

## L'enfer après le plaisir

### Contribution de l'habénula latérale aux symptômes dépressifs des drogues

Kristina Valentinova<sup>1-3\*</sup>, Anna Tchenio<sup>1-3\*</sup>, Frank J. Meye<sup>1-3</sup>, Salvatore Lecca<sup>1-3</sup>, Manuel Mameli<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Institut du Fer à Moulin, bâtiment Inserm, 8-10, rue des Fossés-Saint-Marcel, 75005 Paris, France ;

<sup>2</sup> Inserm, UMR-S 839, 75005 Paris, France ;

<sup>3</sup> Université Pierre et Marie Curie, 75005 Paris, France.

[kristina.valentinova@inserm.fr](mailto:kristina.valentinova@inserm.fr)

[manuel.mameli@inserm.fr](mailto:manuel.mameli@inserm.fr)

[anna.tchenio@inserm.fr](mailto:anna.tchenio@inserm.fr)

\* Les deux auteurs ont eu une contribution égale.

► La prise de drogue est initialement associée à l'euphorie qu'elle engendre. Au niveau cellulaire, cela implique une libération accrue et rapide de la dopamine, connue comme le « neuromodulateur du plaisir ». Cet effet hédonique s'oppose à des états émotionnels négatifs intenses, tels que l'anxiété et la dépression, qui se manifestent lors de périodes de manque [1]. Cette brève revue a pour but de décrire les connaissances actuelles de ces effets négatifs des drogues, leur importance dans l'addiction, et les circuits neuronaux les sous-tendant. En particulier, nous détaillerons l'importance de l'habénula latérale et ses adaptations neurophysiologiques, à la lumière des résultats de nos travaux récemment publiés dans *Nature Neuroscience* [2].

#### Les symptômes dépressifs dans l'addiction

Des symptômes d'anxiété et de dépression ont été rapportés par les individus présentant une addiction à la cocaïne pendant la période de manque [3]. L'émergence d'états négatifs après l'administration de cocaïne chez les rongeurs [4] suggère que des symptômes similaires peuvent être observés chez des modèles animaux. En effet, le syndrome de manque chez le rat est marqué par une perte d'intérêt pour les récompenses naturelles (alimentaires ou sexuelles) [5]. Selon la théorie des processus

opposés, les états négatifs induits par les drogues seraient dus à une adaptation des circuits neuronaux codant un message « d'anti-récompense » [1]. Notamment, des études *in vivo* chez le rat montrent une réduction des taux extracellulaires de dopamine lors du sevrage [6].

L'usage de drogues n'est pas en soi un comportement addictif. De même, l'installation d'une addiction ne dépend pas uniquement de la prise répétée de drogue, mais est tributaire de plusieurs facteurs, notamment l'environnement dans lequel la substance est consommée ainsi que la vulnérabilité individuelle [15] et le type de drogue (Figure 1A-B) (→). Seuls environ 20 % des utilisateurs développent une addiction

(→) Voir page 546 de ce numéro

[7]. Celle-ci correspond à la transition d'une consommation contrôlée et occasionnelle de drogues à une consommation excessive, et ce, en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives. À plus long terme, la recherche ou la prise de drogues deviennent irrésistibles et compulsives, c'est la perte de contrôle associée à l'émergence d'états émotionnels négatifs, qui marquent le stade tardif et complet de l'addiction sévère [1] (Figure 1A). L'aspect négatif devient de plus en plus prédominant avec la prise chronique de drogue. La consommation de drogue pour supprimer l'état aversif pourrait jouer un rôle important dans l'installation de l'addiction, son maintien et les rechutes [1]. Cette hypothèse a justifié l'utilisation d'antidépresseurs, qui, malgré leur faible

efficacité, diminuent dans certains cas la consommation et l'envie irrésistible de drogues lors du sevrage chez les cocaïnomanes [3].

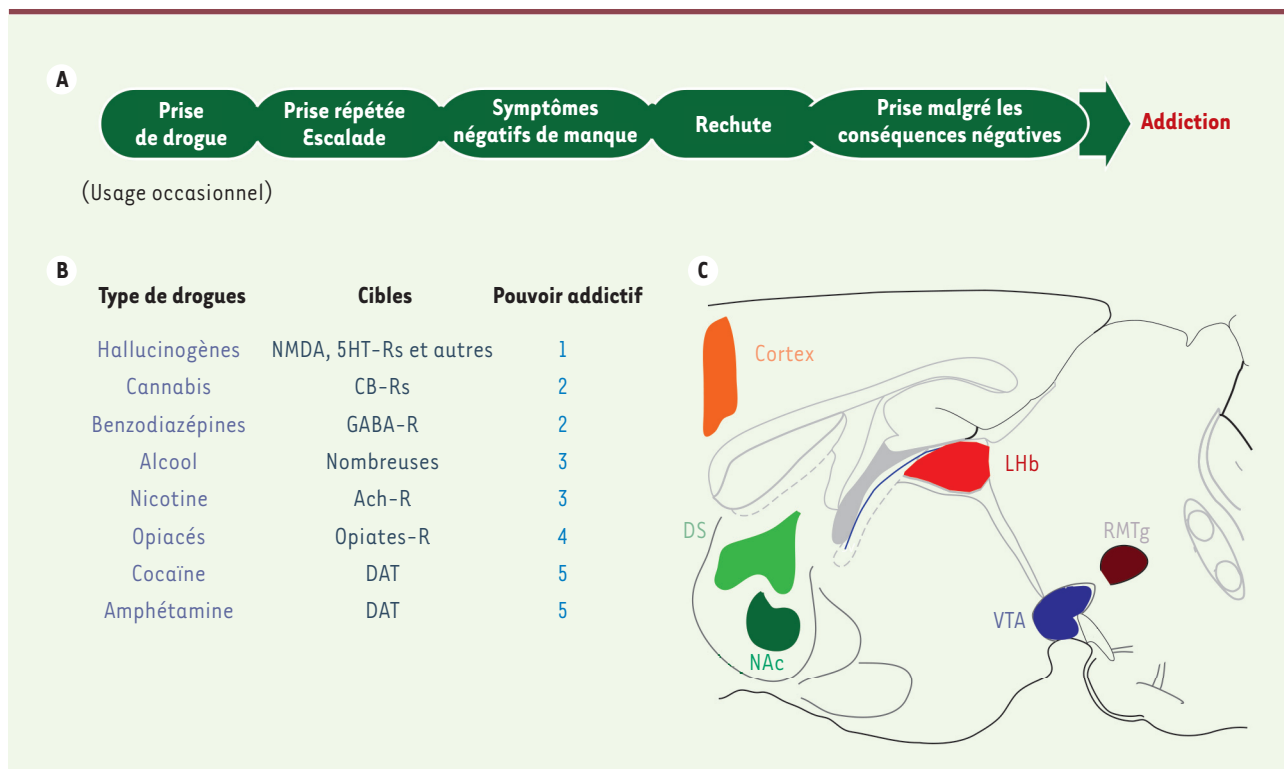
La compréhension des mécanismes moléculaires de ces effets négatifs reste incomplète, les circuits neuronaux impliqués sont mal connus, ce qui explique qu'aucun traitement rapide et efficace contre ces effets négatifs n'ait été proposé.

#### Le cerveau et l'effet des drogues : des molécules aux circuits

Au cours de ces dernières années, plusieurs modifications cellulaires induites par la prise répétée de drogues ont été identifiées ainsi que leurs conséquences au niveau des circuits neuronaux. Parmi celles-ci, la modulation de la force des synapses - structures dédiées à la communication entre les neurones - semble cruciale dans l'effet des drogues. Ce processus, appelé plasticité synaptique, conduit à un apprentissage inadapté des actions liées à la prise et à la recherche de drogue [8]. Cette plasticité aberrante touche en particulier les structures cérébrales liées à la libération de dopamine, qui constituent le système de la récompense.

Le circuit de la récompense a pour rôle de favoriser des comportements adaptés à la survie de l'individu ; il est composé des structures méso-cortico-limbiques (aire tegmentale ventrale, cortex préfrontal, noyau accumbens (NAc) (Figure 1C). Au centre de ce circuit se situe l'aire tegmentale ventrale, qui libère la dopamine au niveau du noyau accumbens et du cortex préfrontal. De nombreuses modifications ont été identifiées au niveau

Voir la série « addiction » que publie *médecine/sciences* depuis le numéro d'avril 2015, et notamment l'article de M. Arrango-Lievano et M.G. Kaplitt, page 546 de ce numéro [15].



**Figure 1. Les drogues, leurs cibles au niveau du cerveau et la transition vers l'addiction.** **A.** Les différentes phases de l'addiction. **B.** Comparaison de différents types de drogues selon leur cible et leur pouvoir addictif. **C.** Structures du circuit de la récompense impliquées dans les effets des drogues : le cortex, le striatum dorsal (DS) et ventral (noyau accumbens ; NAc), l'habénula latérale (LHb), le noyau rostromédio-tegmental (RMTg) et l'aire tegmentale ventrale (VTA).

de cette structure en réponse à une exposition aux drogues. Ainsi, une seule injection de cocaïne suffit à augmenter la fonction synaptique des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale projetant sur le noyau accumbens. On parle de potentialisation synaptique [9]. Lors d'une exposition prolongée, la cocaïne induit une plasticité synaptique persistante au niveau de cette aire, responsable d'une réorganisation fonctionnelle au niveau du noyau accumbens. L'ensemble de ces modifications contribue à l'émergence d'une recherche compulsive de drogue [10]. Dans ce contexte de réorganisation des circuits neuronaux, on peut se demander si un contrôle en amont pourrait être responsable des perturbations au niveau de l'aire tegmentale ventrale.

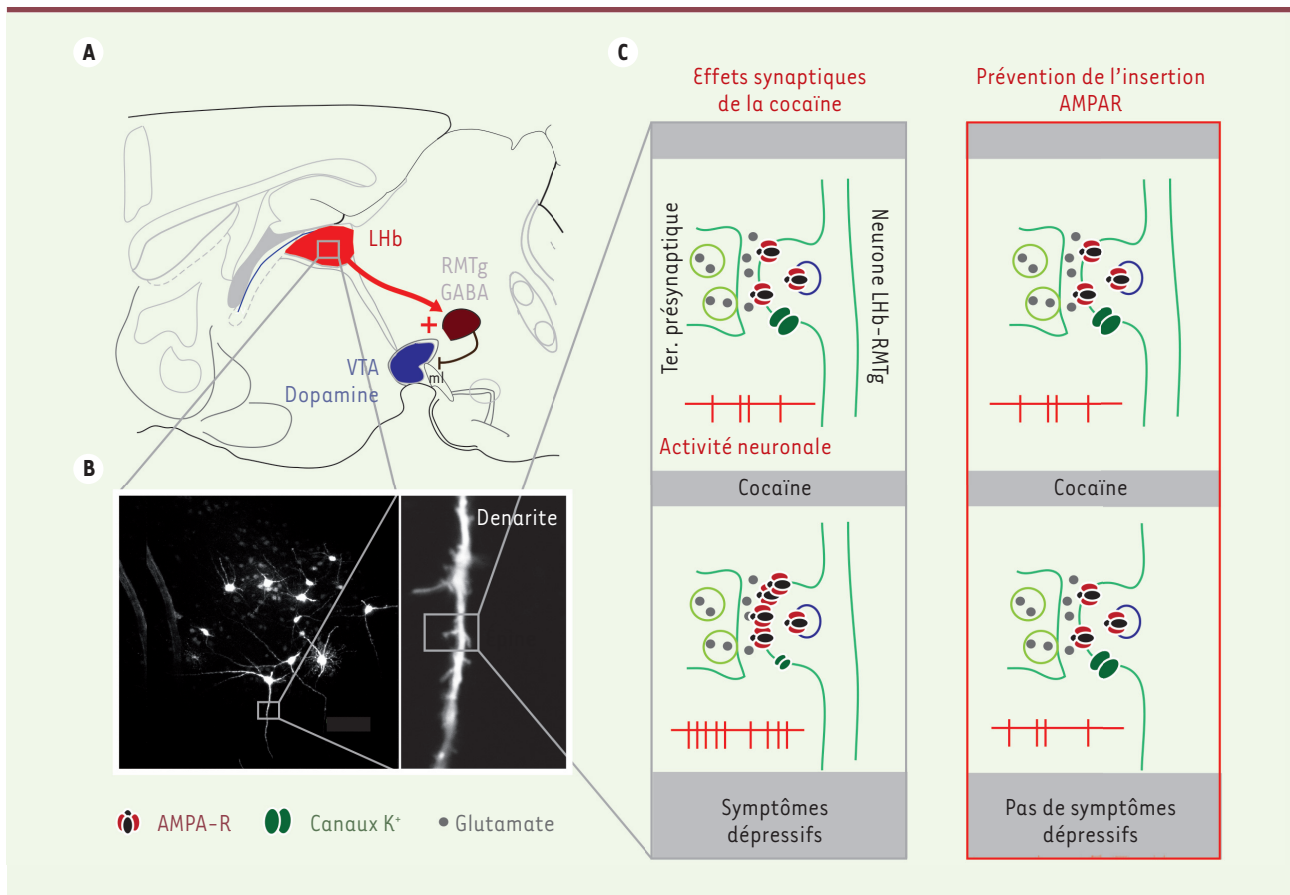
Il a été démontré que les neurones de l'habénula latérale (LHb) communiquent directement ou indirectement avec

l'aire tegmentale ventrale. Ces neurones réduisent l'activité des neurones dopaminergiques via l'activation des neurones GABAergiques inhibiteurs du noyau tegmental rostromédial (RMTg) [11] (Figure 2AB). De plus, l'habénula latérale contrôle des comportements aversifs et sous-tend la formation de souvenirs associés à des événements négatifs via sa connexion avec le noyau tegmental rostromédial [12]. Ces deux actions de l'habénula latérale, le contrôle qu'elle exerce sur le système de récompense et son rôle dans le traitement des informations aversives, suggèrent que cette structure pourrait jouer un rôle dans les effets négatifs des drogues. Cette hypothèse est confortée par de récentes données. L'étude *in vivo* chez le rat réalisée par Jhou et ses collègues [13] révèle une réponse des neurones de l'habénula latérale à la cocaïne 15 à 25 minutes après l'exposition à cette drogue. Cette

augmentation d'activité des neurones dans cette région correspond au codage d'états aversifs [13]. Cette même étude précise que les neurones de l'habénula latérale activés par la cocaïne projettent spécifiquement vers le noyau tegmental rostromédial (neurones LHb-RMTg) qui inhibe les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. En accord avec ces observations, notre équipe a démontré que cette connexion entre l'habénula latérale et le noyau tegmental rostromédial est une cible importante dans les effets de la cocaïne [14].

#### Cocaïne, habénula latérale et symptômes dépressifs

Dans notre étude récemment publiée, nous avons utilisé un test courant pour étudier les états de type dépressif chez la souris, le test de nage forcée (*forced swim test*, FST). Les souris sont plongées dans l'eau et les critères mesurés sont le



**Figure 2. Rôle de l'habenula latérale dans les effets dépressifs de la cocaïne.** **A.** Contrôle du système dopaminergique par l'habenula latérale (LHb). La LHb excite les neurones du noyau rostro-médio-tegmental (RMTg) qui, eux-mêmes, inhibent l'aire tegmentale ventrale. **B.** Image des neurones de la LHb et grossissement de leurs dendrites et de leurs épines. **C.** Effet de la cocaïne au niveau des synapses de la LHb. La cocaïne induit une insertion des récepteurs AMPA à la membrane synaptique, une diminution de l'activité des canaux potassiques, et une augmentation de l'activité neuronale, nécessaires à l'émergence des comportements dépressifs (à gauche). En perturbant l'insertion des récepteurs AMPA à la synapse, on prévient les effets de la cocaïne sur les canaux potassiques, l'activité neuronale ainsi que les symptômes dépressifs émergeant lors du manque (à droite). Ter. présynaptique : terminaison présynaptique

temps d'immobilité et de nage. Une augmentation du temps d'immobilité reflète une perte de motivation et un état dépressif. Dans notre étude, nous avons exposé des souris à la cocaïne de façon chronique ; cette période était suivie d'un temps de sevrage à la suite duquel les souris étaient soumises au test de nage forcée. Nous avons constaté que ces animaux restent immobiles plus longtemps, ce qui indique la présence de symptômes dépressifs.

Nous nous sommes ensuite demandé si des modifications au niveau de l'habenula latérale pouvaient être à l'origine de ces états. Nous avons constaté une augmentation durable de la trans-

mission excitatrice sur les neurones de l'habenula qui se projettent sur le noyau tegmental rostromédial. Parallèlement, nous avons observé une augmentation de la décharge de ces neurones accompagnée d'une réduction de la fonction des canaux potassiques, des acteurs fondamentaux pour l'activité neuronale. Ces données sont en accord avec le rôle de cette connexion entre l'habenula latérale et le noyau tegmental rostromédial dans les comportements aversifs [13].

Un résultat majeur de cette étude réside dans l'identification d'un mécanisme moléculaire qui permet d'expliquer ces modifications. En effet, nous avons

trouvé que la cocaïne provoquait l'insertion des récepteurs au glutamate (AMPA) à la membrane synaptique (Figure 2C, à gauche). En perturbant ce mécanisme, nous avons empêché la mise en place des changements cellulaires induits par la cocaïne dans les neurones de l'habenula qui se projettent sur le noyau tegmental rostromédial (Figure 2C, à droite). De plus, cette intervention était suffisante pour supprimer le comportement dépressif qui suit le sevrage des animaux de la cocaïne.

L'ensemble de ces résultats suggèrent une relation causale entre des modifications cellulaires dans l'habenula latérale et les symptômes



comportementaux dépressifs émergeant lors de périodes de manque. Cette étude contribue à la compréhension des mécanismes impliqués dans les différentes phases menant à l'addiction. ♦

### Hell after the pleasure: drug-induced negative symptoms involve lateral habenula

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 2008 ; 59 : 29-53.
2. Meye FJ, Valentinova K, Lecca S, et al. Cocaine-evoked negative symptoms require AMPA receptor trafficking in the lateral habenula. *Nat Neurosci* 2015 ; 18 : 376-8.
3. Gawin FH. Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science* 1991 ; 251 : 1580-6.
4. Ettenberg A. Opponent process properties of self-administered cocaine. *Neurosci Biobehav Rev* 2004 ; 27 : 721-8.
5. Barr AM, Markou A, Phillips AG. A crash course on psychostimulant withdrawal as a model of depression. *Trends Pharmacol Sci* 2002 ; 23 : 475-82.
6. Weiss F, Paulus MP, Lorang MT, et al. Increases in extracellular dopamine in the nucleus accumbens by cocaine are inversely related to basal levels: effects of acute and repeated administration. *J Neurosci* 1992 ; 12 : 4372-80.
7. Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science* 2004 ; 305 : 1014-7.
8. Luscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron* 2011 ; 69 : 650-63.
9. Lammel S, Ion DI, Roeper J, et al. Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron* 2011 ; 70 : 855-62.
10. Mameli M, Halbout B, Creton C, et al. Cocaine-evoked synaptic plasticity: persistence in the VTA triggers adaptations in the NAC. *Nat Neurosci* 2009 ; 12 : 1036-41.
11. Ji H, Shepard PD. Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA(A) receptor-mediated mechanism. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 6923-30.
12. Stamatakis AM, Stuber GD. Activation of lateral habenula inputs to the ventral midbrain promotes behavioral avoidance. *Nat Neurosci* 2012 ; 15 : 1105-7.
13. Zhou TC, Good CH, Rowley CS, et al. Cocaine drives aversive conditioning via delayed activation of dopamine-responsive habenular and midbrain pathways. *J Neurosci* 2013 ; 33 : 7501-12.
14. Maroteaux M, Mameli M. Cocaine evokes projection-specific synaptic plasticity of lateral habenula neurons. *J Neurosci* 2012 ; 32 : 12641-6.
15. Arango-Lievano M, Kaplitt MG. Comorbidité entre la dépression et l'addiction : vers une cible moléculaire commune ? *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 546-50.

## NOUVELLE

### Identification de Toddler/Elabela ou la double vie du récepteur de l'apéline

Jean Lesage, Delphine Eberlé, Christophe Breton

> En 1993, O'Dowd *et al.* [1] identifièrent, par clonage d'une banque génomique humaine, un récepteur orphelin de 380 acides aminés appartenant à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G et qui partageait 30 % d'identité de séquence protéique avec le récepteur de type 1 des angiotensines (AT1). Ce récepteur fut nommé APJ pour protéine putative reliée au récepteur AT1. Cinq ans plus tard, Tatemoto *et al.* [2] isolèrent un ligand endogène de ce récepteur à partir d'extraits d'estomac de bœuf qui fut dénommé apéline. Il existe de nombreuses formes moléculaires de l'apéline dérivant de son précurseur (la proapéline), et qui sont fortement conservées dans de nombreuses espèces de mammifères et chez l'homme. La pré-proapéline est un précurseur de 77 acides aminés qui

donne naissance par clivage à différentes isoformes moléculaires d'apéline comme l'apéline-36, l'apéline-17, l'apéline-13 et sa forme pyroglutamylée (pyr-Apl-13) ou encore l'apéline-12. Ces formes partagent toutes une conservation stricte de leurs 12 derniers acides aminés carboxy-terminaux (Figure 1) nécessaires à la liaison au récepteur APJ [10] (→). Le système apélinergique (apéline et APJ) est exprimé dans de très nombreux tissus et particulièrement dans le cœur, les poumons, l'endothélium vasculaire, les reins, le cerveau et les tissus adipeux. Plusieurs formes moléculaires (majoritairement l'apéline-13) sont circulantes et confèrent le statut d'hormone à l'apéline. Une décennie d'études a démontré que le système apélinergique est impliqué dans

(→) Voir la Synthèse de B. Masri *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2015, page 275

Unité environnement périnatal et santé, EA4489, Université de Lille 1, bâtiment SN4, 59655 Villeneuve d'Ascq, France.  
[jean.lesage@univ-lille1.fr](mailto:jean.lesage@univ-lille1.fr)  
[delphine.eberle@univ-lille1.fr](mailto:delphine.eberle@univ-lille1.fr)  
[christophe.breton@univ-lille1.fr](mailto:christophe.breton@univ-lille1.fr)

des fonctions biologiques très variées. Il joue notamment un rôle particulièrement important dans le maintien de l'homéostasie du système cardiovasculaire, dans la régulation hydrominérale et celle du métabolisme énergétique [3].

#### Biologie du récepteur APJ et découverte de Toddler/Elabela

Depuis sa découverte, de nombreuses études ont démontré que le récepteur APJ présente des fonctions singulières comme par exemple la capacité d'être activé par simple étirement dans les cardiomyocytes, de former des hétérodimères avec d'autres récepteurs comme avec celui de l'angiotensine I induisant l'inhibition d'AT1, ou encore de fonctionner comme un corécepteur permettant l'entrée du virus VIH-1 (virus de l'immunodéficience