

## Communiqué de presse

---

### Recherches sur l'alcool et l'alcoolisme : l'Inserm fait le point

Initiée en 2001 par Christian Bréchet, Directeur Général de l'Inserm, l'Action thématique concertée (ATC) Alcool est un programme destiné à susciter des recherches sur les conséquences de l'alcoolisation.

Le colloque organisé le mardi 13 septembre à Paris (programme joint) sera l'occasion de faire le point sur les recherches récemment achevées dans le cadre de cette ATC.

Nous vous proposons ci-dessous une sélection de trois thèmes abordés lors de cette journée, susceptibles de retenir votre attention :

- Sévérité des troubles cognitifs et maintien de ceux-ci après sevrage
- Nouvelle approche de traitement pharmacologique
- Syndrome d'alcoolisation fœtale

Il ne s'agit bien entendu que de quelques-unes des pistes de travail novatrices présentées par les équipes impliquées dans le domaine de la recherche sur l'alcool et l'alcoolisme, lors de la journée du mardi 13 septembre :

### ***Sévérité des troubles cognitifs et maintien de ceux-ci après sevrage***

→ **Evaluation et prise en charge des troubles de la mémoire dans le syndrome de Korsakoff : études en neuropsychologie et en imagerie cérébrale.**

**François EUSTACHE, Directeur et Hélène BEAUNIEUX**

**Equipe Inserm 218 «Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie de la mémoire humaine », Caen**

L'alcoolisation excessive chronique entraîne une altération de la mémoire généralement modérée, mais des troubles majeurs sont observés dans le syndrome amnésique de Korsakoff (SK). Ces altérations des fonctions cognitives pourraient entraîner des difficultés à acquérir des connaissances dans le cadre par exemple d'une formation ou d'une réinsertion professionnelle. Les auteurs ont eu pour objectif d'analyser les capacités d'apprentissage de nouvelles connaissances chez des patients alcoolo-dépendants sans SK récemment sevrés et que chez des patients ayant un SK.

Au stade SK la mémoire épisodique est franchement altérée. L'atteinte est modérée chez les alcoolo-dépendants mais des différences significatives avec les performances des témoins sont observées lorsque l'encodage\* est spontané. De plus, les alcoolo-dépendants commettent de nombreuses erreurs de reconnaissance. Les fonctions exécutives sont également altérées, de manière similaire chez les alcoolo-dépendants et les patients atteints

---

\* Processus de sélection et d'enregistrement par lequel une grande quantité d'informations sensorielles entre dans le système de mémoire. Dépendante de l'état affectif et de la capacité d'attention soutenue, l'information est transférée en mémoire à long terme ou est perdue

de SK. Les alcoolo-dépendants ont une altération sélective des capacités d'apprentissage et les patients atteints de SK, une altération totale.

Juste après le sevrage, les patients alcoolo-dépendants souffrent de déficits mnésiques, exécutifs et d'apprentissage (dont la durée reste à déterminer). Cela va retentir sur l'efficacité des techniques de soutien cognitivo-comportementales qui sont largement utilisées aujourd'hui. De plus, cela suggère qu'il est inutile d'entreprendre trop tôt une formation ou une réinsertion nécessitant l'acquisition de nouvelles connaissances.

## ***Nouvelle approche de traitement pharmacologique***

**→ Intérêts du récepteur sigma1 comme cible pharmacologique dans le traitement de la pharmacodépendance à l'alcool.**

**Tangui MAURICE**  
**CNRS UMR 5102, Montpellier**

Le récepteur sigma1 est une protéine neuronale intra-cellulaire intervenant dans la modulation des mobilisations calciques et dans la neurotransmission glutamatergique et monoaminergique. Les stéroïdes neuroactifs DHEA et prégénolone, des molécules agonistes qui se lient à ces récepteurs sigma 1, induisent des effets anti-amnésiants puissants et des effets anti-stress.

La liaison au récepteur sigma1 d'une molécule « antagoniste sélectif », appelée BD1047, diminue les effets hyperlocomoteurs de l'alcoolisation aiguë, la préférence spatiale conditionnée (mesure de l'appétence à l'alcool), et l'aversion gustative (mesure de l'anhédonie conditionnée par l'alcool). Cette diminution est dose-dépendante, c'est-à-dire que plus l'antagoniste est présent en quantité, plus les effets observés cités sont diminués.

A l'inverse, l'administration d'un agoniste sigma1 majore les effets décrits ci-dessus. Lors du sevrage d'alcool, la modulation de l'expression et de la stimulation du récepteur sigma1 facilite la récupération optimale des fonctions cognitives. Enfin l'augmentation du taux extra-cellulaire de dopamine (augmentation de l'effet « récompense ») après alcoolisation aiguë est fortement réduite par le prétraitement par l'antagoniste sigma1.

Au total, ces résultats prometteurs permettant d'envisager des stratégies pharmacologiques pour prévenir, voire renverser, les effets délétères de l'alcool

## ***Syndrome d'alcoolisation fœtale***

**→ Influence du métabolisme énergétique sur la toxicité de l'éthanol au cours du développement cérébral murin : une nouvelle approche du syndrome d'alcoolisation fœtal.**

**Pierre GRESSENS**

**Directeur Unité Inserm 676 « Physiopathologie, conséquences fonctionnelles et neuroprotection des atteintes du cerveau en développement », Paris**

La consommation d'alcool durant la grossesse peut avoir de graves conséquences sur le développement du cerveau du fœtus (syndrome d'alcoolisation fœtal). L'alcool peut être toxique à tous les stades du développement cérébral. Cependant, pour une consommation d'alcool comparable, les effets sur le développement cérébral varient en intensité d'un fœtus à l'autre, suggérant l'implication de facteurs modulant la toxicité de l'éthanol.

La mitochondrie est un organite jouant un rôle central dans le métabolisme de chacune de nos cellules. Elle est le siège de la respiration cellulaire, principal fournisseur d'énergie pour le fonctionnement de la cellule. Il existe un nombre variable de mitochondries par cellule

(100 pour une cellule spermatique, mille pour une cellule hépatique, jusqu'à 1 million dans un ovocyte). La mitochondrie peut également jouer un rôle actif dans les processus d'apoptose (mort cellulaire programmée) neuronale, un évènement majeur pour le cerveau en développement. Des travaux antérieurs ont montré que des doses relativement importantes d'éthanol pouvaient majorer de façon très importante ce processus d'apoptose neuronale.

L'hypothèse de travail était qu'une inhibition partielle de la chaîne respiratoire mitochondriale pourrait potentialiser les effets délétères de l'éthanol sur l'apoptose neuronale au cours du développement.

Dans un modèle murin, de faibles doses d'éthanol n'ont pas d'effet détectable sur l'apoptose neuronale tandis que de fortes doses aggravent cette apoptose neuronale. La combinaison d'une faible dose d'éthanol et de roténone, un inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, aggrave significativement l'apoptose neuronale, mimant les effets d'une forte dose d'éthanol. De façon similaire, l'administration de roténone et d'éthanol aggrave la mort neuronale induite par un stress excitotoxique induit par l'administration d'un analogue du glutamate chez le souriceau nouveau-né alors que l'administration de roténone seule ou d'éthanol seul n'a pas d'effet détectable.

L'ensemble de ces résultats montre que l'intégrité de la chaîne respiratoire mitochondriale est cruciale pour limiter les effets délétères de l'éthanol au cours du développement cérébral.

### ➤ **Pour en savoir plus**

#### → « **Recherches sur l'alcool et l'alcoolisme** »

**Séminaire organisé sous l'égide de l'Action thématique concertée "Alcool"**

**Mardi 13 septembre 2005**

1 rue Descartes, Paris

Carré des Sciences - Amphithéâtre Poincaré

Accès par le 25, rue de la Montagne Sainte-Geneviève (M<sup>o</sup>Maubert-Mutualité)

**Programme complet de la journée en fichier joint**

→ En ligne : <http://www.inserm.fr/fr/inserm/programmes/nationaux/atc/alcool.html>

#### → **Contact presse**

Séverine Ciancia

Tel : 01 44 23 60 97/86

Mel : [presse@tolbiac.inserm.fr](mailto:presse@tolbiac.inserm.fr)