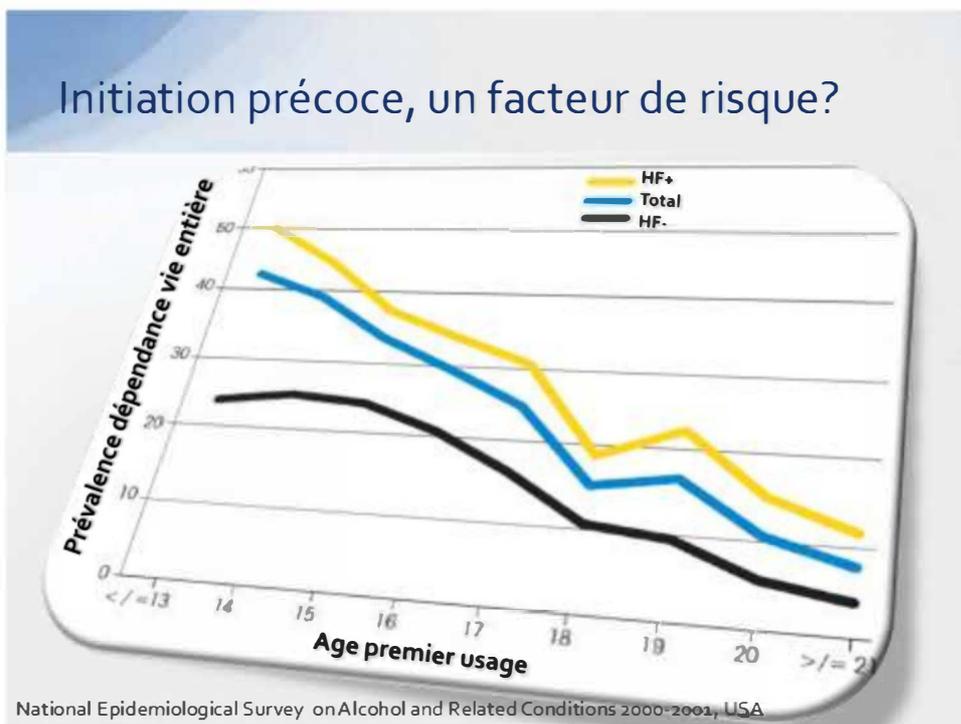
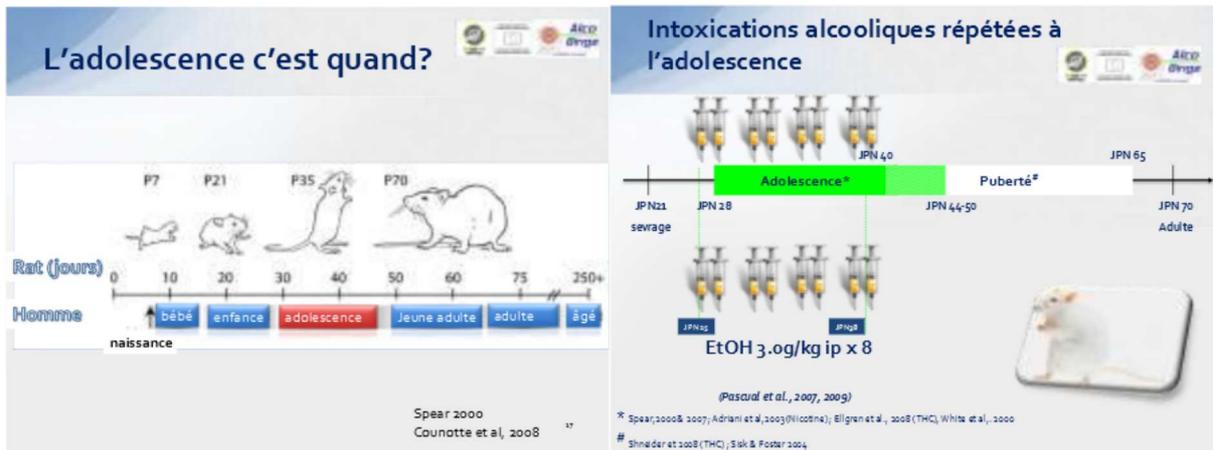




La consommation problématique d'alcool concerne environ 5 millions de français et des études récentes suggèrent que la consommation d'alcool à un âge précoce serait un très bon facteur prédictif, ou de risque, de la vulnérabilité à développer une addiction à l'alcool une fois adulte. Il est aussi actuellement très préoccupant de constater que la consommation d'alcool se banalise même chez les plus jeunes, dès le collège, avec une modalité particulière de consommation qu'est celle du *binge drinking* : boire massivement et très rapidement. On ne connaît que très peu de choses sur les effets à long terme de cette modalité de consommation en termes d'atteintes du fonctionnement cérébral et de la vulnérabilité à l'addiction.

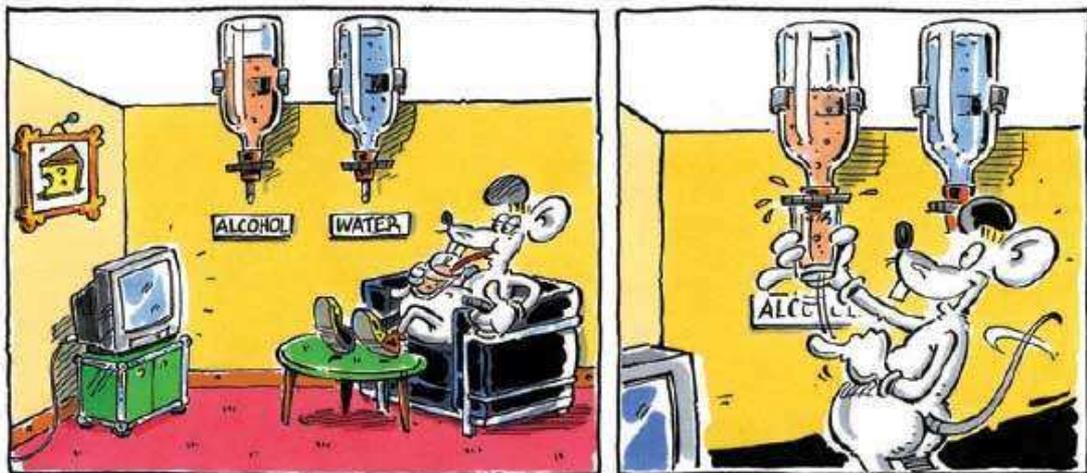


Dans le présent travail nous avons exposé des rats adolescents de souche Sprague-Dawley à des intoxications alcooliques répétées (alcoolémie de 3g/litre, 1 fois par jour pendant 2 jours et tous les 2 jours avec un total de 8 injections et ceci à partir du 30<sup>ème</sup> jour de vie) à l'adolescence. Ces intoxications visaient à mimer le *binge drinking* chez l'Homme (intoxication massive et ponctuelle). En effet, il n'est pas rare d'observer ce niveau élevé d'alcoolémie, à hauteur de 3g/l, chez des adolescents qui se retrouvent aux urgences pour intoxication éthylique. Chez les rats adolescents, ces intoxications induisent des effets hypnotiques/sédatifs et d'incoordination motrice



Nous avons ensuite déterminé :

- 1) **Leur appétence pour des boissons alcoolisées** : -en situation de consommation d'alcool 10% en libre choix et 24h/jour (1 biberon d'eau et 1 biberon d'alcool), les animaux adultes exposés aux ivresses alcooliques à l'adolescence consomment plus d'alcool que les animaux témoins. **De manière très intéressante, originale et novatrice, notre étude démontre que cette vulnérabilité à consommer de l'alcool est observée à l'âge adulte lorsque les rats ont été exposés à ces ivresses tôt dans l'adolescence (la première partie) et non pas durant la phase tardive de l'adolescence.** Cela semble en accord avec l'observation chez l'Homme indiquant que les sujets exposés le plus précocement (13-16 ans) ont deux fois plus de risque de devenir alcoolodépendants comparativement aux sujets qui ont été exposés à l'alcool plus tardivement (17-21ans).

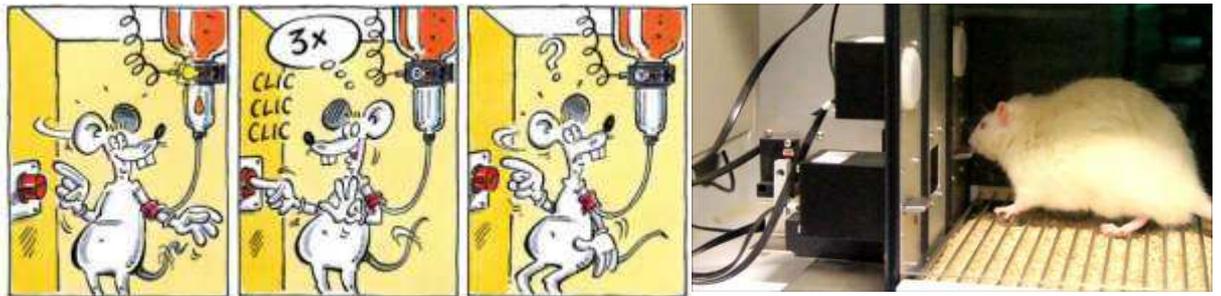


– en situation de consommation d'alcool 20% en situation de libre choix mais avec un accès à l'alcool seulement 1 jour sur 2, les rats adultes exposés aux ivresses alcooliques à l'adolescence perdent littéralement le contrôle de leur consommation d'alcool et présentent une escalade de leur consommation arrivant à des niveaux d'alcool consommé très élevé, de l'ordre de 4 à 5 grammes d'alcool pur par kilo de poids et par 24h et finissent par préférer le biberon contenant de l'alcool au biberon contenant seulement de l'eau. Ce résultat est très significatif car il s'agit ici d'une souche de rats qui ne présente initialement qu'une très faible appétence pour l'alcool.

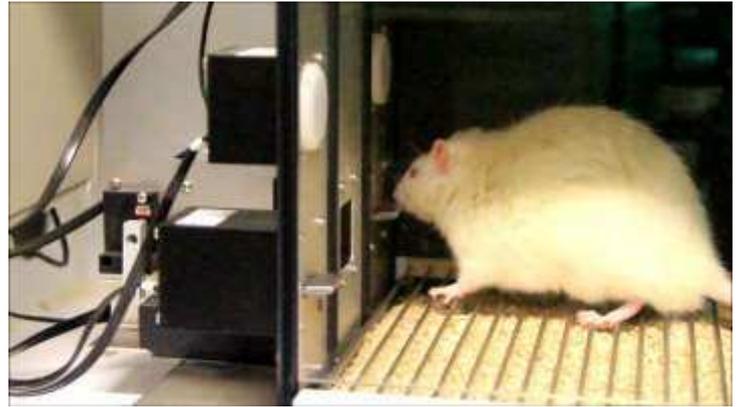


Les rats adultes exposés à des ivresses à l'adolescence sont donc plus vulnérables à l'alcool puisqu'ils perdent le contrôle de leur consommation d'alcool.

- 2) **Leur motivation à consommer de l'alcool** : -notre étude est la première à démontrer dans le **paradigme d'auto-administration opérante d'alcool** (une situation dans laquelle les rats doivent fournir un travail pour obtenir l'alcool –appuyer sur un levier-) **que les rats adultes exposés à des ivresses alcooliques à l'adolescence, sont beaucoup plus motivés à consommer de l'alcool**. En effet, dans une situation, où l'alcool coûte cher – 3 appuis nécessaires pour obtenir la solution d'alcool 10%, les rats adultes exposés à l'adolescence aux ivresses alcooliques appuient deux fois plus que les rats témoins. **Ils sont donc prêts à payer plus cher l'alcool.**

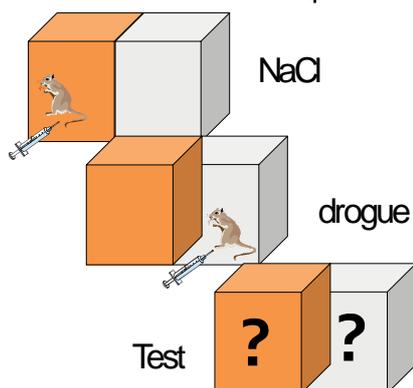


Dans une deuxième série d'expériences dans laquelle le nombre d'appuis nécessaire pour obtenir l'alcool augmente après chaque prise d'alcool –protocole dit de ratio progressif- les rats exposés précocement « craquent » beaucoup plus tardivement que les rats témoins. Ce dernier résultats démontre sans équivoque que les rats adultes exposés aux ivresses à l'adolescence sont bien plus motivés à consommer de l'alcool (dans une situation dans laquelle ils doivent « travailler plus pour gagner autant ». **Cette vulnérabilité semble spécifique de l'alcool** puisque nous n'observons pas de modifications de leur motivation à consommer du sucre qui est pourtant une substance très appétitive pour le rat. **Ce dernier point souligne aussi le fait qu'il ne s'agit pas ici d'une dérégulation globale du circuit de la récompense mais bien d'une vulnérabilité spécifique vis-à-vis de l'alcool.**



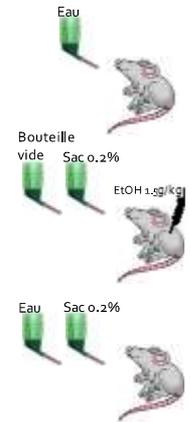
Ceci indique clairement, et pour la première fois, que les rats adultes exposés aux ivresses alcooliques à l'adolescence présentent une motivation excessive pour obtenir de l'alcool.

- 3) **Leur sensibilité aux effets récompensants de l'alcool et de l'amphétamine.** Des expériences de préférence de place conditionnée (PPC) ont été réalisées. Dans ces expériences les rats reçoivent la drogue dans un environnement spécifique et une solution saline (solvant) dans un autre environnement spécifique. Nous regardons ensuite si ils retournent préférentiellement dans l'environnement associé à la drogue lorsqu'ils ont à nouveau le choix d'y retourner ou non. Les résultats démontrent que **les rats adultes exposés précocement à des ivresses alcooliques à l'adolescence ne présentent plus cette PPC induite par l'alcool ce qui démontre que le seuil des effets récompensants est augmenté.** Il se pourrait donc que les rats recherchent plus l'alcool car il leur en faudrait plus pour ressentir les effets récompensants de l'alcool.

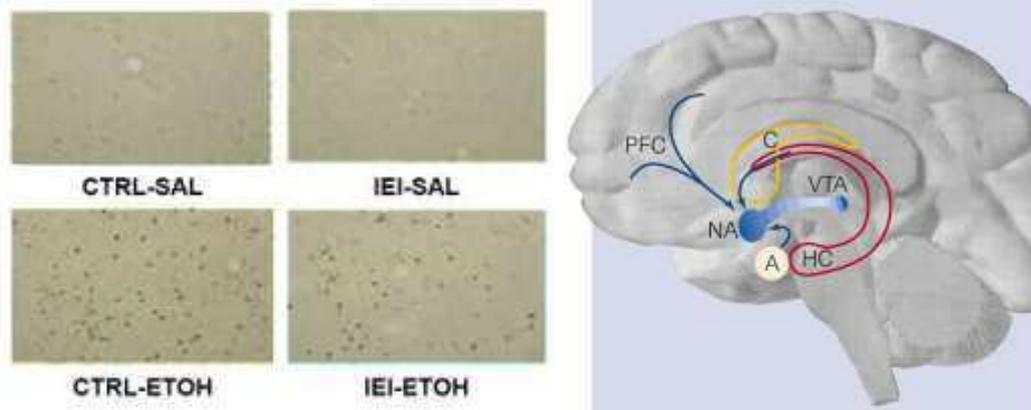


De manière intéressante **les effets récompensants de la cocaïne ne sont pas affectés ce qui semble indiquer encore une fois que la dérégulation du circuit cérébral de la récompense est spécifique à la recherche d'alcool.**

- 4) **Leur sensibilité aux effets aversifs de l'alcool** : dans un test d'aversion gustative conditionnée dans lequel la préférence pour une solution appétitive (sucre) est normalement diminuée par l'injection d'alcool, les rats adultes exposés à des ivresses alcooliques à l'adolescence perdent cette sensibilité aux effets aversifs de l'alcool. **Ces résultats démontrent que l'augmentation de la consommation d'alcool des rats adultes exposés aux ivresses alcooliques à l'adolescence pourrait être expliquée, au moins en partie, par une diminution de la sensibilité aux effets aversifs de l'alcool.**



- 5) **La sensibilité de leur noyau accumbens**, structure clé des effets plaisants de l'alcool et de l'addiction, à une ré-exposition à l'alcool. Dans une expérience d'immunohistochimie dans laquelle l'activation neuronale est mesurée à l'aide du marqueur c-Fos nous avons démontré que spécifiquement l'écorce (shell) du noyau accumbens (et non le cœur (core)) est moins réactive à une ré-exposition à l'alcool comparativement aux rats témoins non-exposés aux ivresses alcooliques à l'adolescence.



**Ces résultats démontrent qu'une sous-région bien spécifique du noyau accumbens (NA) réagit différemment et à long terme à une nouvelle exposition à l'alcool des animaux. Cela laisse présager des atteintes durables du circuit de la récompense chez les animaux exposés précocement à l'alcool qui pourraient aussi expliquer leur plus grande vulnérabilité à l'alcool.**

- 6) Enfin nous avons réalisé un **criblage de variations d'expression de 80 gènes candidats dans le noyau accumbens** et identifié une diminution de l'expression des gènes codant la pro-enképhaline et le transporteur de la sérotonine chez les animaux exposés à des ivresses alcooliques à l'adolescence et ré-exposés à une intoxication alcoolique à l'âge adulte. Ces résultats démontrent encore une fois une réactivité différente et durable du noyau accumbens suite à une ré-exposition à l'alcool en termes de sensibilité à l'effet de l'alcool sur l'expression génique. Les gènes identifiés sont connus pour leur rôle dans l'addiction et ouvrent une piste thérapeutique intéressante chez les individus rendus vulnérables à l'alcool après une exposition à un âge précoce.

Au total, les résultats de cette étude préclinique corroborent les suspicions cliniques qui suggèrent l'existence d'une plus grande vulnérabilité à l'addiction à l'alcool après une initiation de la consommation d'alcool à un âge très précoce, très tôt dans l'adolescence. Nous avons vu une plus grande vulnérabilité (consommation, motivation, perte de contrôle, augmentation du seuil des effets récompensants, moindre sensibilité aux effets aversifs de l'alcool) et une modification à long terme de la réactivité du noyau accumbens, une structure clé de l'addiction, à la ré-exposition à l'alcool (activation neuronale et expression génique).

Ce sont les premiers résultats précliniques du projet européen AlcoBinge dans lequel nous avons aussi prévu d'analyser le rôle du comportement de type anxieux et de l'impulsivité dans les effets du *binge drinking* ; ainsi que les effets du *binge drinking* sur le mécanisme cellulaire de la mémorisation et de l'apprentissage (plasticité synaptique). Au niveau clinique, nous avons recruté une centaine d'étudiants anglais et français chez lesquels nous étudions, entre autres, l'impact du *binge drinking* (comparaison entre les buveurs « massifs et excessifs » et les buveurs dits « sociaux ») sur les atteintes cérébrales (morphologiques et fonctionnelles) et les capacités d'apprentissage et de mémorisation.

Pr Mickael Naassila, [mickael.naassila@inserm.fr](mailto:mickael.naassila@inserm.fr)

Sites web de ces travaux :

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390812006004>

<http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-societe/ivresse-expresses-quand-le-cerveau-trinque>

- **Alcool et adolescence: un mauvais cocktail pour le cerveau** par Mickaël Naassila (23 min)

[http://www.akadem.org/sommaire/themes/culture/sciences/medecine/l-addiction-est-elle-une-maladie-du-cerveau-14-11-2012-48416\\_4453.php](http://www.akadem.org/sommaire/themes/culture/sciences/medecine/l-addiction-est-elle-une-maladie-du-cerveau-14-11-2012-48416_4453.php)

<http://www.scienceaction.asso.fr/Videos-Alcool-et-adolescence,-un-mauvais-cocktail-312.htm>

<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psihiatrie/dossiers-d-information/alcool-et-sante-bilan-et-perspectives>

[http://listes.u-picardie.fr/wws/d\\_read/physiologie/publications/2012/Courrier%20des%20Addictions%202012%20Enjeux%20actuels%20et%20perspe.pdf](http://listes.u-picardie.fr/wws/d_read/physiologie/publications/2012/Courrier%20des%20Addictions%202012%20Enjeux%20actuels%20et%20perspe.pdf)