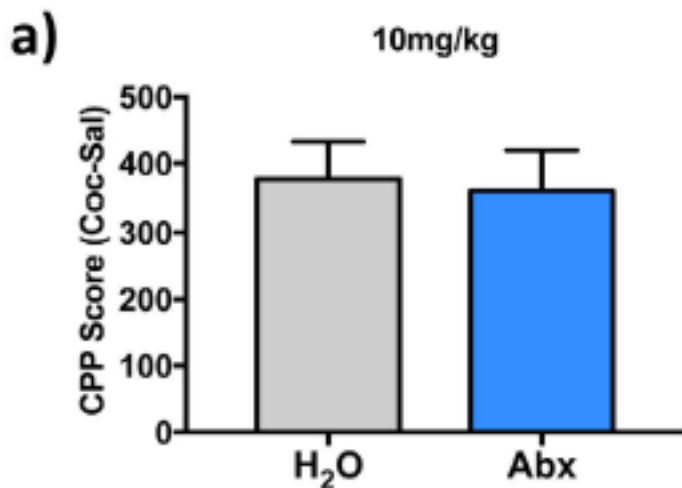


## Réduction du microbiote par administration d'antibiotiques non-absorbables chez la souris: impact sur les effets induits par la cocaïne

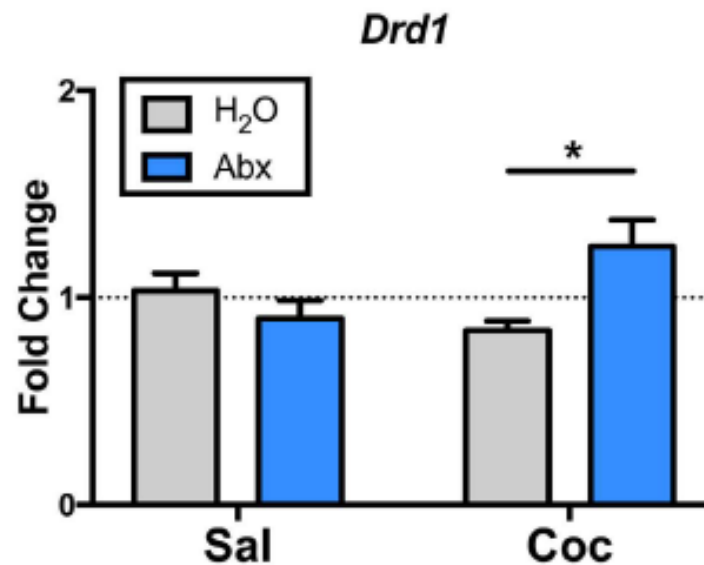


Kiraly et al. (2016) Scientific Reports

# Préférence de place conditionnée à la cocaïne



Expression de gènes dans le noyau accumbens



Kiraly et al. (2016) Scientific Reports

## Conclusion

- ✓ Nécessaire de sortir de la vision réductionniste d'un seul neurotransmetteur
- ✓ Nombreuses neuroadaptations
- ✓ Ces neuroadaptations sont dépendantes de nombreux facteurs (vitesse d'arrivée à la cible, modes de consommations, âge de début de consommation, propriétés PD des molécules...)
- ✓ Les neuroadaptations sont des phénomènes dynamiques (elles varient dans le temps – des différences à court, moyen et long termes)
- ✓ Impact des facteurs environnementaux (l'individu dans son environnement, et l'individu comme environnement)