

Le rôle du glutamate dans le maintien des addictions est une approche intéressante, en particulier parce qu'elle apporte la perspective de traitements efficaces.

De façon très résumée l'excitation des synapses glutamatergiques, induite par l'effet de récompense des produits dits d'abus, induit des effets persistants qui augmentent la mémoire de leurs effets et donc le craving de ces produits. L'article suivant que j'ai traduit (avec Google donc veuillez excuser quelques erreurs) vous en dira plus.

Nb= Il est très complexe donc n'hésitez pas à le survoler rapidement si vous n'êtes pas trop intéressés.

<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16961.pdf>

Toutefois il est important de préciser quelques notions.

Premièrement l'immense majorité des études citées concerne le rat et non l'homme. Donc l'application à la « toxicomanie » humaine se doit d'être très prudent. Notamment l'homme a une fonction de choix conscient et délibéré. Mais peut être aussi la souris, étant donné que son comportement n'est que « statistique » et pas automatique. Mais il est difficile d'en parler avec elle. Rappelons aussi le rôle des conditions d'expérience.

<http://www.stuartmcmillen.com/fr/comic/parc-aux-rats/>

A ce propos il est intéressant de lire la différence entre craving explicite et implicite (voir article joint implexp.pdf)

Deuxièmement les études visent le plus souvent à induire une aversion aux drogues chez le rat.

C'est la vision « hygiéniste » de beaucoup d'experts. Ce n'est évidemment pas celle de PA.

Toutefois certains forumers nous interrogent sur leur craving et nous demandent des conseils.

La connaissance du système glutamatergique peut leur fournir des solutions et notamment expliquer l'action de la Nacetylcysteine, de la ketamine et souhaitons le de médicaments à développer.

Par exemple l'une des techniques utilisées est celle de la CPP (préférence de place conditionnée).

Une chambre est dédiée à la consommation de produit et l'autre au placebo et on observe dans quelle chambre les rats préfèrent se trouver. Quand un produit diminue la présence dans la chambre « produit » un effet dit « thérapeutique » sur l'addiction est invoqué.

Mais si on met un œnologue dans les caves d'un grand restaurant et qu'on le trouve dans celle des grands vins plutôt que dans celle du vin de cuisine, on ne conclura certainement pas à une addiction. Et si un « médicament » les rend insensibles à la qualité du vin, seuls certains experts un peu dérangés conclueront à un effet « thérapeutique » positif.

C'est pourtant malheureusement le sens qui peut être, si on n'est pas vigilant, impliqué par les études ci dessous. **Et c'est pourquoi il faut être vigilant.**

Enfin le glutamate est largement utilisé dans la cuisine asiatique notamment (et aussi dans les produits industriels) mais sa consommation alimentaire, si elle peut poser des problèmes (j'ai mis un article dans la bibliographie), n'a pas d'influence sur la dépendance et l'addiction.

Donc je pense que ce pdf permet de mieux comprendre le mécanisme du craving et l'effet des médicaments proposés. Mais il ne doit pas être utilisé « directement » pour des essais « sauvages ». Toutefois certains médicaments sont déjà utilisés et actuellement le plus intéressant semble être la Nacetylcysteine, dont les effets secondaires sont assez modérés.

Une bibliographie en fin de texte permet d'approfondir. Malheureusement la plupart sont en anglais. C'est pourquoi j'ai traduit une bonne partie de l'article le plus complet

Glutamatergic transmission in drug reward: implications for drug addiction

Manoranjan S. D'Souza*Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Raabe College of Pharmacy, Ohio Northern University, Ada, OH, USA

Les personnes dépendantes de drogues, comme l'alcool, la nicotine, la cocaïne et l'héroïne, représentent un fardeau important pour les systèmes de santé du monde entier. Les effets de renforcement positif (gratifiant) des médicaments mentionnés ci-dessus jouent un rôle majeur dans l'initiation et le maintien de l'habitude de prendre des médicaments. Ainsi, il est essentiel de comprendre les mécanismes neurochimiques sous-jacents aux effets renforçateurs de l'abus de drogues pour réduire le fardeau de la toxicomanie dans la société. Au cours des deux dernières décennies, on a mis de plus en plus l'accent sur le rôle du neurotransmetteur excitateur glutamate dans la toxicomanie. Dans cette revue, les preuves pharmacologiques et génétiques soutenant le rôle du glutamate dans la médiation des effets gratifiants des drogues d'abus décrites ci-dessus seront discutées. En outre, la revue examinera le rôle de la transmission du glutamate dans deux régions cérébrales hétérogènes complexes, à savoir le noyau accumbens (NAcc) et la zone tegmentale ventrale (VTA), qui interviennent dans les effets gratifiants des drogues d'abus. De plus, plusieurs médicaments approuvés par la Food and Drug Administration qui agissent en bloquant la transmission du glutamate seront discutés dans le cadre de la récompense médicamenteuse. Enfin, cette revue examinera les études futures nécessaires pour combler les lacunes de connaissances actuellement sans réponse, ce qui permettra d'élucider davantage le rôle du glutamate dans les effets gratifiants des drogues d'abus.

INTRODUCTION

Les récompenses augmentent la motivation à effectuer ou à répéter des tâches et peuvent être globalement classées comme des récompenses naturelles et médicamenteuses (Schultz, 2006). Les récompenses naturelles sont essentielles à la survie et comprennent la nourriture, l'eau et le sexe. En revanche, les récompenses de drogue sont consommées pour leur capacité à produire du plaisir et de l'euphorie. Bien que les récompenses naturelles et les récompenses médicamenteuses activent des systèmes similaires dans le cerveau, la stimulation des systèmes de récompense par les récompenses médicamenteuses est souvent beaucoup plus puissante que celle produite par les récompenses naturelles (Wise, 1987; Koob, 1992a; Berridge et Robinson, 1998; Kelley et Berridge, 2002; Dileone et al., 2012). De plus, les changements dans la communication neuronale induits par les récompenses médicamenteuses dans le cerveau sont si puissants qu'ils peuvent transformer l'utilisation sociale contrôlée d'une substance en une utilisation incontrôlée et compulsive chez les individus vulnérables (Koob et al., 2004 mais aussi voir Pelchat, 2009; Volkow et al., 2013). Cette transition vers une consommation compulsive incontrôlée est appelée addiction (nb =dans le texte anglais, traduit par dépendance qui est le terme utilisé par l'OMS) qui entraîne une mortalité et une morbidité importantes dans le monde entier.

Les récompenses liées aux drogues peuvent être globalement classées selon les substances, substances licites (par exemple, alcool et nicotine) et illicites (par exemple, cocaïne, héroïne). Ces drogues peuvent également être classées en fonction de leurs effets chez l'homme en tant que stimulants (cocaïne et nicotine) et déprimeurs (alcool et héroïne).

Quel que soit le type de drogue, les effets gratifiants associés à l'abus de drogues jouent un rôle dans l'initiation et le maintien de l'habitude de prendre des drogues (Wise, 1987). Par conséquent, l'identification des substrats neuronaux qui interviennent dans les effets gratifiants des drogues d'abus nous aidera à comprendre les processus impliqués dans le développement de la toxicomanie et aidera à la découverte de médicaments pour son traitement. Au cours des trois dernières décennies, le rôle de l'excitateur neurotransmetteur, le glutamate, a été largement étudié dans plusieurs aspects de la toxicomanie, y compris la récompense des médicaments.

Fait intéressant, certaines études récentes ont démontré que le glutamate peut également être impliqué dans la médiation de la récompense naturelle (Bisaga et al., 2008; Pitchers et al., 2012; Mietlicki-Baase et al., 2013). Cependant, cet examen limitera son attention sur le rôle du glutamate dans la récompense des médicaments.

Plus précisément, la revue décrira le rôle du glutamate dans les effets gratifiants de drogues telles que la cocaïne, la nicotine, l'alcool et l'héroïne. Tout d'abord, les effets du blocage de la transmission du glutamate sur les mesures comportementales de la récompense des médicaments seront discutés. Ensuite, le rôle du glutamate dans des sites cérébraux spécifiques tels que la zone tegmentale ventrale (VTA) et le nucleus accumbens (NAcc), qui sont associés aux effets gratifiants des drogues d'abus sera discuté. Enfin, la revue examinera les lacunes dans les connaissances qui pourraient être comblées par de futures études concernant le rôle du glutamate dans la récompense des médicaments.

MESURES COMPORTEMENTALES DES EFFETS RÉCOMPENSATEURS / RENFORCANTS DES DROGUES D'ABUS

Dans cette revue, la discussion sera limitée à trois modèles couramment utilisés pour évaluer les effets gratifiants de l'abus de drogues. Il s'agit notamment de l'auto-administration des médicaments, de la préférence de place conditionnée (CPP) et de l'auto-stimulation intracrânienne (ICSS).

L'auto-administration de médicaments est le modèle le plus robuste et le plus fiable pour mesurer les effets bénéfiques de l'abus de drogues (O'Connor et al., 2011). L'auto-administration du médicament peut être opérante (par exemple, l'animal doit appuyer sur un levier ou pousser son nez dans un trou désigné) ou non opérante (par exemple, la consommation orale d'un médicament lorsqu'il est présenté avec un choix de flacons de médicaments et de non-médicaments). L'auto-administration de drogue opérante est couramment utilisée pour évaluer les effets renforçateurs de la nicotine, de la cocaïne, de l'alcool et de l'héroïne, tandis que l'auto-administration non opérante est utilisée pour évaluer les effets renforçateurs de l'alcool.

L'auto-administration du médicament opérant implique des schémas à ratio fixe ou progressif. Les schémas à ratio fixe, dans lesquels l'animal doit appuyer sur un levier (ou enfoncer son nez dans un trou particulier) un nombre fixe de fois pour obtenir le médicament, sont généralement utilisés pour mesurer les effets renforçateurs d'un médicament.

En revanche, des schémas à rapport progressif, qui nécessitent des réponses croissantes pour obtenir chaque perfusion / administration de médicament successives, sont utilisés pour mesurer les effets motivationnels d'un médicament. La principale mesure déterminée par les horaires à ratio progressif est le point de rupture, défini comme le nombre de ratios réalisés par le sujet par session. En d'autres termes, le point de rupture reflète le travail maximum qu'un animal effectuera pour obtenir une autre perfusion / administration du médicament.

Plusieurs études ont démontré une auto-administration intraveineuse fiable de cocaïne, de nicotine et d'héroïne selon des schémas à ratio fixe et progressif (p.ex., Roberts et Bennett, 1993; Duvauchelle et al., 1998; Paterson et Markou, 2005). De plus, plusieurs études ont démontré l'auto-administration d'alcool par voie orale en utilisant le paradigme du choix de deux bouteilles (par exemple, Grant et Samson, 1985; Pfefferand Samson, 1985; Samson et Doyle, 1985; Suzuki et al., 1988).

Les effets gratifiants de l'abus de drogues peuvent également être étudiés à l'aide de la procédure CPP (pour revue, voir Tzschentke, 2007). Dans cette procédure, la préférence d'un animal pour un environnement associé à un médicament est comparée à sa préférence pour un véhicule (témoin) - environnement jumelé. Typiquement, l'appareil utilisé pour la procédure se compose d'au moins deux chambres avec des caractéristiques distinctes (par exemple, couleur, texture, revêtement de sol). L'animal a initialement le choix d'explorer les deux chambres et le temps passé par l'animal dans chaque chambre est noté. Par la suite, pendant l'entraînement, l'animal est constamment confiné dans l'une des deux chambres (chambre appariée au médicament) après l'administration de

la drogue faisant l'objet d'une étude. Dans une autre séance d'entraînement temporellement distincte, l'animal est traité avec un véhicule (témoin) et placé dans l'autre chambre, appelée chambre appariée au véhicule. Après plusieurs appariements du médicament et du véhicule avec la chambre appariée au médicament et au véhicule, respectivement, l'animal a la possibilité d'explorer simultanément les deux chambres pendant une session de test. L'appariement répété de la chambre appariée au médicament avec les effets gratifiants du médicament au fil du temps se traduit par une préférence pour la chambre appariée au médicament par rapport à la chambre appariée au véhicule pendant la session de test, reflétée par le fait que l'animal passe plus de temps dans le médicament. - chambre jumelée. Notamment, la session de test est menée sans administration du médicament d'abus étudié. Plusieurs études ont démontré que le CPP peut tester la dépendance de la cocaïne, de la nicotine, de l'alcool et de l'héroïne (p. Ex., Reid et coll., 1985; Schenk et coll., 1985; Nomikos et Spyraiki, 1988; Le Foll et Goldberg, 2005; Xu et coll., 2015) .

Les effets gratifiants de l'abus de drogues peuvent également être évalués à l'aide de l'ICSS, qui implique la stimulation des circuits de récompense du cerveau à l'aide de brèves impulsions électriques (Markou et Koob, 1993).

Dans cette procédure, les animaux sont implantés chirurgicalement avec des électrodes, qui stimulent des zones cérébrales discrètes associées à la récompense (par exemple, l'hypothalamus latéral ou NAcc). Après la récupération de la chirurgie, les animaux sont entraînés à s'auto-stimuler en utilisant de brefs courants électriques de différentes forces. Une fois que les animaux sont entraînés, un seuil de récompense, défini comme la force minimale du courant électrique nécessaire pour maintenir un comportement d'auto-stimulation, est déterminé. L'administration de drogues abusives abaisse le seuil de récompense requis pour maintenir le comportement de l'ICSS (par exemple, Kornetsky et Esposito, 1979; Harrison et al., 2002; Gill et al., 2004; Kenney et al., 2009).

En résumé, plusieurs modèles animaux différents sont disponibles pour évaluer les effets bénéfiques de l'abus de drogues. Les lecteurs sont renvoyés à d'autres travaux scientifiques pour une discussion détaillée de ces modèles et d'autres modèles pour évaluer les effets gratifiants de l'abus de drogues (pour une revue, voir Brady, 1991; Markou et Koob, 1993; Sanchis-Segura et Spanagel, 2006; Tzschentke, 2007; Negus et Miller, 2014). Les sections suivantes de la revue se concentreront sur le rôle du glutamate dans la récompense des médicaments, qui a été élucidé en utilisant les modèles animaux décrits ci-dessus.

GLUTAMATE ET DROGUES D'ABUS

Présentation générale de la transmission du glutamate

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau des mammifères et représente environ 70% de la transmission synaptique dans le système nerveux central (Nicholls, 1993; Niciu et al., 2012). Les actions du glutamate sont médiées à la fois par des canaux ioniques à action rapide dépendants du ligand, communément appelés récepteurs de glutamate ionotropes, et par des récepteurs couplés aux protéines G à action lente également connus sous le nom de récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu) (Wisden et Seeburg, 1993; Niswender et Conn, 2010).

Les récepteurs ionotropes du glutamate comprennent le N-méthyl-D-aspartate (NMDA), l'acide aminé-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) et les récepteurs kaïnateriens. Les récepteurs NMDA sont des hétérotétramères composés de sous-unités NR1, NR2 (NR2A-D) et rarement NR3 (Zhuand Paoletti, 2015). Les récepteurs NMDA sont des récepteurs complexes et nécessitent la liaison du glutamate, du co-agoniste glycine et la dépolarisation membranaire pour l'élimination d'un blocage par un ion magnésium.

Cette dépolarisation membranaire se produit via l'activation des récepteurs AMPA, qui sont décrits comme des bêtes de somme parmi les récepteurs du glutamate. Les récepteurs AMPA sont également des tétramères et sont composés de sous-unités GluR 1–4 (Hollmann et Heinemann, 1994). Des combinaisons de sous-unités uniques confèrent des propriétés de signalisation différentielles du glutamate aux récepteurs NMDA et AMPA.

En plus des récepteurs ionotropes, huit récepteurs mGlu ont été identifiés et sont classés en trois groupes (I, II et III) en fonction de leurs voies de transduction du signal, de leur homologie de séquence et sélectivité pharmacologique (Pin et Duvoisin, 1995; Niswender et Conn, 2010). Les récepteurs du groupe I (mGlu1 et mGlu5) sont principalement localisés de manière post-synaptique, et les récepteurs du groupe II (mGlu2 et mGlu3) et du groupe III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 et mGlu8) se trouvent principalement sur les terminaux du glutamate présynaptique et les cellules gliales. Notamment, les récepteurs des groupes II et III mGlu régulent négativement la transmission du glutamate, c'est-à-dire que l'activation de ces récepteurs diminue la libération de glutamate. En d'autres termes, un agoniste ou un modulateur allostérique positif au niveau des récepteurs mGlu du groupe II ou III diminue la transmission du glutamate. On met de plus en plus l'accent sur le rôle des récepteurs métabotropes dans la récompense et la dépendance aux drogues (Duncan and Lawrence, 2012). L'activation des récepteurs ionotropes ou mGlu entraîne la stimulation d'un certain nombre de voies de signalisation intracellulaires, conduisant finalement à la plasticité neuronale. En fait, la plasticité induite par la drogue dans la transmission glutamatergique est fortement impliquée dans le développement de la toxicomanie (Kalivas, 2004, 2009; vanHuijstee et Mansvelder, 2014).

Le glutamate extracellulaire est éliminé de la synapse par des transporteurs d'acides aminés excitateurs (EAAT) et des transporteurs vésiculaires de glutamate (VGLUT). Les EAAT sont situés sur les terminaux du glutamate et les cellules gliales présynaptiques et jouent un rôle important dans l'homéostasie du glutamate (O'Shea, 2002; Kalivas, 2009). Jusqu'à ce jour, plusieurs types différents d'EAAT ont été signalés chez les animaux (GLT-1, GLAST et EAAC1) et les humains (EAAT1, EAAT2 et EAAT3) (Arriza et al., 1994). Les VGLUT sont principalement responsables de l'absorption et de la séquestration du glutamate dans les vésicules présynaptiques pour le stockage. Jusqu'à présent, trois isoformes différentes de VGLUT (VGLUT1, VGLUT2 et VGLUT3) ont été découvertes (El Mestikawy et al., 2011). Le glutamate peut également être transporté dans l'espace extrasynaptique via l'antiporteur cystine-glutamate situé sur les cellules gliales (Lewerenz et al., 2012). L'antiporteur cystine-glutamate échange la cystine extracellulaire contre le glutamate intracellulaire et sert de source de libération de glutamate non vésiculaire. Les transporteurs de glutamate peuvent servir de cibles pour atténuer les effets gratifiants de l'abus de drogues (Ramirez-Niño et al., 2013; Rao et al., 2015a).

Produits et altération de la transmission du glutamate

Les drogues abusives modifient la transmission du glutamate par différents mécanismes. Le principal site d'action de la cocaïne est le transporteur d'absorption de dopamine (DAT; Ritz et al., 1987). La cocaïne bloque le DAT et augmente les niveaux de dopamine, ce qui explique les effets psychotropes de la cocaïne. L'augmentation induite par la cocaïne des niveaux de dopamine synaptique active les récepteurs de dopamine D1 présynaptiques ou postsynaptiques, ce qui augmente indirectement la transmission du glutamate. L'activation des récepteurs présynaptiques D1 régule l'augmentation induite par la cocaïne des niveaux de glutamate (Pierce et al., 1996b). De plus, la dopamine peut se lier aux récepteurs D1 post-synaptiques et régule la transmission du glutamate ionotrope via les récepteurs NMDA et AMPA (pour examen, voir Wolf et al., 2003) Par exemple, l'activation du récepteur D1 augmente le trafic et l'insertion des récepteurs AMPA dans la membrane via la phosphorylation médiée par la protéine kinase (Gao et Wolf, 2007). En outre, l'activation des récepteurs D1 augmente la signalisation du glutamate médiée par NMDA soit via

une insertion accrue dans la membrane postsynaptique soit par une coordination fonctionnelle entre les récepteurs D1 et NMDA (Dunah et Standaert, 2001; Ladepeche et al., 2013). D'autre part, la nicotine, un autre stimulant, augmente la transmission du glutamate en se liant aux récepteurs de l'acétylcholine nicotinique $\alpha 7$ homomères excitateurs situés sur les terminaux du glutamate présynaptique (Mansvelter et McGehee, 2000). De plus, la nicotine augmente éventuellement la signalisation du glutamate via des mécanismes dopaminergiques tels que ceux décrits pour la cocaïne (Mansvelter et al., 2002). En résumé, les psychostimulants comme la cocaïne et la nicotine augmentent la transmission du glutamate sans interagir directement avec les récepteurs du glutamate. 1989, 1990; Nie et al., 1993; Carta et al., 2003). De plus, des études d'électrophysiologie suggèrent que l'alcool inhibe la libération de glutamate présynaptique (Hendricson et al., 2003, 2004; Ziskind-Conhaim et al., 2003). À l'inverse, en utilisant la microdialyse in vivo, certaines études rapportent une augmentation des taux de glutamate après l'administration d'alcool (Moghaddam et Bolinao, 1994). Cette augmentation induite par l'alcool de la libération de glutamate est probablement due à l'inhibition des interneurons GABAergiques qui à leur tour inhibent les terminaisons du glutamate présynaptique. Un autre mécanisme présynaptique de l'augmentation de la transmission du glutamate induite par l'alcool pourrait être via l'activation des récepteurs D1 (Deng et al., 2009; pour revue, voir Roberto et al., 2006). (Zhu et al., 2007).

Enfin, l'héroïne, qui se lie principalement aux récepteurs opioïdes μ , modifie la transmission du glutamate via plusieurs mécanismes différents: par exemple, l'activation des récepteurs opioïdes μ diminue la transmission du glutamate à médiation NMDA et non NMDA via des mécanismes présynaptiques (Martin et al., 1997). De plus, une interaction directe entre les récepteurs opioïdes μ et les récepteurs NMDA a été démontrée dans plusieurs régions du cerveau (Rodriguez-Muñoz et al., 2012). Fait intéressant, l'activation du récepteur μ -opioïde augmente la transmission du glutamate post-synaptique médiée par NMDA via l'activation de la protéine kinase C (Chen et Huang, 1991; Martin et al., 1997). L'héroïne, semblable à l'alcool, peut potentiellement augmenter la transmission du glutamate en inhibant les interneurons GABAergiques, qui inhibent les terminaisons du glutamate présynaptique (Xie et Lewis, 1991). Enfin, l'héroïne peut augmenter la signalisation du glutamate indirectement via des mécanismes dopaminergiques comme décrit ci-dessus pour la cocaïne (pour revue, voir Svenningsson et al., 2005; Chartoff et Connery, 2014). En résumé parmi les produits étudiés dans cette revue, seul l'alcool interagit directement avec les récepteurs du glutamate. Les autres drogues abusives discutées dans cette revue modifient la transmission du glutamate indirectement via des mécanismes présynaptiques et postsynaptiques. Dans la section suivante, nous discuterons des effets du blocage de la transmission glutamatergique à l'aide de composés pharmacologiques sur les mesures comportementales de la récompense des médicaments.

BLOQUAGE DE LA TRANSMISSION GLUTAMATERGIQUE ET MESURES COMPORTEMENTALES DE RECOMPENSE DES PSYCHOTROPES

L'administration systémique de composés pharmacologiques bloquant la transmission du glutamate a atténué les effets renforçateurs des drogues abusives (voir tableau 1). Par exemple, l'administration systémique d'antagonistes des récepteurs NMDA a atténué l'auto-administration de cocaïne (Pierce et al., 1997; Pulvirenti et al., 1997; Hyytiä et al., 1999; Allen et al., 2005; Blokhina et al., 2005; ; mais voir aussi Hyytiä et al., 1999), l'alcool (Shelton et Balster, 1997) et la nicotine (Kenny et al., 2009).

De plus, l'administration systémique des antagonistes des récepteurs NMDA a atténué la CPP induite par la cocaïne et l'alcool (Cervo et Samanin, 1995; Biala et Kotlinska, 1999; Boyce-Rustay et Cunningham, 2004; Maldonado et al., 2007) ainsi que l'abaissement des seuils ICSS induits par la nicotine (Kenny et al., 2009).

Ensemble, les études ci-dessus soutiennent un rôle des récepteurs NMDA dans les effets gratifiants de la cocaïne, de la nicotine et de l'alcool.

Fait intéressant, l'administration systémique d'antagonistes des récepteurs NMDA a augmenté l'auto-administration d'héroïne. L'augmentation de l'auto-administration d'héroïne a cependant été observée au cours de la première heure d'une séance d'auto-administration de trois heures, ce qui suggère que l'augmentation de l'auto-administration d'héroïne pourrait être une tentative de compenser la diminution des effets gratifiants de l'héroïne (Xi et Stein, 2002).

Alternativement, la transmission du glutamate médiée par NMDA peut avoir un rôle différentiel dans les effets de renforcement de l'héroïne par rapport à la cocaïne, la nicotine et l'alcool. Des travaux supplémentaires utilisant un schéma à ratio progressif seront nécessaires pour déterminer si le blocage des récepteurs NMDA augmente ou diminue les effets gratifiants de l'héroïne.

En résumé, on peut conclure que l'administration systémique d'antagonistes des récepteurs NMDA atténue généralement les effets gratifiants des drogues d'abus.

De plus, chez l'homme, les antagonistes des récepteurs NMDA induisent un état de type psychose (Malhotra et al., 1996). Les effets psychotiques, cependant, sont moins prononcés ou même absents chez certains antagonistes des récepteurs NMDA et les antagonistes des récepteurs NMDA ont été approuvés pour une utilisation chez l'homme. Par exemple, la FDA a approuvé la mémantine, un antagoniste non compétitif du NMDA, pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (Cummings, 2004). Fait intéressant, des études cliniques rapportent que la mémantine a diminué les effets subjectifs positifs du tabagisme et de l'héroïne intraveineuse chez les sujets humains (Comerand Sullivan, 2007; Jackson et al., 2009). En revanche, des doses élevées de mémantine ont augmenté les effets subjectifs de la cocaïne chez les humains (Collins et al., 1998).

L'acamprosate, un médicament approuvé par la FDA pour le traitement des troubles liés à la consommation d'alcool, diminue la transmission glutamatergique en bloquant la transmission du glutamate médiée par NMDA (Rammes et al., 2001; Mannel et al., 2008; mais voir Popp et Lovinger, 2000). Chez les animaux, l'acamprosate a atténué les effets bénéfiques de l'alcool et de la cocaïne (Olive et al., 2002; McGeehan et Olive, 2003a).

Enfin, un autre antagoniste NMDA non compétitif appelé kétamine, non encore approuvé par la FDA, s'est montré prometteur dans le traitement des patients gravement déprimés (pour revue, voir Coyle et Laws, 2015).

Ensemble, les médicaments décrits ci-dessus suggèrent que le récepteur NMDA est cible pour le développement futur de médicaments. La transmission du glutamate médiée par le NMDA peut être interrompue en utilisant d'autres approches. Une telle approche peut être l'utilisation d'antagonistes du récepteur NMDA sélectifs sous-unitaires tels que l'ifenprodil, qui est sélectif pour la sous-unité NR2B du récepteur NMDA. L'administration d'ifenprodil n'a pas réduit l'auto-administration d'alcool par voie orale ni la CPP induite par l'alcool (Yaka et al., 2003). Cependant, le rôle des sous-unités spécifiques du récepteur NMDA dans la récompense des effets d'autres drogues abusives n'a pas été systématiquement abordé. Actuellement, le manque de ligands pharmacologiques spécifiques aux sous-unités NMDA est un obstacle à l'évaluation systémique du rôle des récepteurs NMDA composés de différentes sous-unités dans la récompense des médicaments.

La transmission du glutamate médiée par NMDA peut également être diminuée en manipulant le site glycine des récepteurs NMDA. La glycine est un co-agoniste nécessaire à l'activation du récepteur NMDA et à l'administration d'un agoniste partiel qui se lie au site glycine du récepteur NMDA a diminué l'auto-administration de cocaïne (Cervo et al., 2004) et de nicotine (Levin et al., 2011). En outre, l'ACPC, un agoniste partiel au site glycine du récepteur NMDA, a atténué la CPP induite par la cocaïne et la nicotine (Papp et al., 2002; Yang et al., 2013). Le blocage des récepteurs AMPA a atténué l'auto-administration de cocaïne (Pierce et al., 1997) et d'alcool (Stephens et Brown, 1999). De plus, l'activation des récepteurs AMPA a facilité la CPP induite par l'héroïne (Xu et al., 2015). Ensemble, ces études soutiennent un rôle des récepteurs AMPA dans la récompense des médicaments.

Le topiramate, un médicament antiépileptique approuvé par la FDA, atténue la transmission du glutamate médiée par l'AMPA (Gryder et Rogawski, 2003).

Dans le cadre de cette revue, l'administration de topiramate a diminué la consommation d'alcool chez les souris C57BL / 6J par rapport au véhicule, renforçant ainsi le rôle des récepteurs AMPA dans les effets de renforcement de l'alcool. Notamment, chez les fumeurs humains abstinents, le traitement par topiramate a augmenté les effets subjectifs du tabagisme. Cette amélioration des effets gratifiants du tabagisme pourrait être due à une augmentation des effets de sevrage de la nicotine chez les fumeurs abstinents (Reid et al., 2007). À l'appui de cette hypothèse, une étude a rapporté que le blocage des récepteurs AMPA induisait des effets aversifs de type sevrage chez les rats dépendant de la nicotine (Kenny et al., 2003). Une étude récente a montré que le topiramate augmentait le taux d'abstinence chez des fumeurs humains, par rapport au placebo (Oncken et al., 2014). En plus de bloquer les récepteurs AMPA, le topiramate peut agir via d'autres mécanismes, y compris le blocage des canaux ioniques calcium et sodium voltage-dépendants présynaptiques, qu'il faut garder à l'esprit lors de l'interprétation des résultats des études décrites ci-dessus (Rosenfeld, 1997). Considérant à quel point les produits d'abus, en particulier les psychostimulants, affectent de manière significative le trafic des récepteurs AMPA (Wolf, 2010), il est surprenant que le rôle des récepteurs AMPA dans la récompense des médicaments n'ait pas été largement étudié. Des études futures ciblant des sous-unités de récepteurs AMPA spécifiques pourraient aider à mieux comprendre le rôle des récepteurs AMPA dans la récompense des médicaments.

Plus récemment, la FDA a approuvé un antagoniste non compétitif des récepteurs AMPA, le pérampanel, pour le traitement de l'épilepsie. Bien que les effets du pérampanel sur la récompense des médicaments n'aient pas été explorés, l'approbation d'un antagoniste des récepteurs AMPA à des fins cliniques suggère que les récepteurs AMPA peuvent être une cible sûre et viable pour la découverte et le développement de médicaments ciblant la récompense des médicaments et le traitement des médicaments.

Le blocage de la transmission du glutamate via les récepteurs mGlu a également atténué les effets bénéfiques de l'abus de drogues. Le blocage des récepteurs mGlu1 a atténué la CPP induite par l'alcool (Kotlinska et al., 2011). Le rôle des récepteurs mGlu1 dans les effets gratifiants d'autres drogues abusives n'a pas été exploré.

Le blocage de la transmission du glutamate via le récepteur mGlu5 à l'aide de modulateurs allostériques négatifs du récepteur mGlu5 MPEP ou MTEP a atténué l'auto-administration de cocaïne (Tessari et al., 2004; Kenny et al., 2005; Martin-Fardon et al., 2009; Keck et al., 2014), de nicotine (Paterson et al., 2003; Paterson et Markou, 2005; Liechtenstein et Markou, 2007; Palmatier et al., 2008), d'alcool (Olive et al., 2005; Schroeder et al., 2005; Hodge et al., 2006; Tanchuck et al., 2011) et d'héroïne (van der Kam et al., 2007). En outre, le blocage des récepteurs mGlu5 à l'aide des composés ci-dessus a atténué la CPP induite par la cocaïne et la nicotine (McGeehan et Olive, 2003b; Herzig et Schmidt, 2004; Yararbas et al., 2010).

En résumé, les études ci-dessus suggèrent que la transmission du glutamate médiée par le mGlu5 médie les effets gratifiants de la cocaïne, de la nicotine, de l'alcool et de l'héroïne. Par exemple, le blocage des récepteurs mGlu5 à l'aide des modulateurs allostériques négatifs MPEP ou MTEP n'a eu aucun effet sur la CPP induite par la nicotine et la cocaïne, respectivement (Herzig et Schmidt, 2004; Veeneman et al., 2011). En revanche, une autre étude a révélé que le modulateur allostérique négatif mGlu5 MPEP facilitait la CPP induite par la cocaïne, la nicotine et l'héroïne (van der Kam et al., 2009a; Rutten et al., 2011). De plus, le MPEP était auto-administré par les rats et induisait la CPP lorsqu'il était administré seul à des rats (van der Kam et al., 2009b). Ces résultats indiquent que le MPEP a probablement ses propres propriétés gratifiantes, qui ont peut-être facilité la PPC induite par la cocaïne, la nicotine et l'héroïne. De manière surprenante, lorsqu'il est administré par voie intrapéritonéale, le MPEP a élevé les seuils de récompense cérébrale, suggérant que le MPEP induisait un état aversif (Kenny et al., 2005). Ces résultats contradictoires pourraient être dus à des

différences méthodologiques entre les études, telles que les souches d'animaux utilisées, les doses de MPEP, le mode d'administration (intraveineuse vs intrapéritonéale), le modèle utilisé pour évaluer la récompense (CPP vs ICSS), et la conception du Modèle du CPP lui-même. Enfin, le MPEP peut agir via d'autres cibles telles que les transporteurs de noradrénaline et les récepteurs mGlu4 (Heidbreder et al., 2003; Mathiesen et al., 2003). Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour comprendre le rôle des récepteurs mGlu5 dans les effets gratifiants des drogues d'abus.

Comme décrit précédemment, l'activation des récepteurs mGlu du groupe II (mGlu2 / 3) et du groupe III (mGlu7 et mGlu8) diminue la transmission du glutamate. Conformément, l'administration de l'agoniste mGlu2 / 3 LY379268 a diminué l'auto-administration de cocaïne (Baptista et al., 2004; Adewale et al., 2006; Xi et al., 2010), la nicotine (Liechtenstein et al., 2007), et l'alcool (Bäckström et Hyytiä, 2005; Sidhpura et al., 2010). Une élévation supplémentaire du N-acétylaspartylglutamate (NAAG), un agoniste endogène des récepteurs mGlu2 / 3, à l'aide d'un inhibiteur de la peptidase NAAG, a atténué l'auto-administration de cocaïne et l'abaissement induit par la cocaïne des seuils de récompense cérébrale (Xi et al., 2010). Ensemble, ces études mettent en évidence un rôle important des récepteurs mGlu2 / 3 dans les effets de renforcement de la cocaïne, de l'alcool et de la nicotine. Mais le LY379268 a également atténué l'auto-administration alimentaire à des doses qui atténuent les effets renforçateurs de la nicotine (Liechtenstein et al., 2007).

Ainsi, les effets de l'agoniste mGlu2 / 3 n'étaient pas spécifiques aux récompenses médicamenteuses. De plus, LY379268 active à la fois les récepteurs mGlu2 et mGlu3. Pour différencier les rôles de ces deux récepteurs mGlu, des ligands sélectifs mGlu2 ont été développés. Les modulateurs allostériques positifs du récepteur mGlu2 (PAM) ont diminué l'auto-administration de cocaïne et de nicotine, mais pas l'auto-administration alimentaire (Jin et al., 2010; Sidique et al., 2012; Dhanya et al., 2014). De plus, le blocage des récepteurs mGlu2 à l'aide d'un antagoniste mGlu2 (LY341495) a facilité la consommation d'alcool (Zhou et al., 2013). Ensemble, ces données appuient un rôle pour les récepteurs mGlu2 dans la récompense des médicaments. Le rôle des récepteurs mGlu3 dans la récompense des médicaments, en revanche, doit être approfondi. La disponibilité de ligands sélectifs pour les récepteurs mGlu2 et mGlu3 à l'avenir aidera à mieux comprendre la fonction des récepteurs mGlu2 et mGlu3 dans la récompense des médicaments et la CPP à l'alcool (Bahi et al., 2012).

Le rôle des récepteurs mGlu7 dans la récompense de la nicotine et de l'héroïne reste à étudier. De même, l'activation des récepteurs mGlu8 a atténué l'auto-administration d'alcool, ce qui suggère que ces récepteurs sont impliqués dans les effets de renforcement de la nicotine (Bäckström et Hyytiä, 2005). Le rôle des récepteurs mGlu8 dans les effets bénéfiques d'autres drogues abusives n'a pas encore été exploré. La transmission du glutamate peut également être diminuée via l'activation et / ou la régulation à la hausse du transporteur de glutamate GLT-1. CPP (Nakagawa et al., 2005). De plus, l'administration répétée de ceftriaxone a atténué la consommation d'alcool dans le paradigme du choix des deux bouteilles (Sari et al., 2011). L'atténuation de la consommation d'alcool induite par la ceftriaxone a été médiée par une régulation à la hausse du GLT-1 dans le NAcc et le cortex préfrontal (PFC). De plus, l'administration de GPI-1046 a atténué la consommation d'alcool dans l'alcool préférant les rats P, probablement en raison de la régulation à la hausse du GLT-1 dans le NAcc (Sari et Sreemantula, 2012). La consommation d'alcool chez les rats P a également été réduite après l'administration de 5-méthyl-1-nicotinoyl-2-pyrazoline (MS-153) (Alhaddad et al., 2014b). Cette atténuation de la consommation d'alcool induite par la MS-153 a peut-être été médiée par une régulation à la hausse du GLT-1 et / ou de la xCT (chaîne légère de l'échangeur de cystine-glutamate) dans plusieurs sites cérébraux dont le NAcc, l'amygdale et l'hippocampe (Alhaddad et al., 2014b ; Aal-Aaboda et al., 2015). En outre, ces études ont également montré que la régulation positive médiée par MS-153 était médiée par l'activation des voies p-Akt et NF-κB. En résumé, ces résultats suggèrent qu'une clairance efficace du glutamate synaptique aide à réduire les effets bénéfiques de la cocaïne et de l'alcool.

La transmission du glutamate peut également être régulée en manipulant la libération et l'absorption du glutamate par les cellules gliales. L'activation de l'échangeur cystine-glutamate, à l'aide de la N-acétylcystéine, augmente les niveaux de glutamate extrasynaptique. De façon surprenante, la N-acétylcystéine a atténué l'auto-administration de nicotine chez le rat (Ramirez-Niño et al., 2013). Une explication possible des résultats rapportés est que l'augmentation des niveaux de glutamate extrasynaptique induite par la N-acétylcystéine stimule à son tour les récepteurs présynaptiques mGlu2 / 3, qui réduisent ensuite la libération de glutamate synaptique (Moussawi et Kalivas, 2010).

Une autre façon d'atténuer la transmission du glutamate consiste à bloquer les canaux ioniques calcium situés sur les terminaux glutamatéaux présynaptiques. De tels médicaments qui diminuent la libération de glutamate présynaptique peuvent être utiles pour atténuer les effets gratifiants des médicaments d'abus. La gabapentine, un médicament antiépileptique approuvé par la FDA, réduit la libération de plusieurs neurotransmetteurs, y compris le glutamate, en inhibant la sous-unité $\alpha 2\delta$ -1 des canaux calciques voltage-dépendants (Gee et al., 1996; Fink et al., 2000). Des enregistrements de patch-clamp de cellules entières ont montré que la gabapentine atténuait la neurotransmission excitatrice stimulée électriquement dans des tranches NAcc obtenues à partir d'animaux expérimentés à la cocaïne (Spencer et al., 2014). En outre, la même étude a montré que l'auto-administration de cocaïne augmentait l'expression de la sous-unité $\alpha 2\delta$ -1 dans le NAcc. De plus, l'expression de la sous-unité $\alpha 2\delta$ -1 a augmenté dans le cortex cérébral après une exposition à l'alcool, à la méthamphétamine et à la nicotine (Hayashida et al., 2005; Katsura et al., 2006; Kurokawa et al., 2011). Une étude récente a rapporté que la gabapentine atténuait la CPP induite par la méthamphétamine (Kurokawa et al., 2011). Cependant, les effets de la gabapentine ou d'autres antagonistes de la sous-unité $\alpha 2\delta$ -1 sur les effets gratifiants d'autres médicaments abusifs n'ont pas été directement évalués. Chez le rat, la lamotrigine a atténué l'abaissement induit par la cocaïne des seuils de récompense cérébrale (Beguín et al., 2012). Mais cet effet de la lamotrigine a été observé à des doses qui élevaient les seuils de récompense cérébrale lorsqu'elle était administrée seule, ce qui suggère que la lamotrigine peut avoir induit un état aversif chez les animaux. Néanmoins, dans les essais cliniques, la lamotrigine n'a pas modifié les effets subjectifs de la cocaïne (Winther et al., 2000). Les effets de la lamotrigine sur les effets bénéfiques d'autres médicaments d'abus n'ont pas été systématiquement étudiés. Néanmoins, il ne faut pas oublier qu'en plus d'inhiber la libération de glutamate, la lamotrigine possède d'autres mécanismes d'action (Yuen, 1994) . En résumé, de plus en plus de preuves suggèrent que les composés qui bloquent la transmission du glutamate atténuent les effets psychotropes des drogues d'abus. Les récepteurs ionotropes et mGlu ont été impliqués dans la médiation des effets gratifiants des différentes drogues d'abus. Une meilleure compréhension du rôle des récepteurs métabotropes du groupe III dans la récompense des médicaments est nécessaire et sera probablement possible à mesure que de bons ligands pharmacologiques pour ces récepteurs deviendront disponibles.

ORIENTATIONS FUTURES : GLUTAMATE ET RECOMPENSE

Les cellules gliales de l'espace extrasynaptique sont des acteurs clés dans la régulation de la transmission du glutamate et de la communication neuronale (Scofield et Kalivas, 2014). Par conséquent, la modulation de la fonction gliale peut être en mesure d'atténuer les effets gratifiants des drogues d'abus. À l'appui de cette hypothèse, l'administration d'ibudilast, un modulateur des cellules gliales, a atténué la consommation d'alcool dans un paradigme de choix de deux bouteilles chez des rats de race sélective préférant l'alcool, ce qui suggère qu'il diminue les effets renforçateurs de l'alcool (Bell et al., 2015). Bien que les effets de l'ibudilast sur les effets bénéfiques de l'héroïne n'aient pas été évalués, l'ibudilast a atténué la CPP induite par la morphine et l'augmentation de la dopamine NAcc après l'administration de morphine (Hutchinson et al., 2007; Bland et al., 2009). Le mécanisme d'action de l'ibudilast n'est pas entièrement compris et il n'est pas clair comment l'ibudilast modifie la transmission du glutamate. Il reste également à déterminer si l'ibudilast peut affecter les effets bénéfiques d'autres drogues d'abus, telles que la cocaïne et la nicotine. Néanmoins, moduler les effets gratifiants des drogues d'abus en influençant la fonction des cellules

gliales peut être une stratégie future critique. Le fait que les récepteurs du glutamate interagissent soit directement, soit via des voies de transduction du signal avec des canaux ioniques (par exemple, calcium canaux) et les récepteurs d'autres neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et le GABA (Kubo et al., 1998; Cabello et al., 2009; Molinaro et al., 2009). Par conséquent, une façon de réduire la transmission du glutamate pour atténuer les effets gratifiants de l'abus de drogues pourrait être l'exploitation de complexes hétérooligomères formés entre les récepteurs ou canaux ioniques du glutamate et du non-glutamate (Duncan et Lawrence, 2012). Une étude récente a rapporté des interférences entre les récepteurs mGlu2 et les récepteurs 5HT2 (González-Maeso et al., 2008). En effet, le blocage des récepteurs 5HT2C dans le NAcc a atténué l'augmentation induite par la cocaïne des niveaux de glutamate chez les animaux « expérimentés » à la cocaïne (Zayara et al., 2011). De même, il existe des preuves d'interaction entre les récepteurs mGlu5 et les récepteurs de l'adénosine A2 (Ferre et al., 2002). L'administration d'un antagoniste de l'adénosine A2 Receptor a atténué une augmentation des taux de glutamate striatal observée après l'administration d'un agoniste du récepteur mGlu5 (Pintor et al., 2000).

Prises ensemble, ces études suggèrent que la signalisation du glutamate peut être manipulée via des récepteurs non glutamate. Cependant, il reste encore beaucoup à faire pour comprendre l'interaction des récepteurs du glutamate avec les récepteurs non glutamate, et on ne sait pas si ces complexes de récepteurs peuvent être manipulés pour atténuer les effets gratifiants de l'abus de drogues.

L'administration de produits d'abus, comme l'alcool et la cocaïne augmente l'expression de certains microARN (miARN) dans les régions cérébrales associées à la récompense (Hollander et al., 2010; Li et al., 2013; Tapocik et al., 2014). En fait, la manipulation de l'expression des miARN peut atténuer les effets gratifiants de la cocaïne et de l'alcool (Schaefer et al., 2010; Bahi et Dreyer, 2013). Les miARN régulent également l'expression et la fonction des récepteurs du glutamate (Karr et al., 2009; Kocerha et al., 2009). De plus, certains miARN, tels que les miARN-132 et 212, sont spécifiquement régulés par les récepteurs mGlu, mais pas par les récepteurs ionotropes (Wibrand et al., 2010).

Par conséquent, des études futures devront peut-être explorer si les effets gratifiants des drogues d'abus peuvent être atténués en manipulant des miARN qui régulent la signalisation glutamatergique. Néanmoins, il faut être prudent, car la manipulation de l'expression des miARN peut affecter le fonctionnement de plusieurs cibles et peut ne pas se limiter à la signalisation du glutamate (Bali et Kenny, 2013).

La toxicomanie chez l'homme est fréquemment initiée par la consommation de drogues pendant l'adolescence. En fait, chez l'homme, le traitement des récompenses diffère entre les adultes et les adolescents (Fareri et al., 2008). De même, plusieurs études ont rapporté des différences dans les effets gratifiants de l'abus de drogues entre les rats adultes et adolescents (Philpot et al., 2003; Badanichet et al., 2006; Zakharova et al., 2009; Doherty et Frantz, 2012; Schramm-Sapyta et al., 2014; Lenoir et al., 2015). De plus, le sexe influence la toxicomanie chez les humains (Rahmanian et al., 2011; Bobzean et al., 2014; Graziani et al., 2014) et les effets gratifiants de l'abus de drogues chez les animaux (Lynch et Carroll, 1999; Russo et al., 2003a, b; Torres et al., 2009; Zakharova et al., 2009). De plus, l'alcool affecte différemment les niveaux de glutamate basaux chez les mâles par rapport aux rats femelles (Lallemand et al., 2006, 2011). Cependant, l'impact de l'âge et du sexe, seuls ou combinés, sur le rôle du glutamate dans la récompense des médicaments n'a pas été systématiquement exploré. Des études futures portant sur l'impact de l'âge et du sexe sur la transmission du glutamate et la récompense des médicaments permettront d'améliorer notre compréhension du rôle du glutamate dans la toxicomanie.

..... (chapitres non traduits).....

REMARQUES FINALES

En résumé, les effets gratifiants de l'abus de drogues jouent un rôle déterminant dans la consommation continue de drogues et le développement de la toxicomanie. Au fil des ans, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension du rôle du neurotransmetteur excitateur glutamate dans la récompense des médicaments. Les médicaments abusifs discutés dans cette revue augmentent la transmission glutamatergique dans l'AVT et facilitent la stimulation des neurones dopaminergiques mésocorticolimbiques. De manière significative, le blocage de la transmission du glutamate via les récepteurs ionotropes et mGlu atténue les effets gratifiants des drogues d'abus. En outre, le blocage de la transmission du glutamate dans les régions du cerveau associées à la récompense, telles que le NAcc et le VTA, atténue également la récompense du médicament. Enfin, une exposition répétée à des drogues abusives induit une plasticité dans plusieurs régions du cerveau, y compris l'NAcc et la VTA, ce qui conduit au développement de la toxicomanie. rend le ciblage de la transmission du glutamate pour diminuer les effets renforçateurs des récompenses médicamenteuses très difficile. En outre, il faut souligner ici que la transmission du glutamate est impliquée dans de nombreuses autres fonctions physiologiques telles que l'apprentissage, la mémoire, la régulation du comportement normal et les effets de renforcement des récompenses naturelles, d'où la nécessité de développer des médicaments qui atténuent sélectivement les effets renforçateurs de abus de drogues sans affecter les autres fonctions physiologiques. Néanmoins, comme décrit dans cette revue, la FDA a approuvé plusieurs médicaments qui atténuent la transmission du glutamate, ce qui suggère que la transmission du glutamate reste une cible viable pour le développement de médicaments. En fait, les médicaments ciblant les récepteurs mGlu sont à divers stades de développement clinique pour plusieurs maladies du Système Nerveux Central. En conclusion, bien que le rôle de la récompense liée au glutamate ait été largement compris, il reste encore du travail à faire pour exploiter pleinement le potentiel thérapeutique du glutamate dans la récompense et la dépendance aux médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

Les recepteurs synaptiques en général

https://fr.wikibooks.org/wiki/Neurosciences/Les_r%C3%A9cepteurs_synaptiques

Les recepteurs du glutamate

https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_glutamique

https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_07/i_07_m/i_07_m_tra/i_07_m_tra.html

<https://www.neuroplasticite.com/mecanismes-neuroplasticite/voie-glutamatergique/>

recepteurs mgluR5

http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7345/MS_2010_08-09_678.html?sequence=13&isAllowed=y

Dangers du glutamate alimentaire

<https://www.consoglobe.com/les-dangers-du-glutamate-cg/2>

Recepteurs NMDA, schizophrénie et dépression

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355879/>

GABA

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_m/d_04_m_peu/d_04_m_peu.html

<https://www.echosciences-grenoble.fr/communautes/atout-cerveau/articles/le-gaba-un-neurotransmetteur-bien-excitant>

Glutamine et addiction

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633516/pdf/fnins-09-00404.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4364244/pdf/fnins-09-00086.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391296/>