

Tolérance

- réponse diminuée de l'organisme au cours de l'administration chronique d'une drogue
-> nécessité d'augmenter la dose pour produire le même effet
- exemple benzodiazépine -> atténuation de l'effet hypnotique avec le temps
-> manque
-> risque abus et de dépendance

Dépendance

- désir obsessionnel de se procurer et de prendre une substance
 - conséquences
 - physique -> trouble physique à l'arrêt brutal du médicament -> désensibilisation des récepteurs
- > sevrage (signe dû à l'arrêt ou diminution de la prise)
-> effet rebond (augmentation des symptômes qui ont poussé à prendre le traitement)
- psychique -> désir irrésistible de reprendre la substance ("craving")

aspect physique dû à des changements au niveau du récepteur
aspect psychique dû à l'action sur le circuit de la récompense

Désensibilisation des récepteurs

- changement de conformation = après administration répétée à court terme
"tachyphylaxie" = diminution de la réponse à court terme
- diminution du nombre de récepteurs "down regulation" = après administration prolongée et moyen/long terme
 - homologue
 - hétérologue

"down régulation"

◦ Récepteurs adrénergiques (RCPG)

- physio = récepteurs β_2 + noradrénaline

-> sous unité alpha + adénylate cyclase + GTP -> ATP -> AMPc -> protéine kinase A -> relaxation des CML

-> récepteurs β_2 + $\beta\gamma$ -> GRK + β arrestine -> internalisation/endocytose (recyclage membrane/destruction dans le lysosome)

- β_2 -> bonne résistance à désensibilisation
 - faible densité récepteur
 - forte densité ARN codant
 - renouvellement rapide
- β_1 -> (cardiaque) augmentation de la [noradré] plasmatique
 - down regulation -> vieillissement et insuffisance cardiaque

Changement de conformation, "tachyphylaxie"

◦ Récepteurs nicotinique (activité canal ionique, Na^+)

◦ agoniste acétylcholine / nicotine

- physio = repos/ouvert/inactivable; désensibilisation
- tabac
 - désensibilisation à long terme
 - modification du taux de renouvellement
 - diminution de la réponse à la nicotine
- tolérance disparaît la nuit -> récepteurs retrouvent la sensibilité le matin
 - rythme jour/nuit entretient la dépendance

Circuit de la récompense

-> récompenser l'exécution des fonctions vitales avec apparition de la sensation de plaisir

- structure cérébrale -> système méso-cortico limbique
 - Aire tegmentale ventrale
 - Noyau Accumbens (NAc)

médiateur commun = dopamine

circuit = exposition répétée au stimulus -> activité neurones dopaminergiques -> accumulation de dopamine au niveau du NAc -> renforcement du comportement aboutissant à la satisfaction des besoins et plaisir

Addiction = dérèglement du circuit de la récompense

exemple nicotine -> stimule les neurones dopaminergiques (1), empêche la dégradation de la dopamine par les enzymes (2)

-> effet renforçant de la nicotine

attention = effets de la nicotine < effets cocaïne/amphétamine sur la transmission dopamine-NAc

effet (1) >> effet (2) -> forte dépendance