



GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

consortium ANR SENSIBALCO

[Accueil](#) > [Projets](#) > [ANR SENSIBALCO](#)

L'Unité INSERM ERI 24 - Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances Université de Picardie Jules Verne

Le GRAP est le porteur du présent projet ANR. Il travaille sur les bases neurobiologiques et génétiques de l'addiction à l'alcool chez l'Homme et dans des modèles animaux. Les 2 modèles d'addiction utilisés sont: 1) la consommation excessive d'alcool après induction de la dépendance par intoxication chronique et intermittente à des vapeurs d'alcool appréciée dans le test d'auto-administration opérante et 2) la sensibilisation comportementale aux effets hyperlocomoteurs de l'alcool.

Les membres de l'équipe participant au projet: Pr Mickael Naassila, Pr Olivier Pierrefiche, Dr Catherine Vilpoux, Dr Jérôme Jeanblanc, Dr Béatrice Botia, Dr Rémi Legastelois, Dr Stéphanie Alaux-Cantin, M. Johann Antol, M. Ludovic Didier, M. Fabien Coune

L'Unité UMRS 952 , CNRS UMR 7224 Physiopathologie de la Dépendance et de la Rechute Université Pierre & Marie Curie

L'un des points essentiels pour comprendre la pharmaco-dépendance en neurobiologie est de mettre en évidence les modifications neurochimiques à long terme induites par les drogues d'abus.

Chez les rongeurs, les drogues d'abus entraînent une activation locomotrice et la répétition des injections produit une augmentation de cette réponse, appelée sensibilisation comportementale. Cette sensibilisation comportementale se maintient plusieurs mois après la dernière prise, rappelant ainsi la sensibilité aux drogues que conservent les toxicomanes longtemps après le début du sevrage. Bien que les propriétés des drogues d'abus soient généralement considérées comme dues à une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens, nous avons montré, dès 2002, que des souris dépourvues de récepteurs alpha1b-adrénergiques perdaient les effets locomoteurs et récompensants des psychostimulants et des opiacés, comme la cocaïne ou la morphine. En 2004, nous avons montré qu'une autre composante, sérotoninergique de type 5-HT2A, partageait avec les récepteurs alpha1b-adrénergiques le contrôle de l'effet des drogues d'abus. En 2006, nous avons montré en utilisant des animaux dépourvus de récepteurs alpha1b-adrénergiques ou 5-HT2A, que les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques se contrôlaient mutuellement et que des prises répétées d'amphétamine entraînaient une dissociation de cette inhibition mutuelle. Nous avons vérifié que cette dissociation, qui peut être assimilée à un « découplage », se maintient sans aucune diminution, comme la sensibilisation comportementale, au moins un mois après la dernière injection d'amphétamine. En 2007, nous avons montré que ce découplage entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques apparaît aussi lors de prises répétées de cocaïne, de morphine et même d'alcool. Quelle que soit la drogue injectée de façon répétée, le découplage est bloqué, comme la sensibilisation comportementale, par un pré-traitement avec des antagonistes des récepteurs alpha 1 b - a d r é n e r g i q u e s e t 5 - H T 2 A .

Nous avons donc proposé un nouveau concept de la pharmaco-dépendance qui considère que les drogues d'abus découplent les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, ces derniers devenant autonomes et hyper-réactifs. Le toxicomane sevré est alors hyper-sensible aux émotions, et la drogue, en re-créeant la situation qui a donné lieu au découplage, devient une source de soulagement temporaire.

En utilisant un bloqueur spécifique de la dopamine, nous avons montré que ce découplage ne dépendait pas de l'augmentation des taux extracellulaires de dopamine. Enfin, les injections d'anti-dépresseurs mixtes –qui bloquent les recaptures de noradrénaline et de sérotonine- ne découplent pas, confirmant ainsi le lien entre le découplage et les propriétés addictives.

Les membres de l'équipe participant au projet: Dr Jean-Pol tassin, Dr Christophe Lanteri, Dr Emilie Doucet, G. Godeheu.

[site web](#)

L'Unité INSERM 982 - Différenciation et Communication Neuronale et Neuroendocrine

Université de Rouen

Une des équipes de cette unité étudie les effets neurotrophiques du peptide PACAP au niveau des cellules en grain du cervelet et des cellules PC12. Ces modèles nous ont permis de mettre en évidence des mécanismes impliqués dans les effets du peptide. Nous avons développé avec nos collègues de l'INRS (Montréal) des analogues du PACAP présentant une résistance, spécificité et/ou activité accrue et nous avons étudié l'action protectrice du PACAP dans des modèles d'ischémie cérébrale. Afin de pouvoir transposer nos résultats obtenus chez le rongeur à l'homme, nous avons recherché des récepteurs fonctionnels du PACAP dans le cerveau de primate. Notre projet de recherche vise à étudier l'action protectrice des peptides PACAP et ODN dans des modèles d'ischémie cérébrale et à caractériser de nouveaux peptides neurotrophiques en utilisant le cervelet comme modèle d'étude.

Les membres de l'équipe participant au projet: Dr David Vaudry, Dr Philippe Chan (Plateforme Protéomique IFRMP 23), Melle Marjorie Gras

[Site web](#)

Autres sites web :

[Site du projet TC2N](#)

[Site PRIMACEN](#)

[Site Plateforme PISSARO](#)