MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE L' ALCOOLO-DÉPENDANCE

Laurence Lanfumey

Inserm U894

Alcoolo dépendance

dépendance =
perte de contrôle progressive

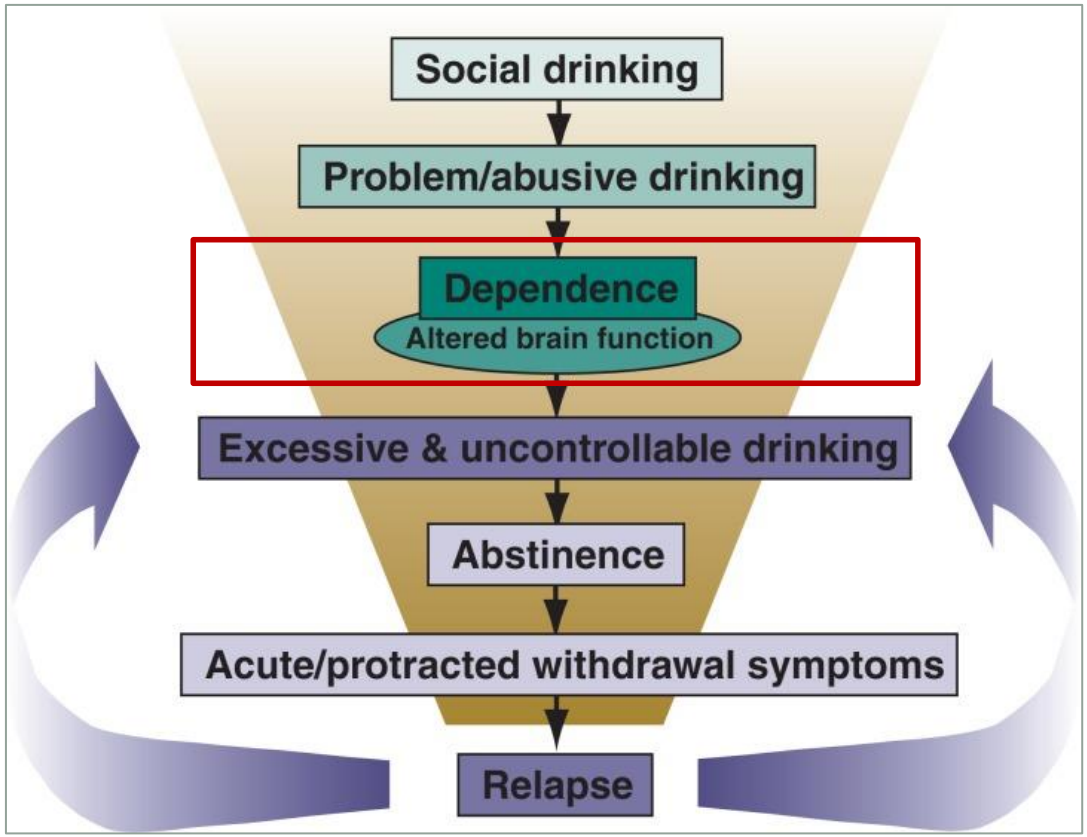
L'activité est orientée autour de la recherche et de la consommation du produit, au détriment du reste de la vie professionnelle, sociale et personnelle

Alcoolo dépendance

les effets renforçants positifs de prise d'alcool (récompense)

les effets délétères de la consommation d'alcool (symptômes de sevrage)

Dépendance à l'alcool, sevrage et rechute

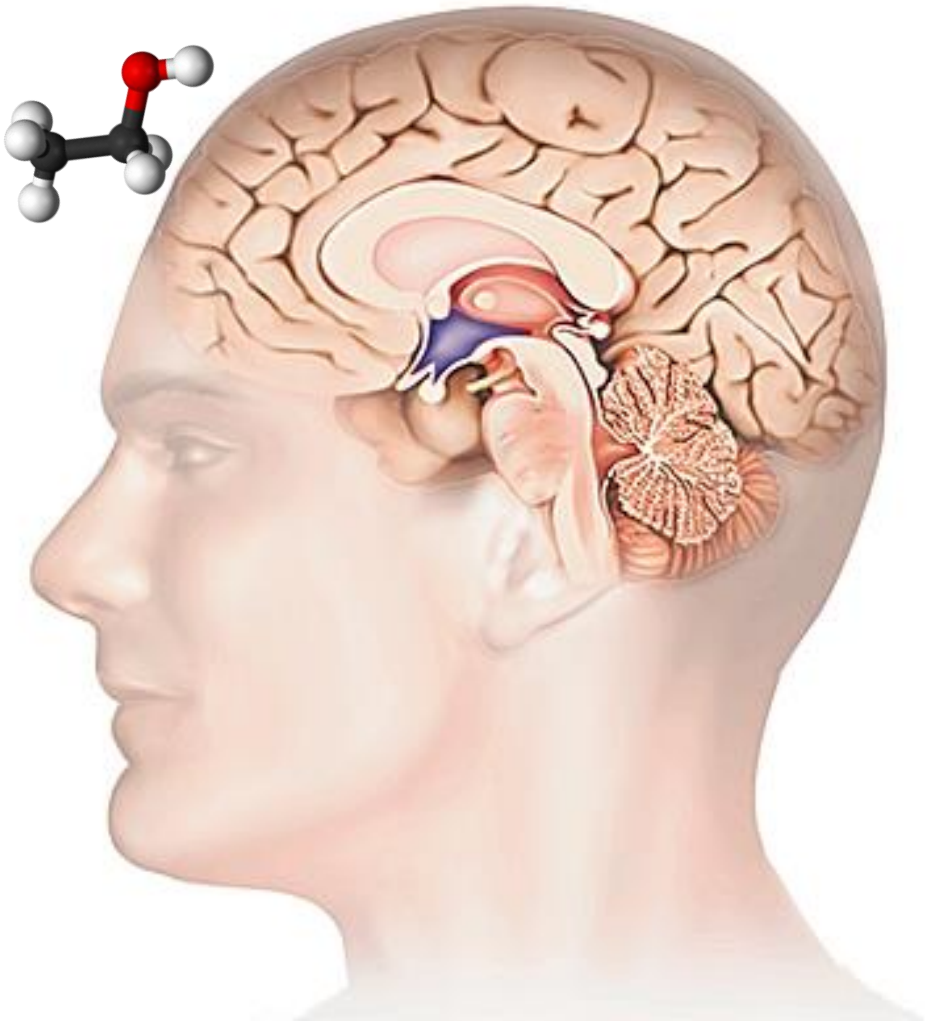


D'après Howard C. Becker, 2008

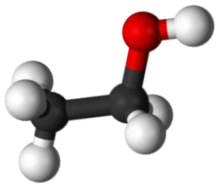
Mécanismes neurobiologiques de l'alcoolo-dépendance

- Alcool et cerveau
- Alcool et neurotransmisison
- Alcool et sérotonine
- Alcool et plasticité cérébrale
- Alcool et comportement

Alcool et cerveau



Alcool / Ethanol

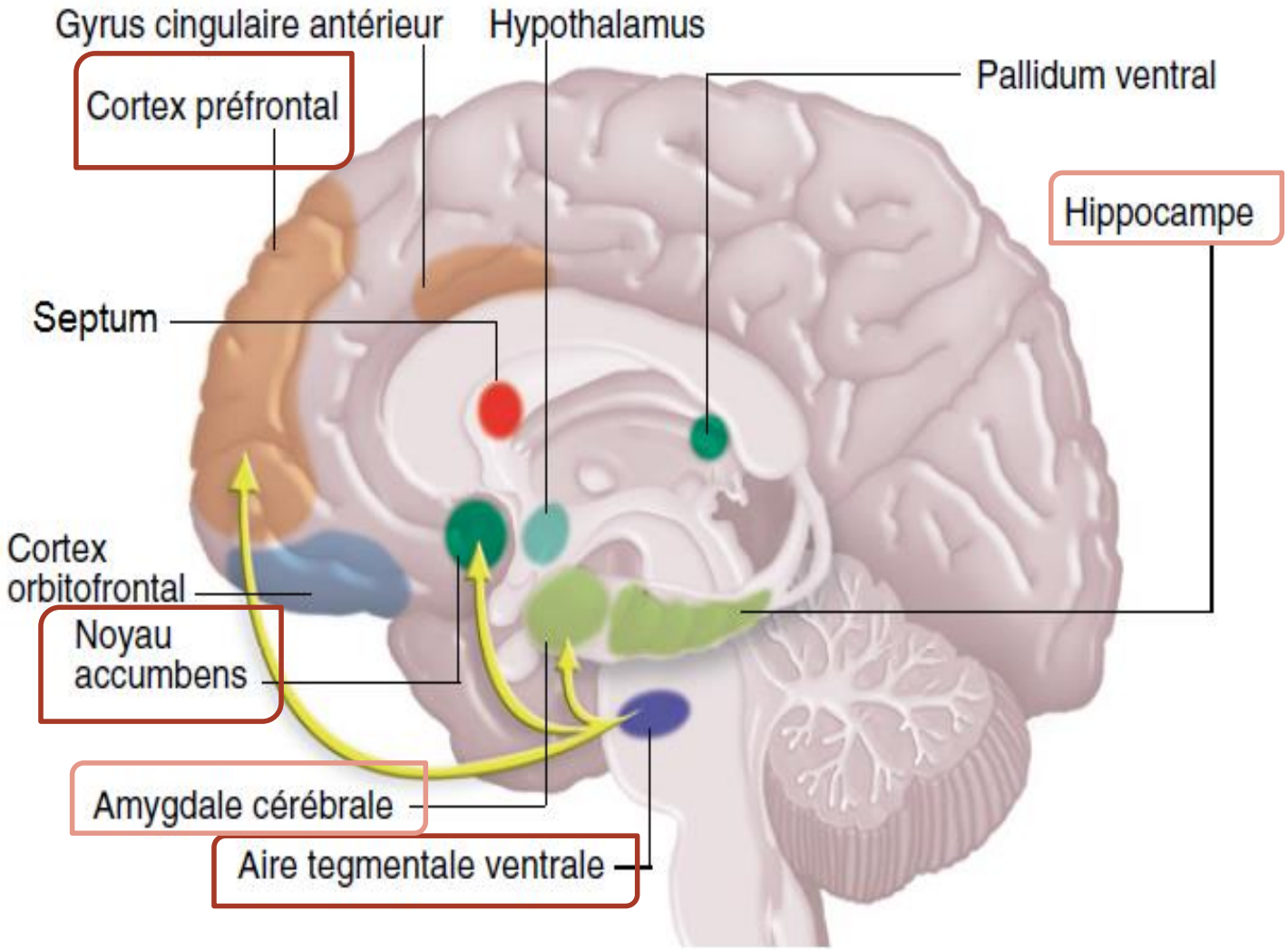


- L'alcool est une substance psychoactive dont l'abus entraîne des conséquences multiples en particulier au niveau central.

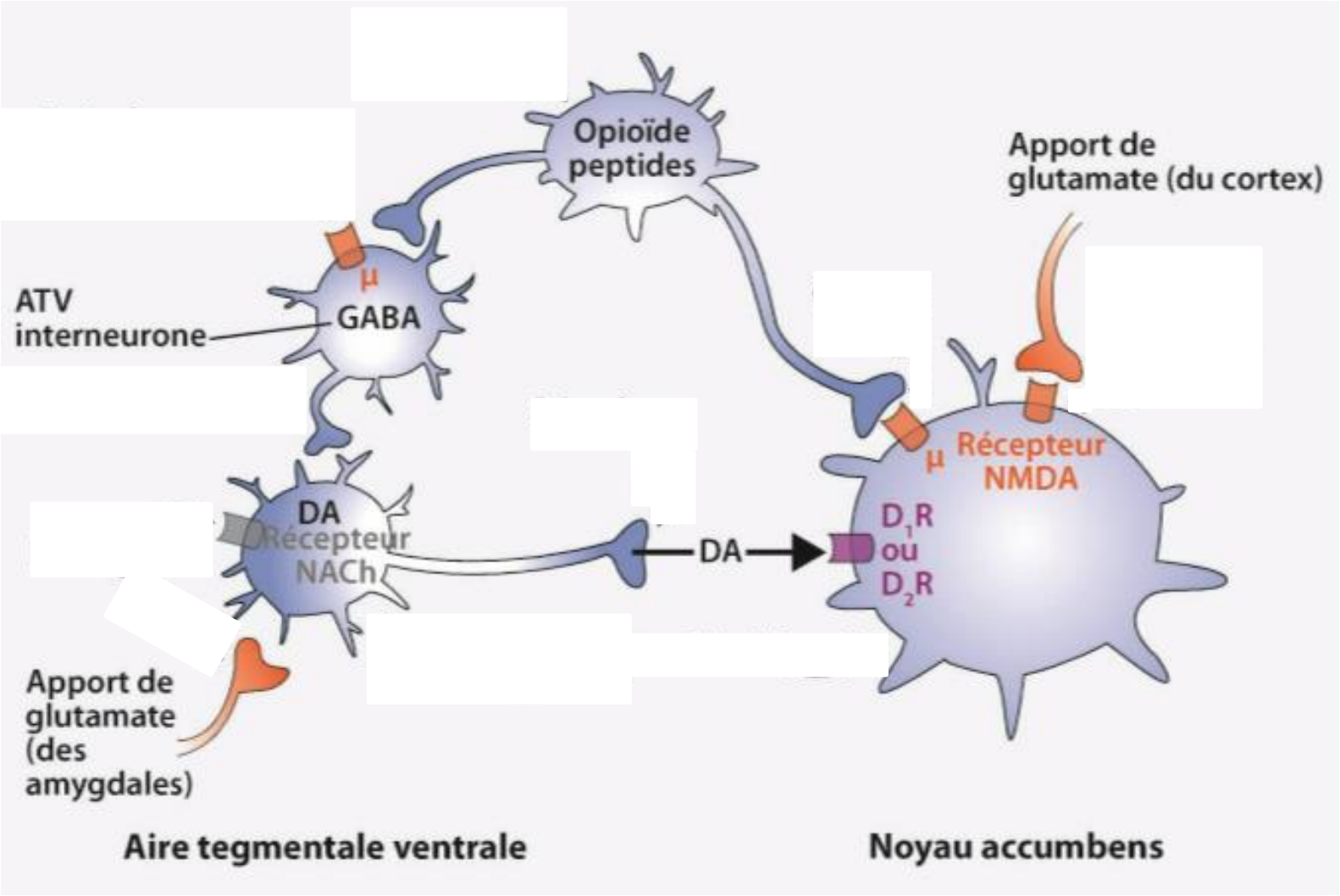
- L'éthanol est une petite molécule très diffusible qui modifie directement la structure des membranes neuronales en la désorganisant. Cet effet est dose-dépendant.

- Cette désorganisation structurelle provoque des altérations des récepteurs des neurotransmetteurs au niveau des synapses d'où la modification du potentiel d'action des neurones et des flux membranaires des ions.

Circuit de la récompense

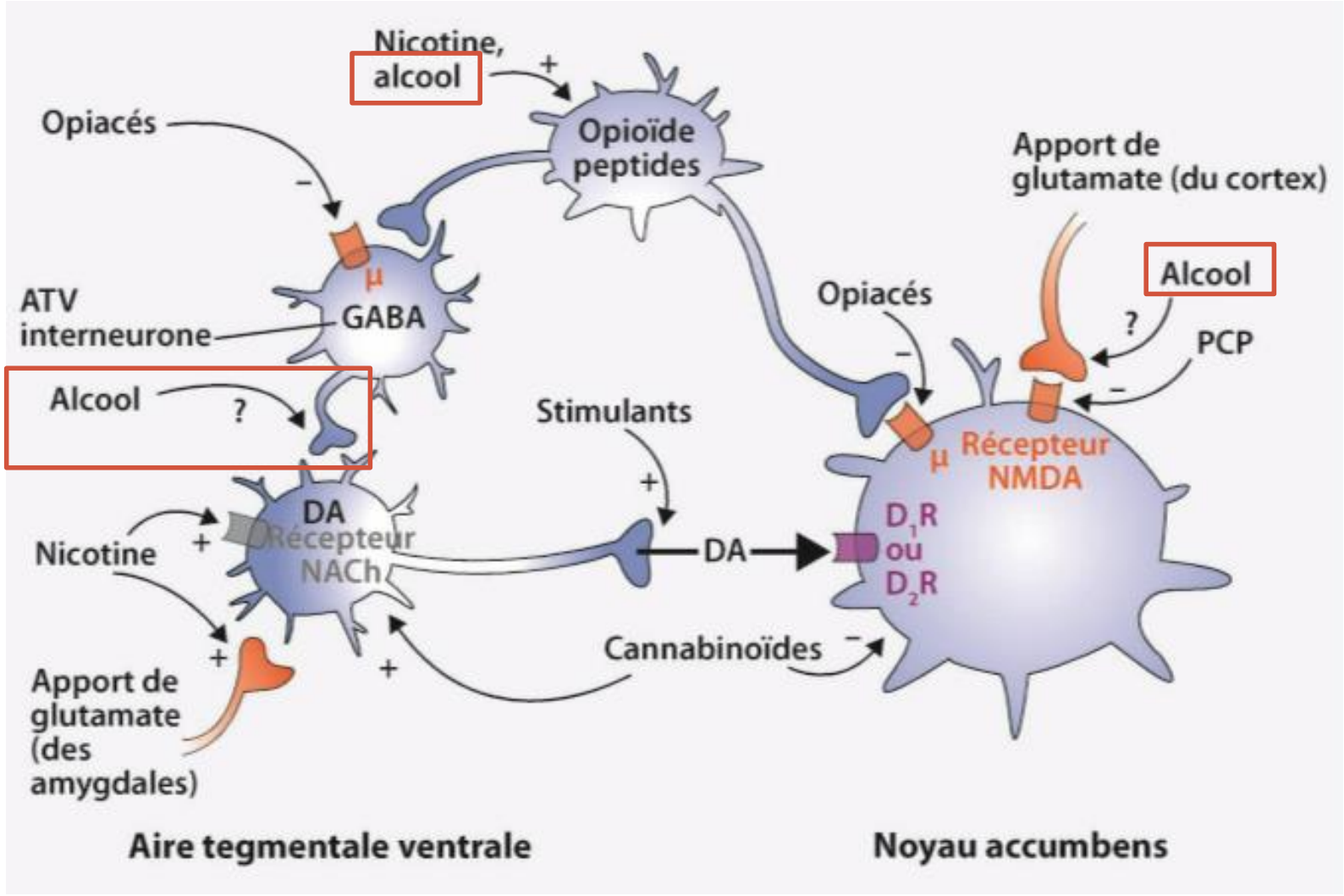


Neurotransmission et circuit de la récompense



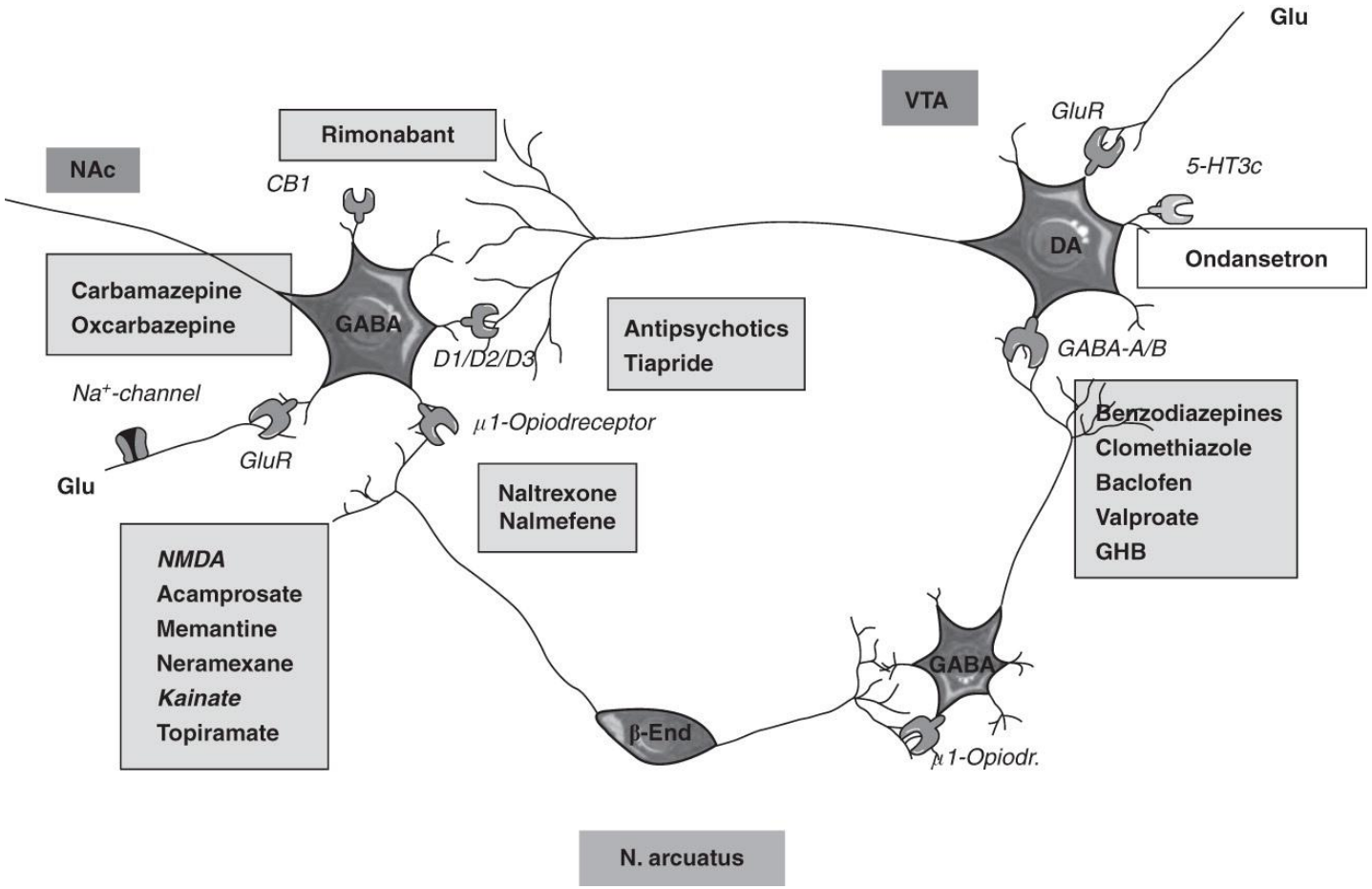
D'après E Nestler 2005

Action de l'alcool sur le circuit de la récompense



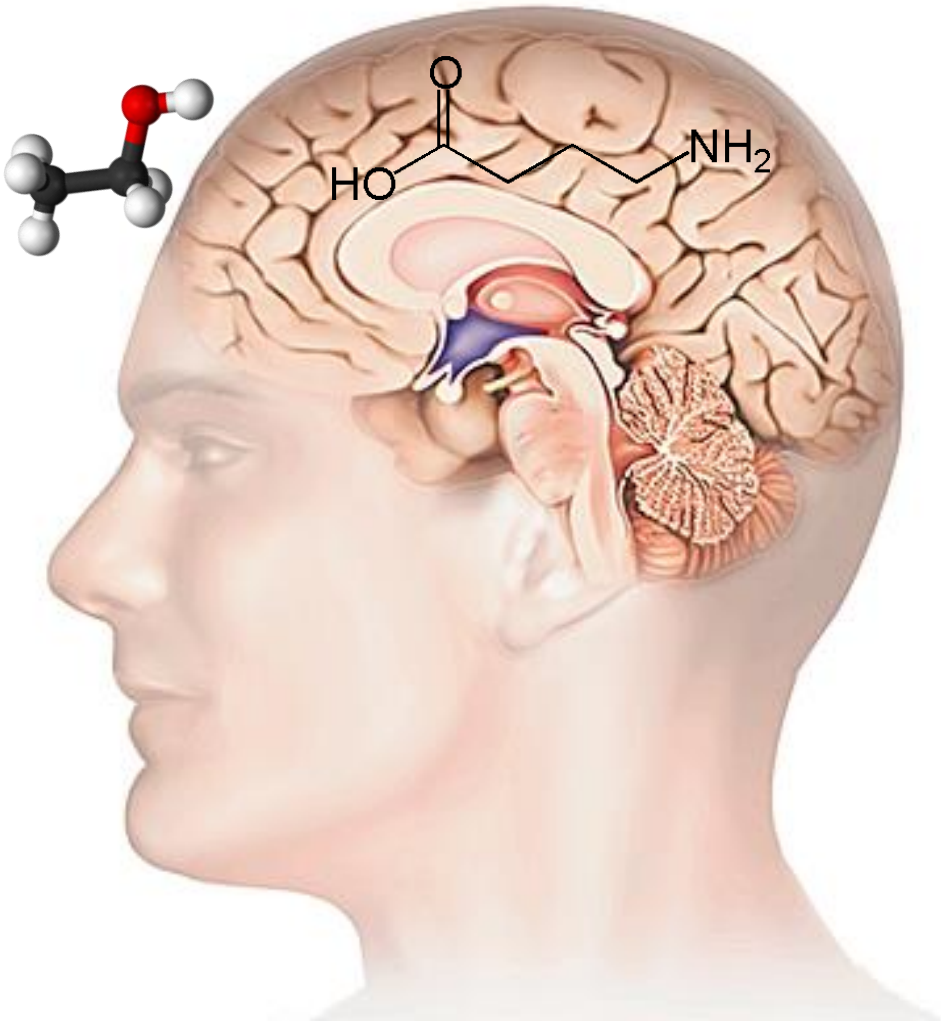
D'après E Nestler 2005

Cibles thérapeutiques

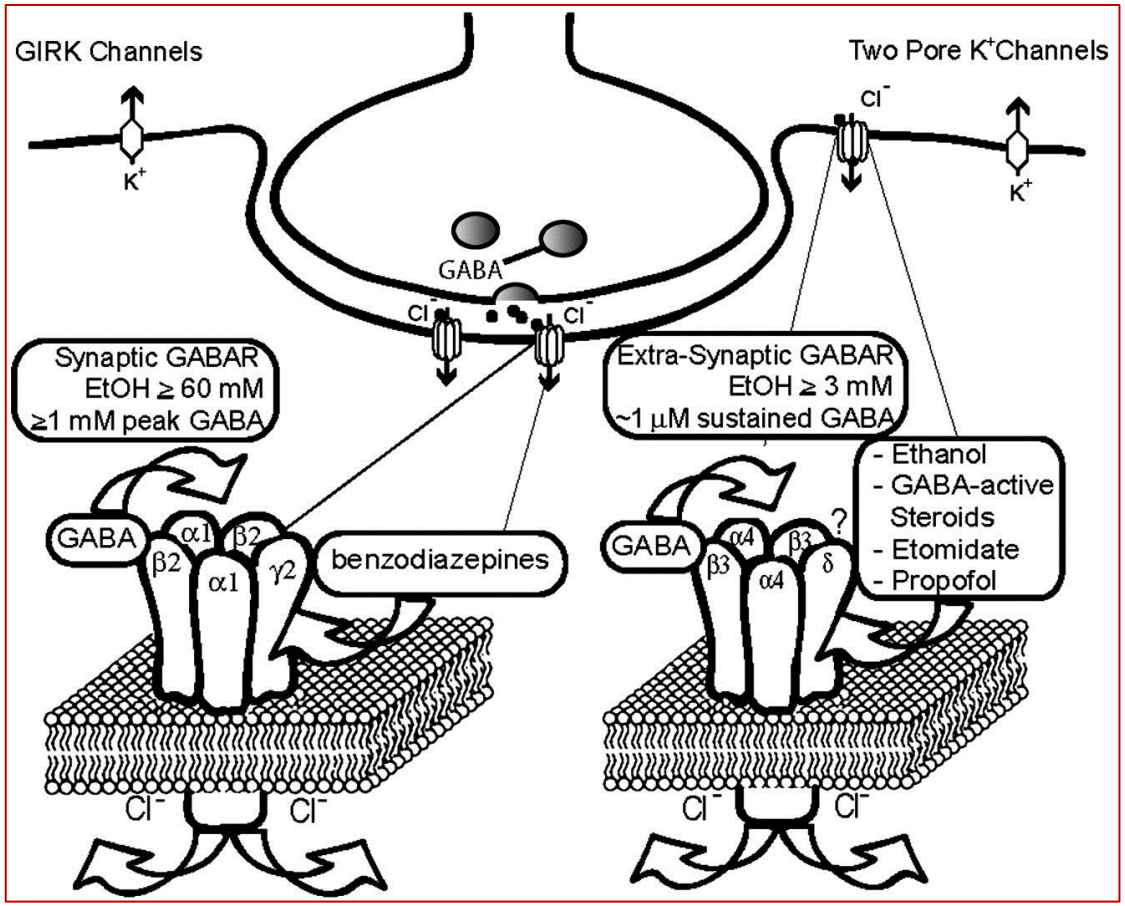


Published in: Thomas Hillemacher; Annemarie Heberlein; Marc AN Muschler; Stefan Bleich; Helge Frieling; Expert Opinion on Investigational Drugs ***2011,*** *20, 1073-1086.DOI: 10.1517/13543784.2011.592139Copyright © 2011 Informa UK, Ltd.*

Alcool et neurotransmission



Ethanol et système GABAergique



α1β2γ2 α 4/6β3δ

M. Wallner et al. PNAS 2003;100:15218-15223

Ethanol et Neurotransmetteurs

GABA

- ✓ Intoxication aigüe: augmente la fonction GABAergique
- ✓ Chronicité: réduit le nbre de récepteurs GABAA

Glutamate

- ✓ Intoxication aigüe : diminue la fonction glutamatergique
- ✓ Chronicité: uprégulation des récepteurs NMDA et augmentation des taux de glutamate

Opioïdes

- ✓ Alcool associé avec une augmentation des opioïdes endogènes

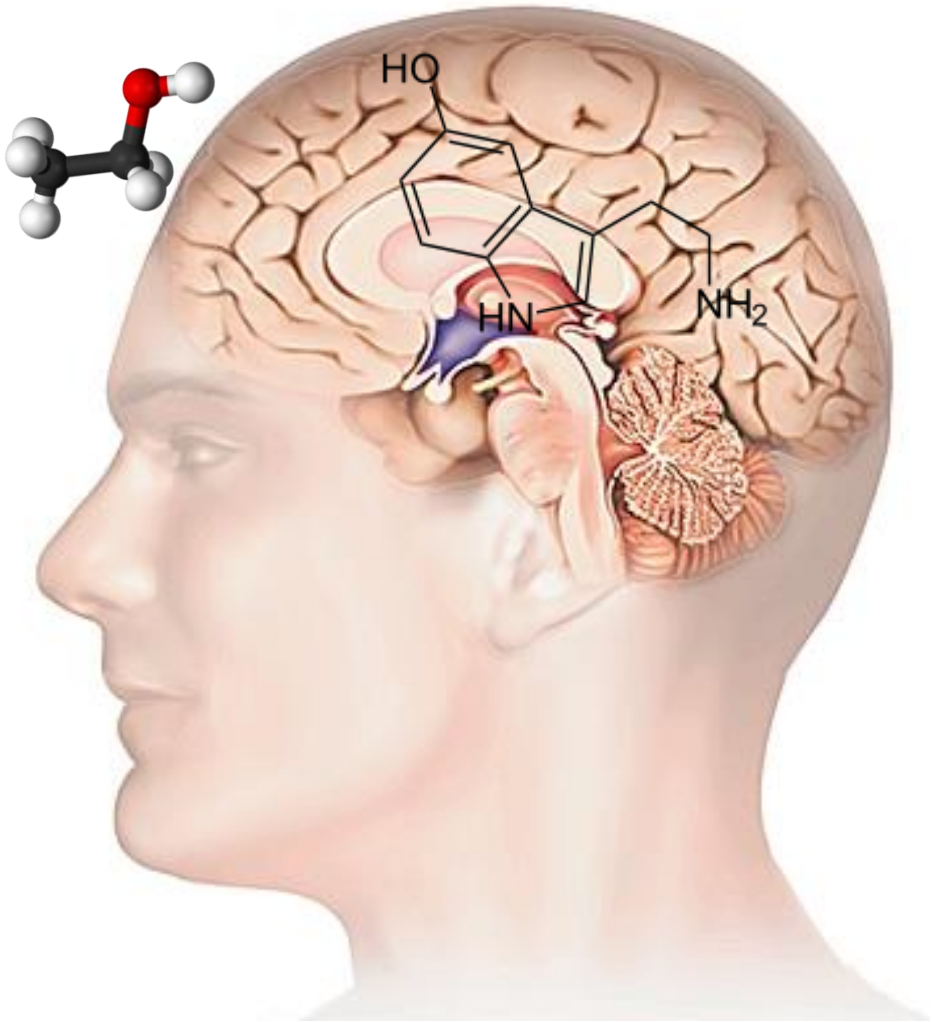
Dopamine

- ✓ Récepteurs D1, D2, D3, D4
- ✓ Intoxication aigüe associé à une libération de dopamine
- ✓ Chronicité associée à une diminution de dopamine

Sérotonine

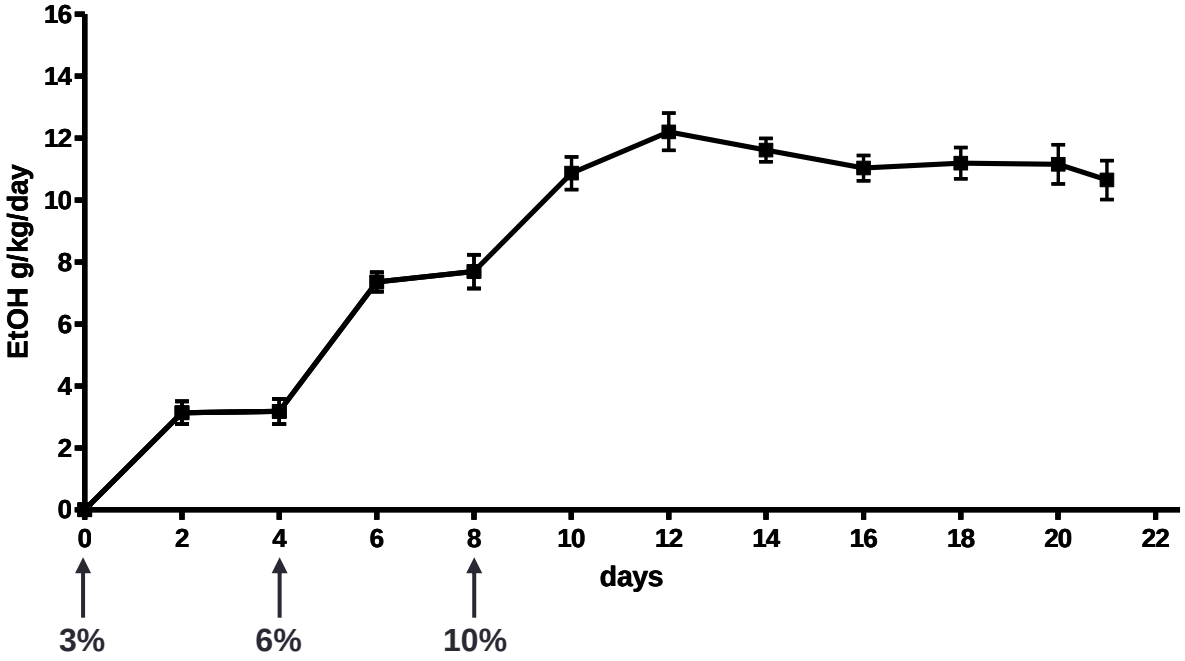
- ✓ 5-HT3 renforce l'effet récompensant de la consommation d'alcool
- ✓ 5-HT1A associé avec la régulation de la consommation d'alcool
- ✓ 5-HT7 associé aux effets de l'alcool sur la cognition

Alcool et sérotonine: alcoolopréférence?

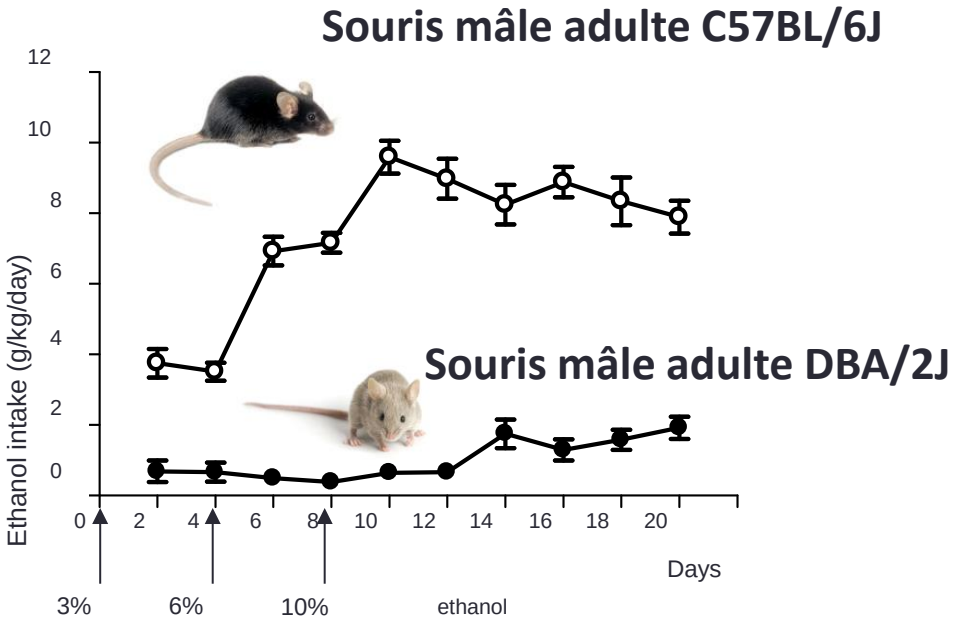


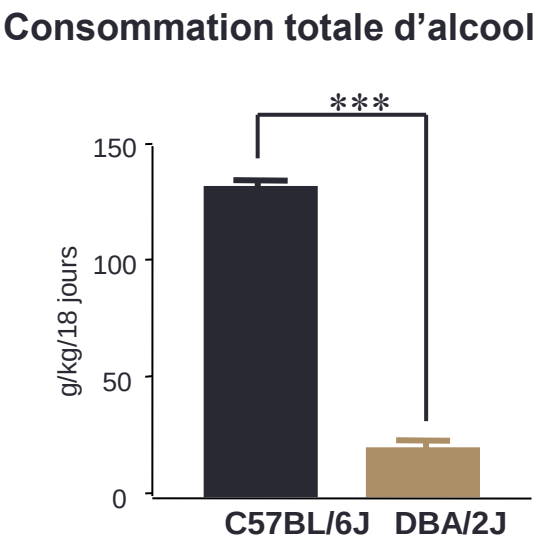
Modèles animaux de consommation d'alcool

Protocole de libre choix

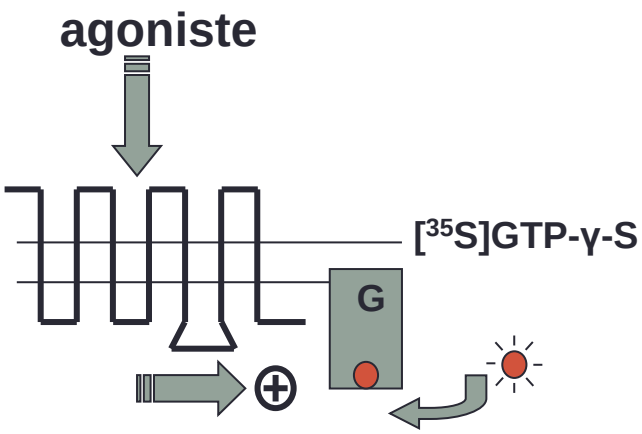


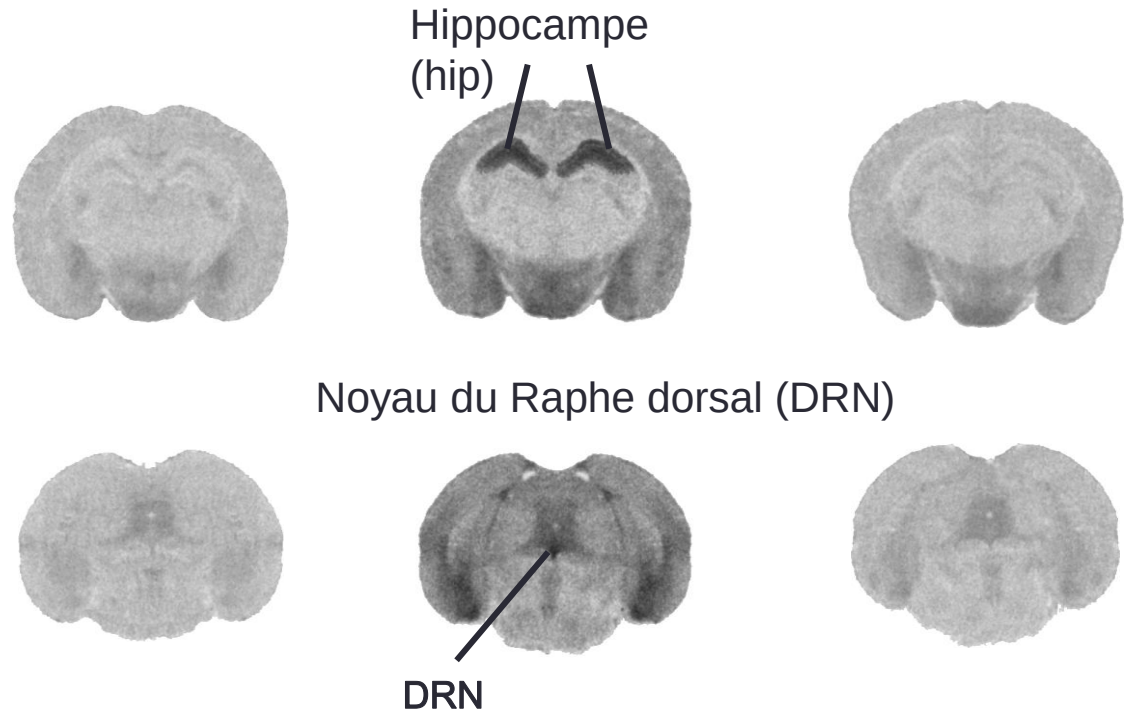
Modèles animaux de consommation d'alcool





Augmentation de la liaison de [^{35}S]GTP-g-S en réponse à l'activation des récepteurs 5-HT$_{1A}$

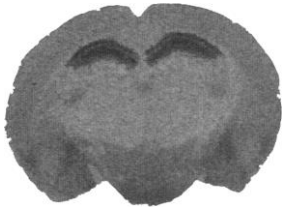


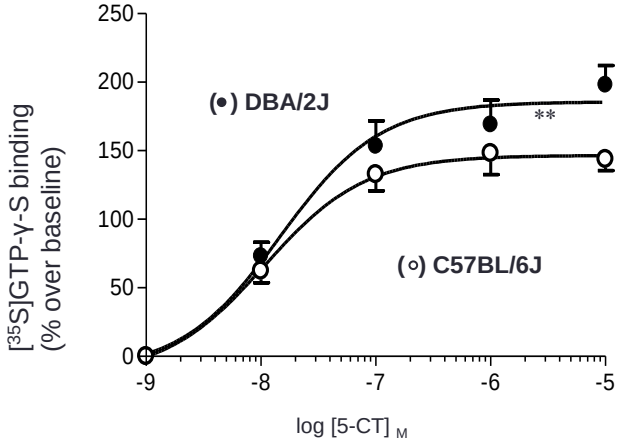


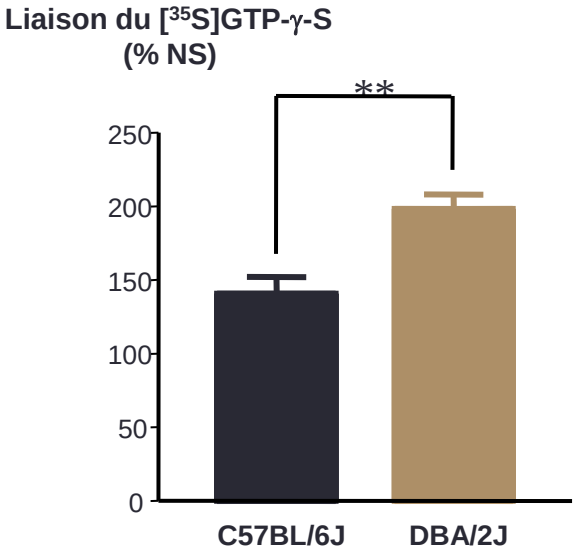
liaison basale | **liaison stimulée [5-CT]** | **liaison non spécifique [5-CT + WAY 100635]**

Augmentation de la liaison de [^{35}S]GTP-g-S en réponse à l'activation des 5-HT$_{1A}$R
Comparaison des lignées C57BL/6J et DBA/2J

Hippocampe

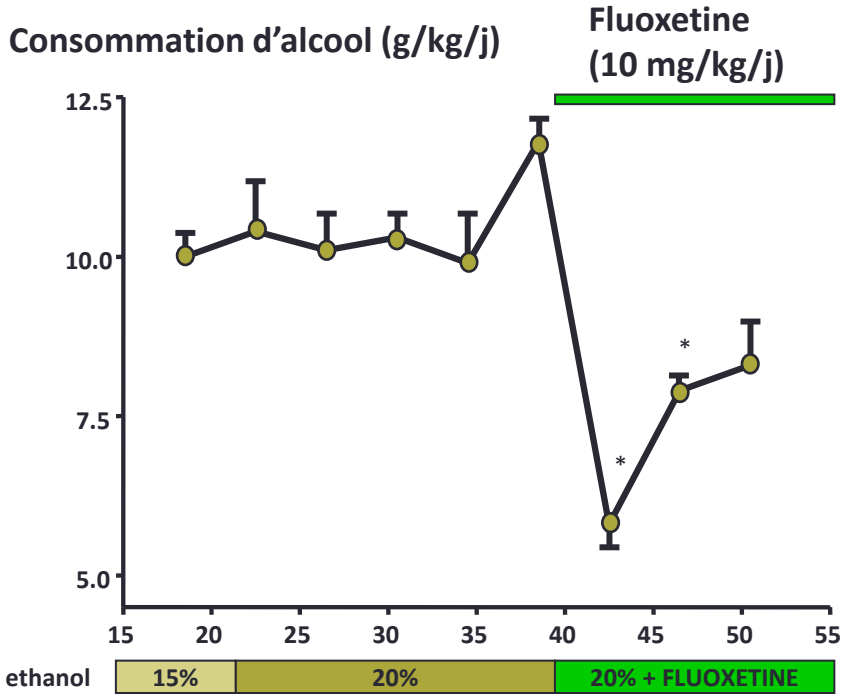


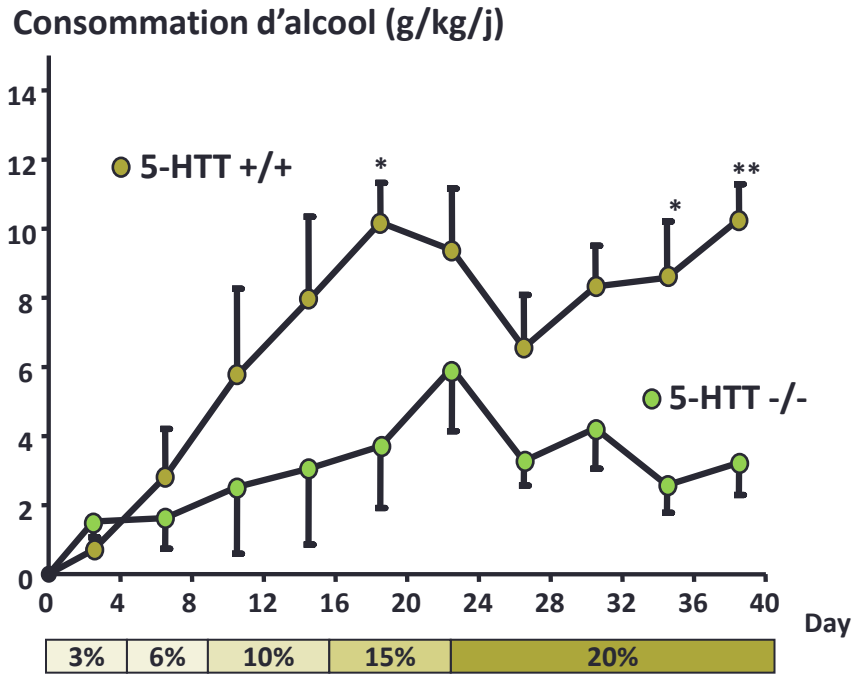




Consommation d'alcool $\overset{?}{\longleftrightarrow}$ **[neurotransmission 5-HT$_{1A}$]**

ISRS et prise d'alcool chez les C57BL/6J



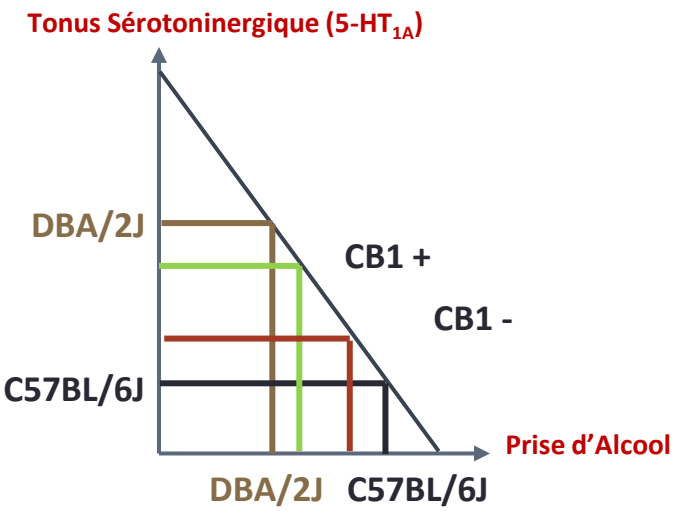


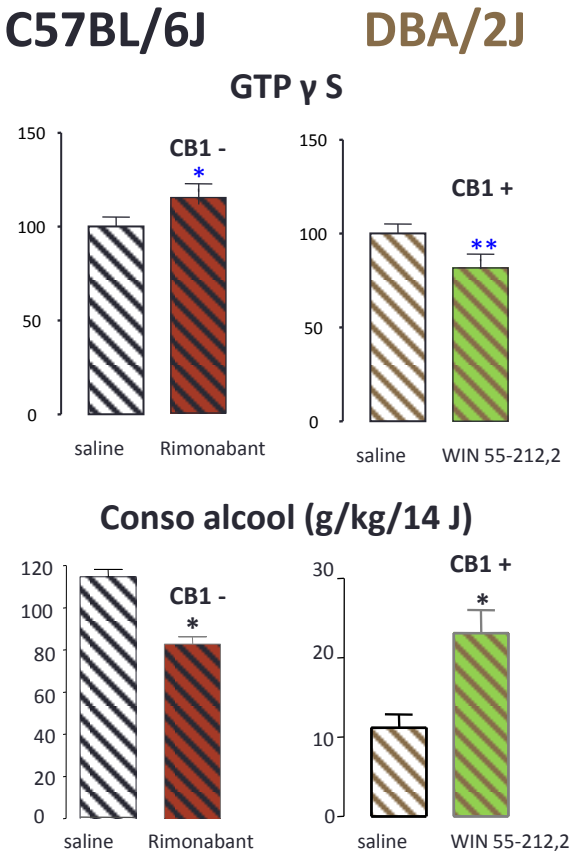
inactivation chronique du 5-HTT

[neurotransmission 5-HT_{1A}] ↗

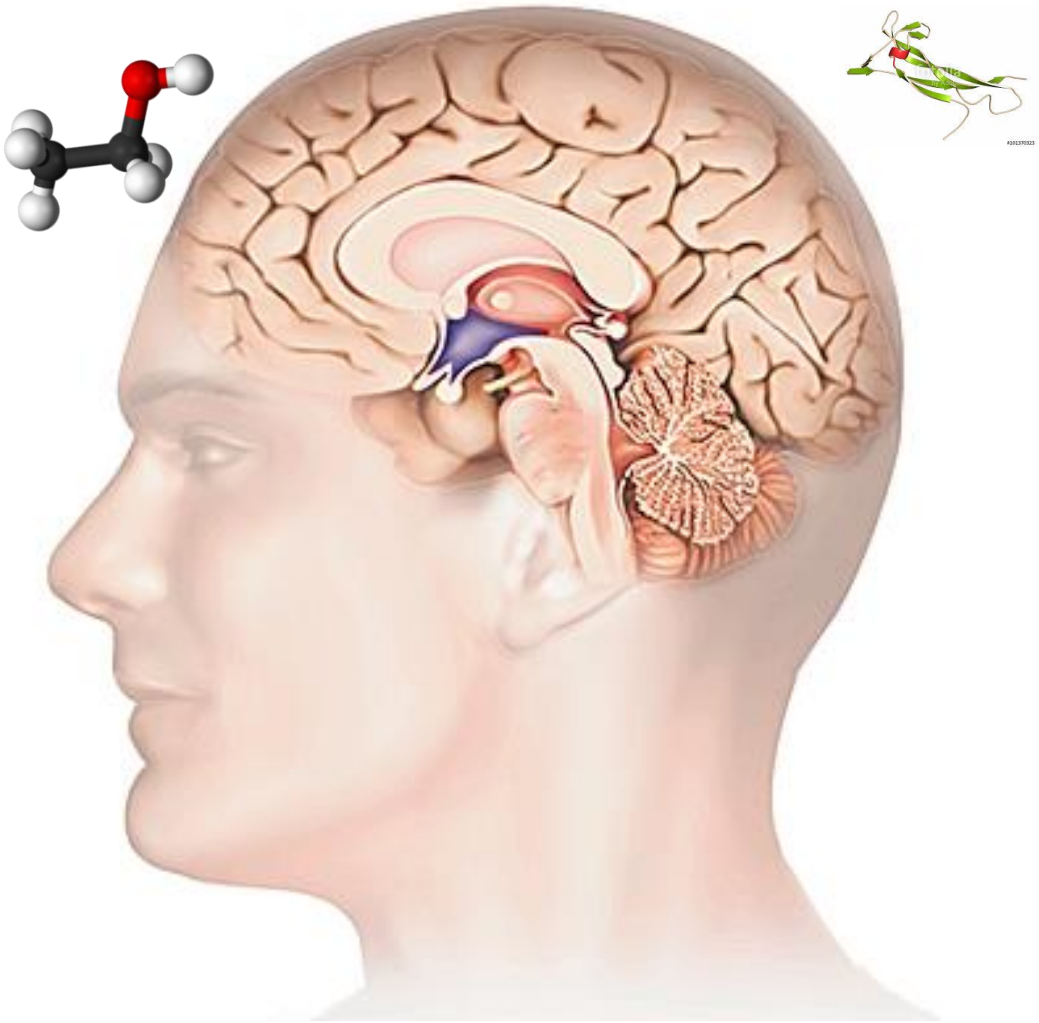
consommation d'alcool ↘

Alcool et sérotonine

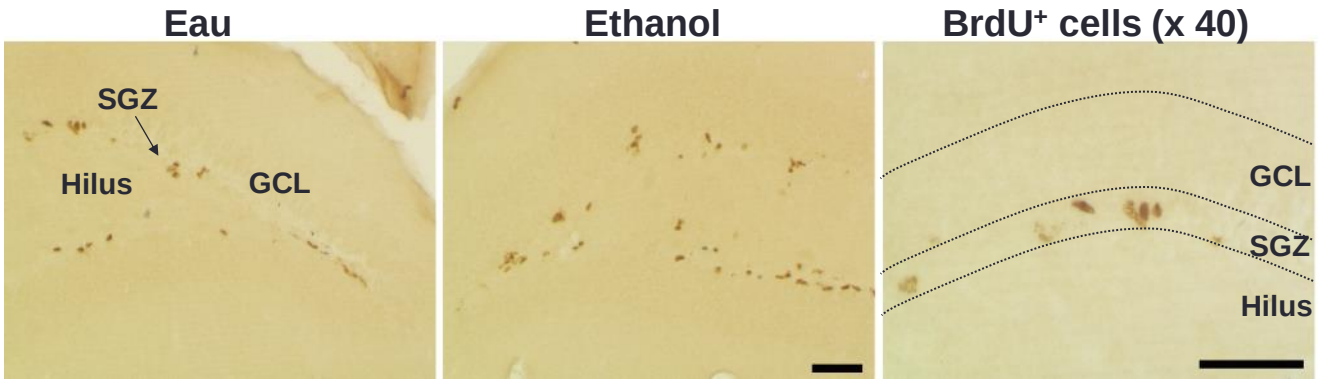


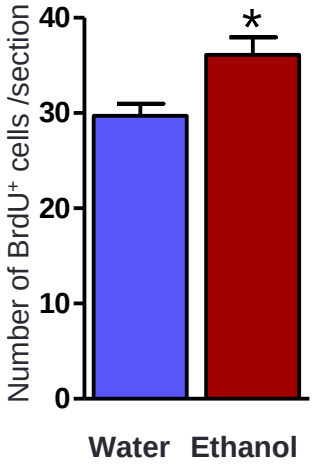


Alcool et neuroplasticité: BDNF

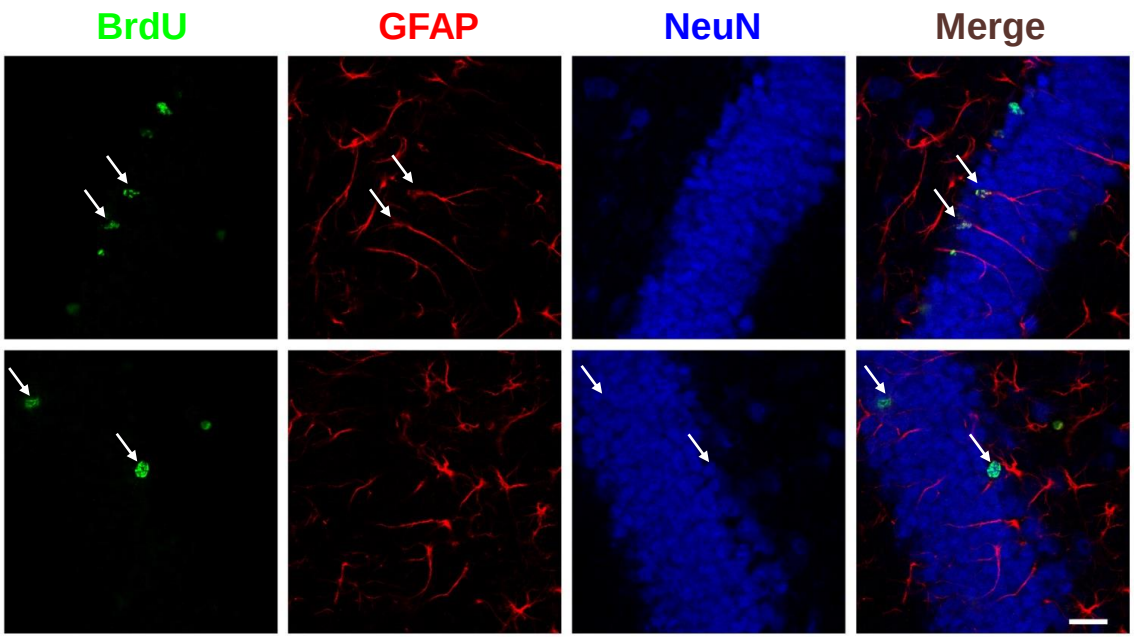


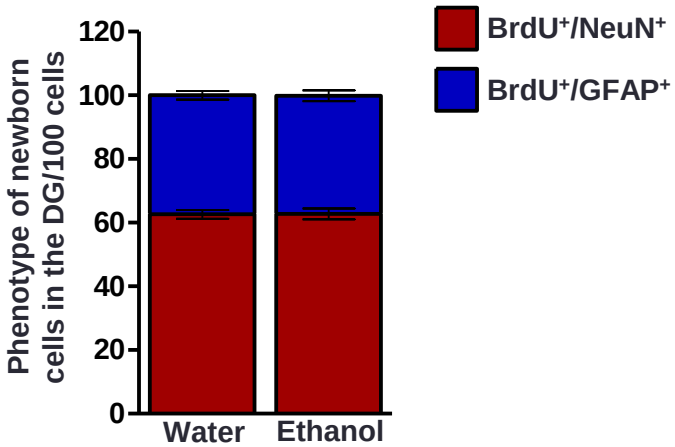
Modifications structurelles de l'hippocampe induites par l'éthanol





Modifications structurelles de l'hippocampe induites par l'éthanol



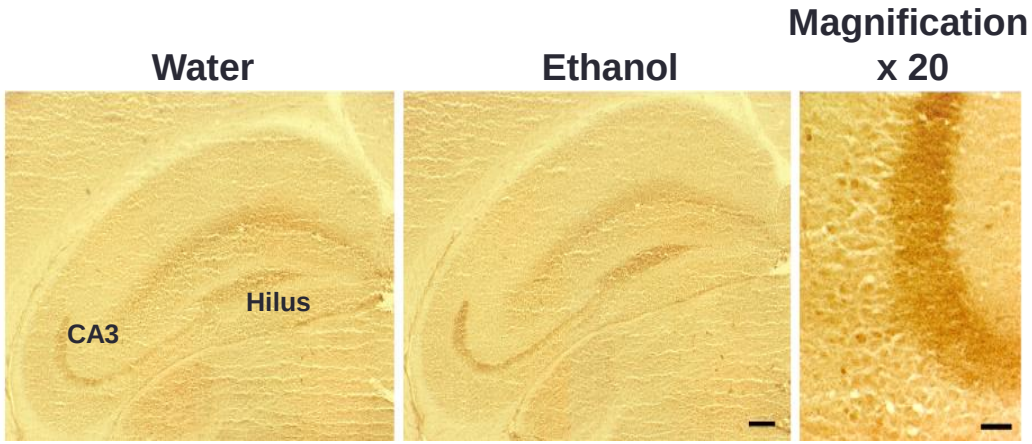


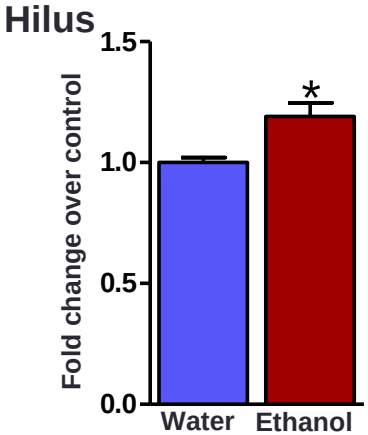
Ethanol enhanced hippocampal neurogenesis

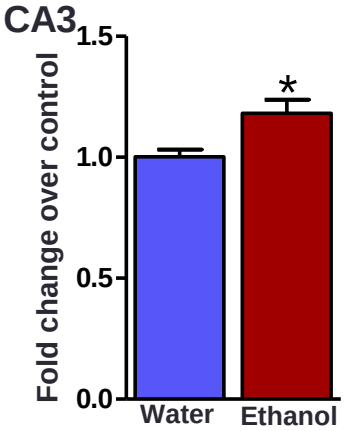
Expression du BDNF dans l'hippocampe

BDNF impliqué dans la régulation de la neuroplasticité

BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor

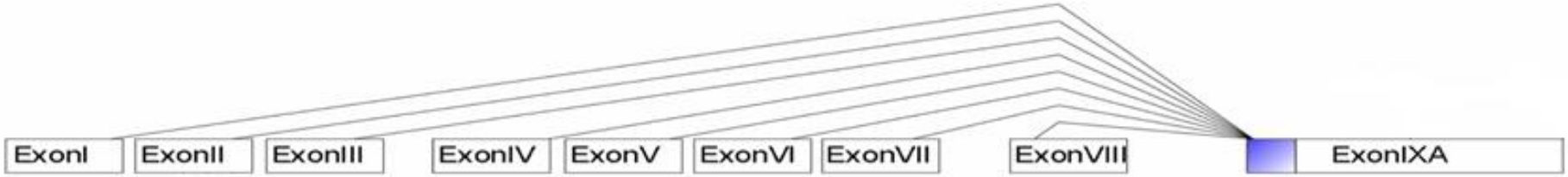


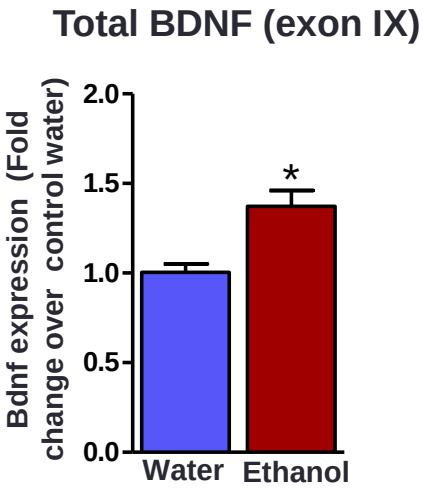


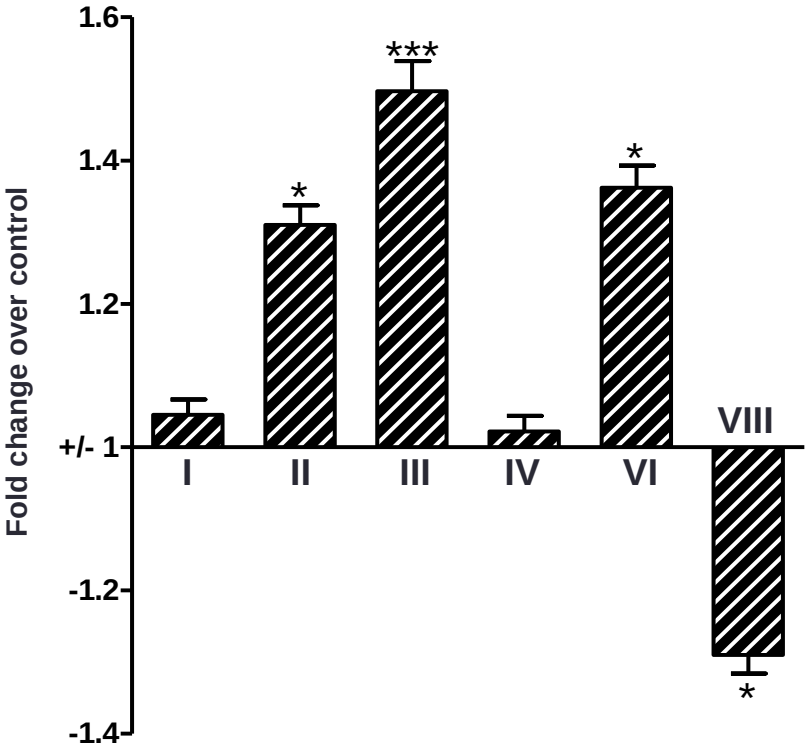


Ethanol active l'expression protéïque du BDNF

Régulation de la transcription de *bdnf*







INCREASE

- Exon II
- Exon III
- Exon VI

DECREASE

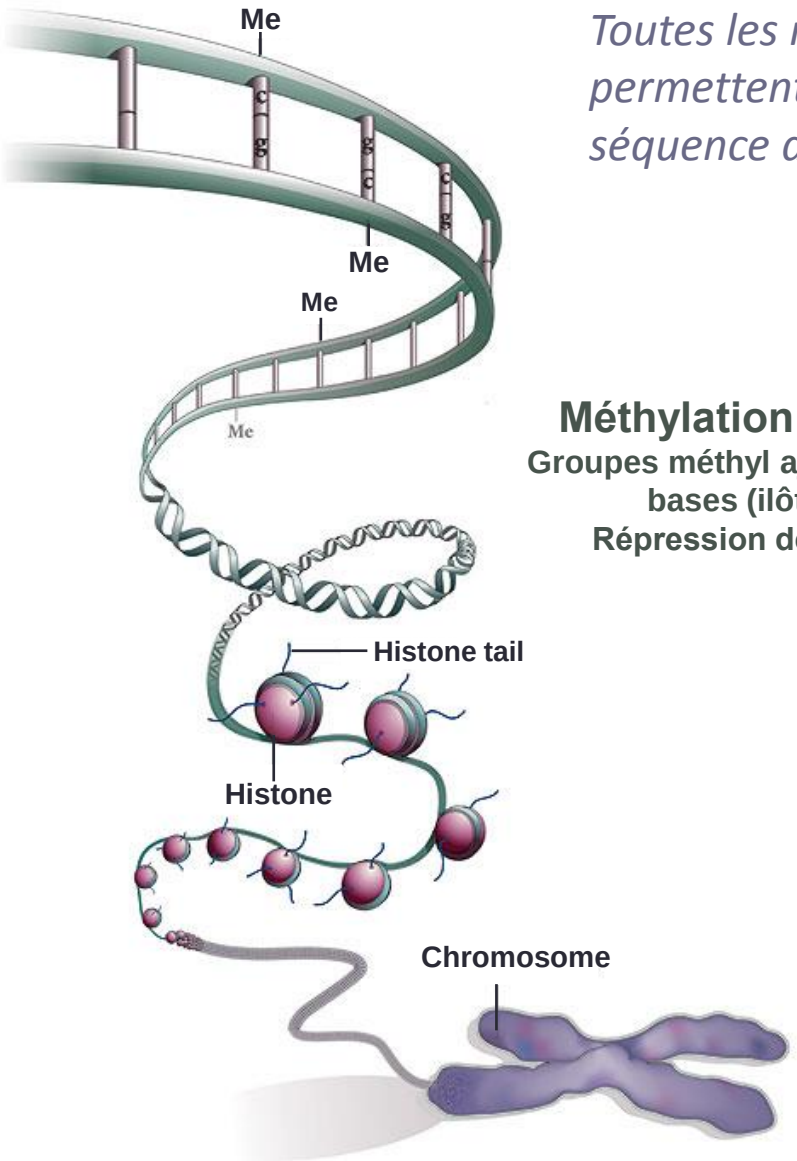
- Exon VIII

NO CHANGE

- Exon I
- Exon IV

L'éthanol modifie l'expression des exons du *bdnf*

Mécanismes épigénétiques



Toutes les modifications biochimiques du génome qui permettent des régulations de la transcription sans modifier la séquence de l'ADN

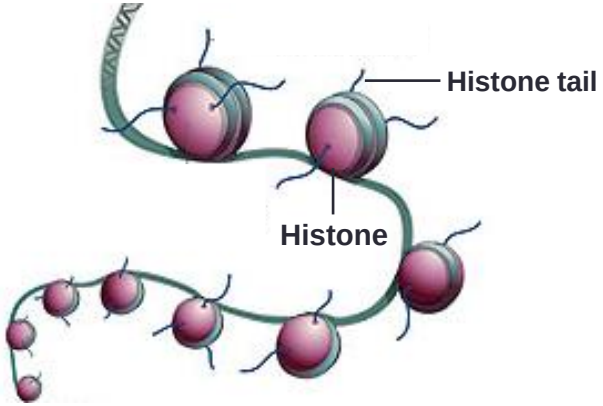
Deux modifications épigénétiques

Méthylation de l'ADN

Groupes méthyl ajoutés sur des bases (ilôt CPG)
Répression de l'activité

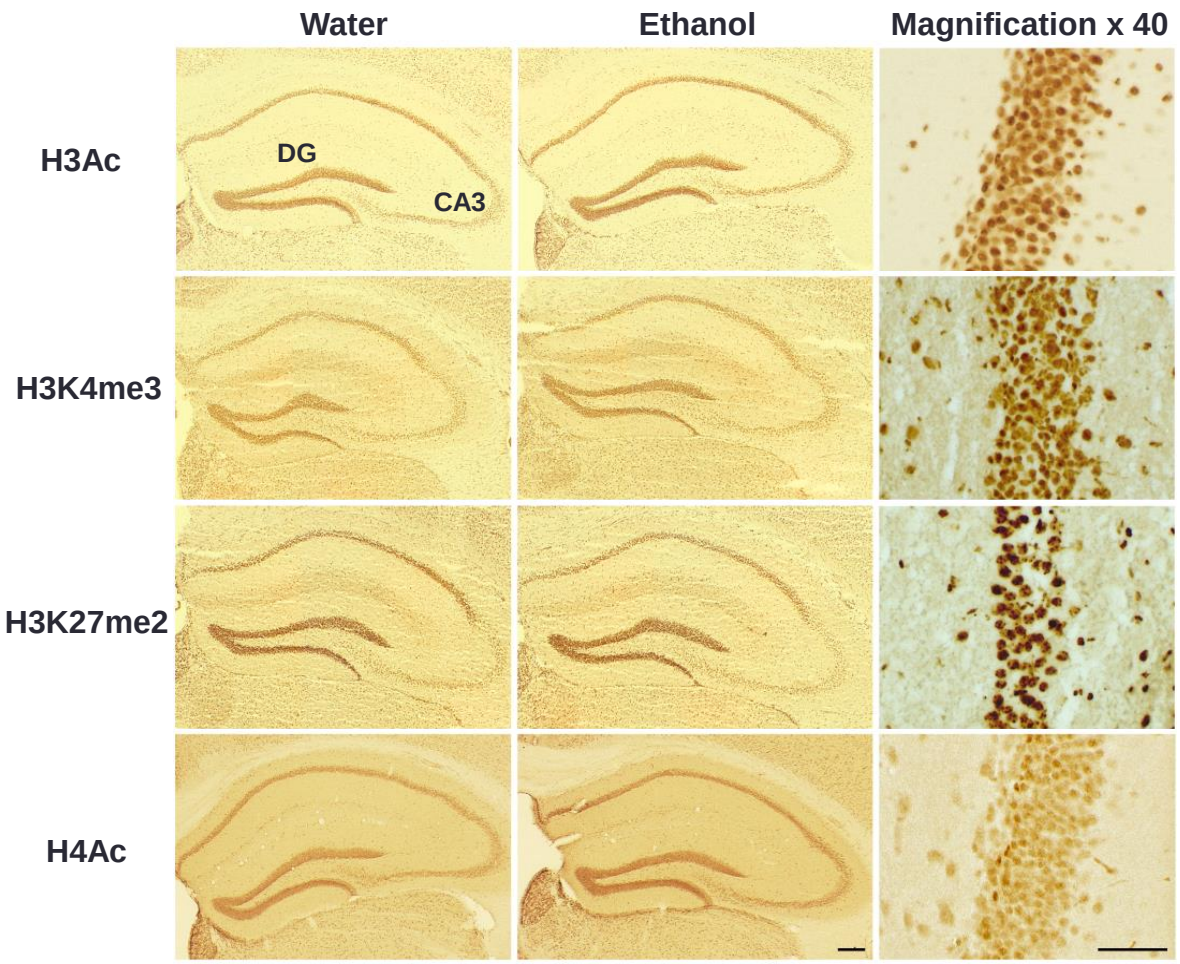
Modifications post traductionnelles des histones

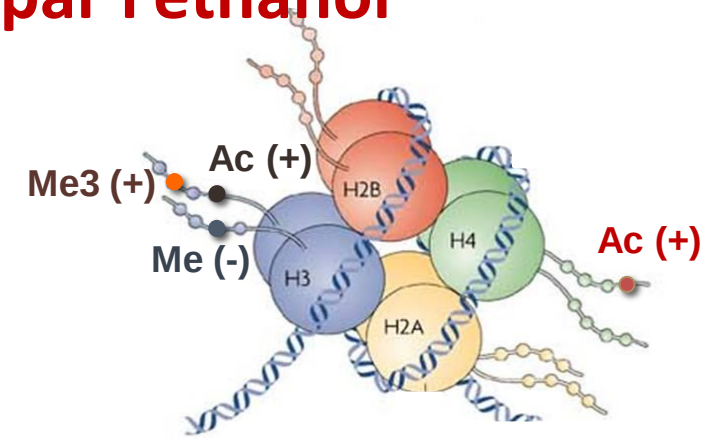
Modifie l'activité de l'ADN autour des histones

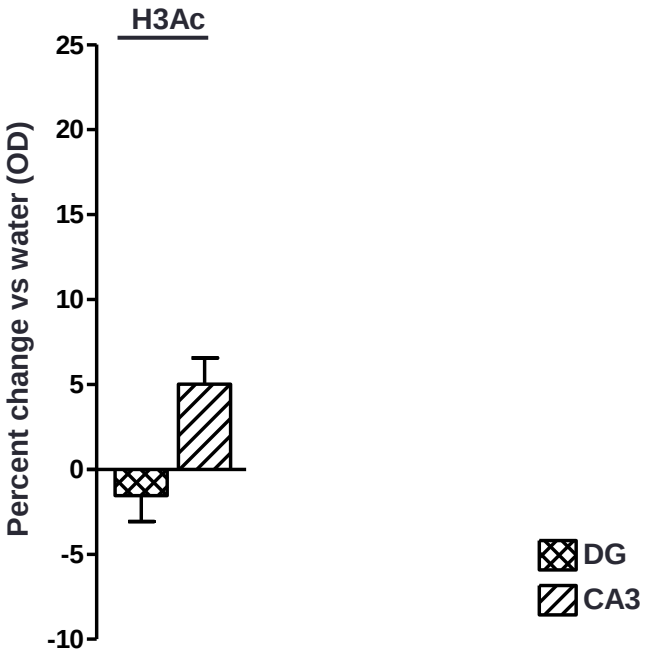


« collier de perles »

modifications épigénétiques induites par l'éthanol







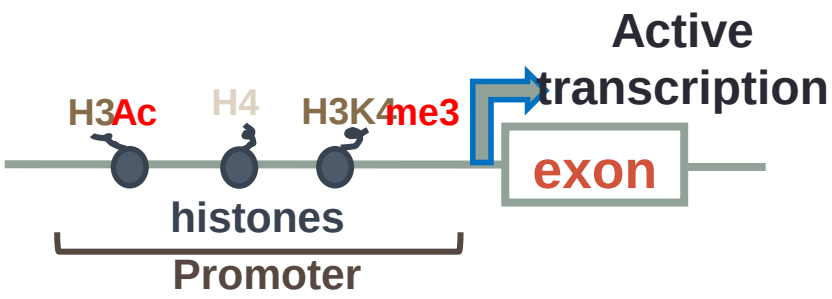
L'Ethanol modifie le paysage épigénétique de l'hippocampe

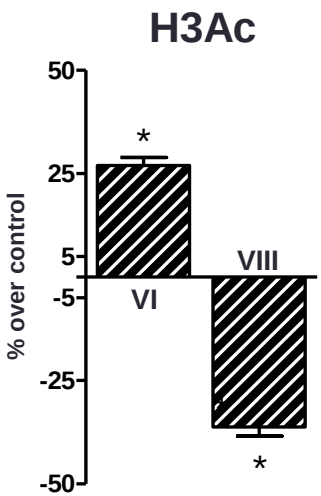
modifications épigénétiques du gène *bdnf* dans l'hippocampe

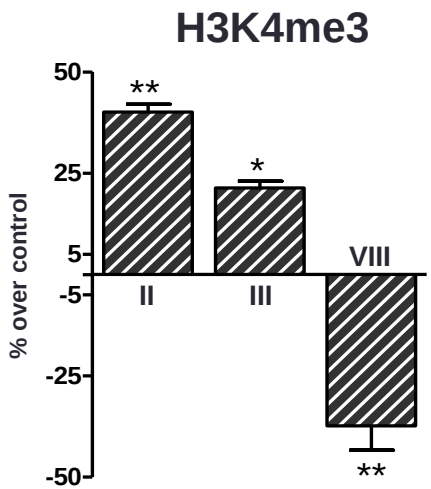
Analyse des modifications des histones dans les promoteurs des exons du bdnf

↗ exon II, III, VI

↘ exon VIII







↗ Ethanol H3Ac promoter VI

↘ P VIII

↗ Ethanol H3K4me3 P II et III

↘ P VIII

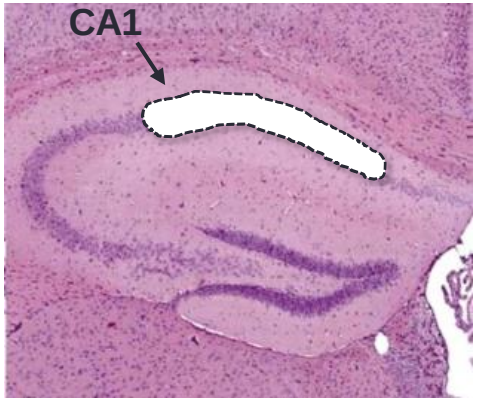
modifications épigénétiques du gène *bdnf* dans l'hippocampe

Methylation du gène *bdnf*

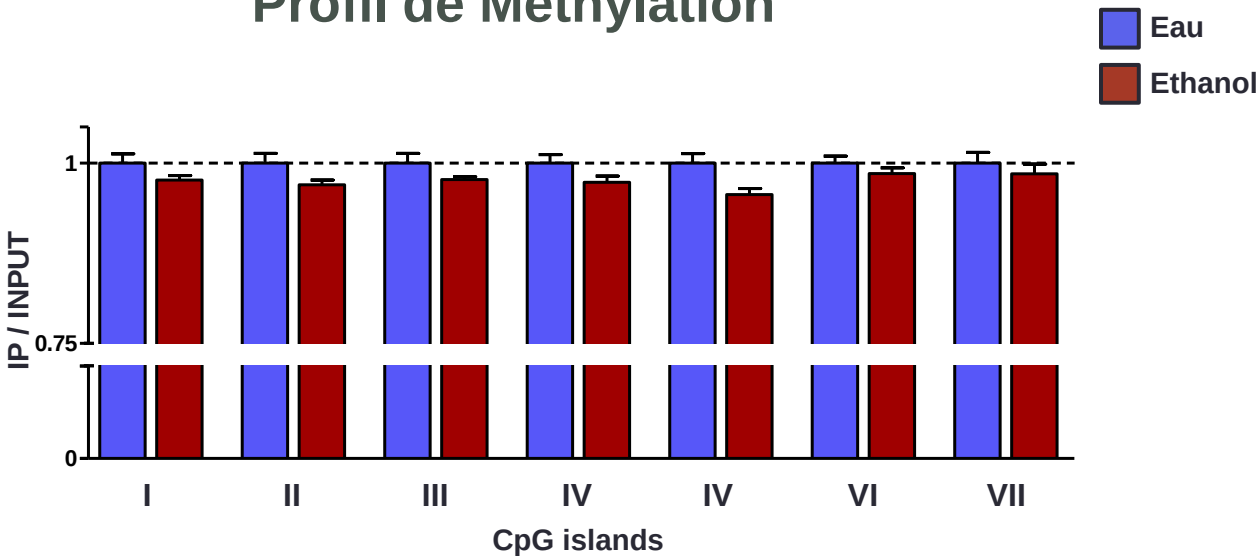
Boulle *et al.*, 2012

Methylated DNA ImmunoPrecipitation (MeDIP) dans l'hippocampe

Laser microdissection

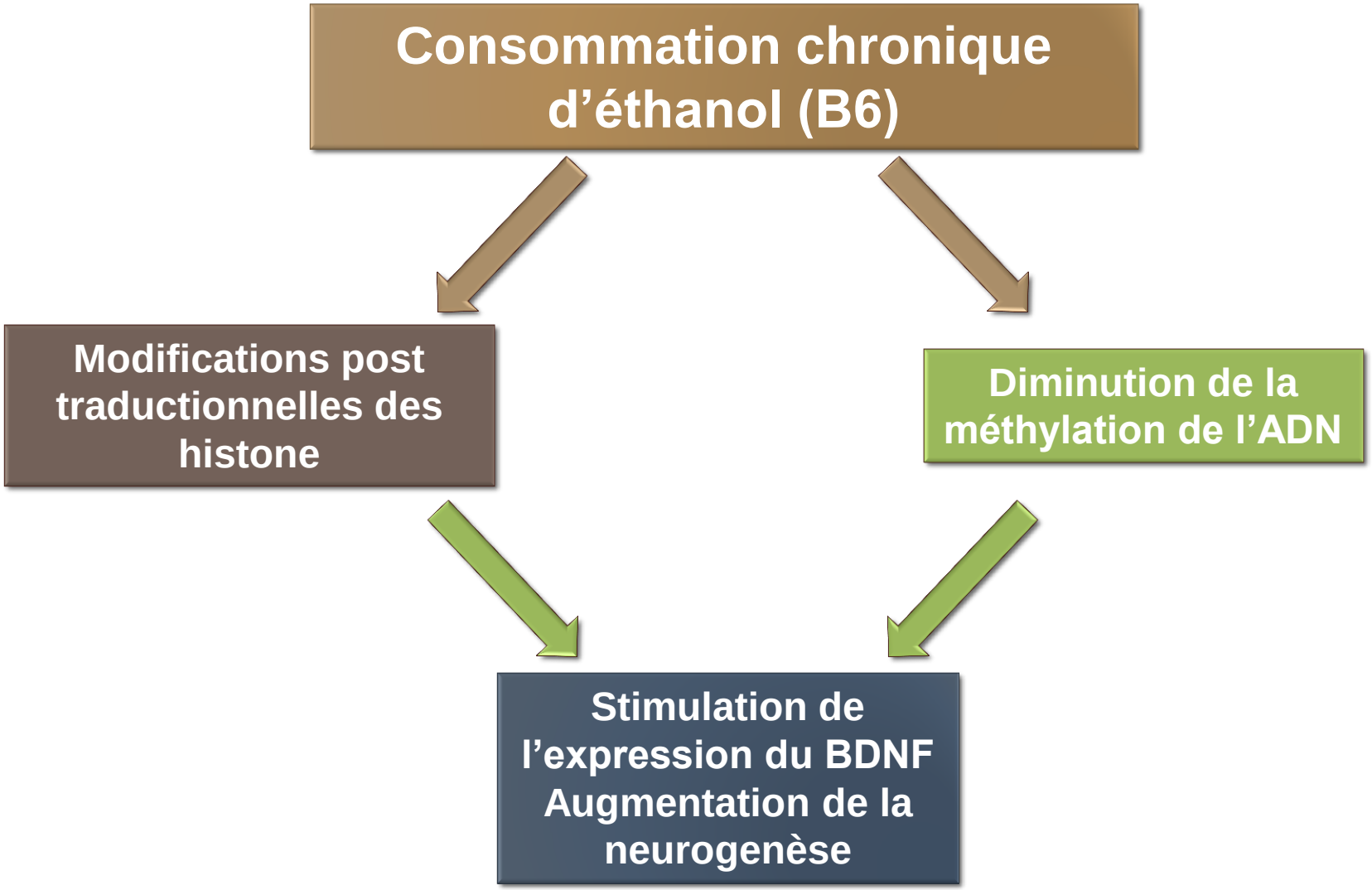


Profil de Méthylation



Significant global decrease ($F_{(1,73)} = 21.780$, $p < 0.0001$)

L'éthanol diminue la méthylation du *bdnf*


Consommation chronique d'éthanol (B6)
Modifications post traductionnelles des histone
Diminution de la méthylation de l'ADN
Stimulation de l'expression du BDNF
Augmentation de la neurogenèse

Alcool et comportement

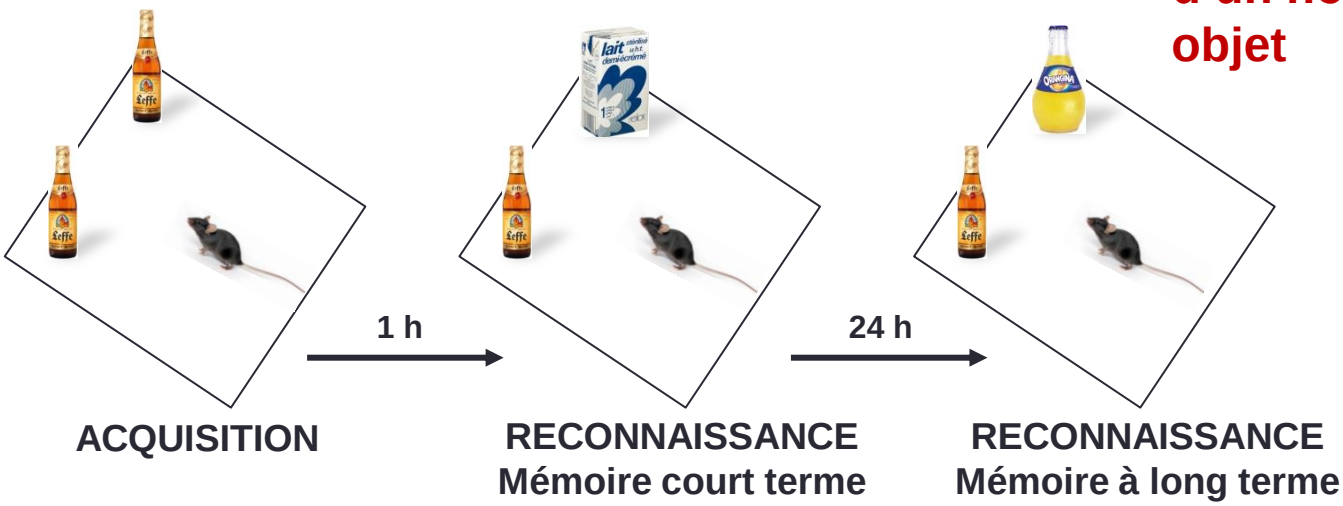
PERFORMANCES COGNITIVES

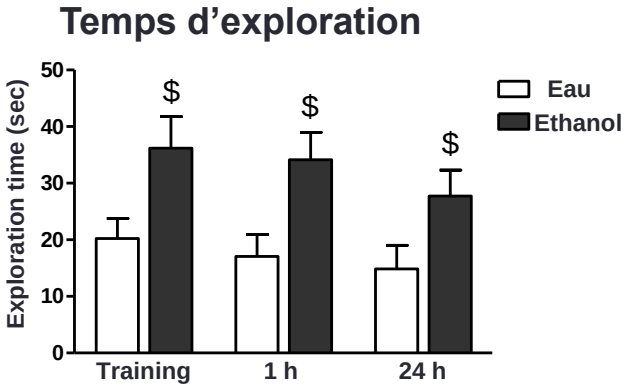
Novel object recognition

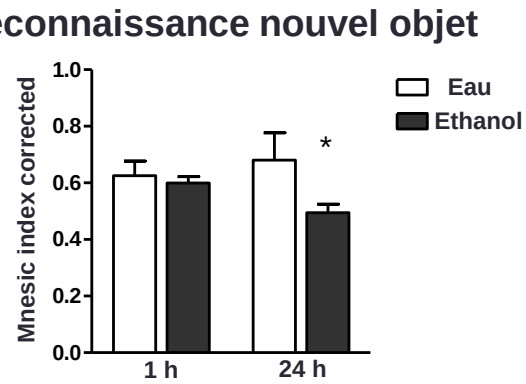
Fear conditioning

Mémoire hippocampe dépendante

1- Test de reconnaissance d'un nouvel objet

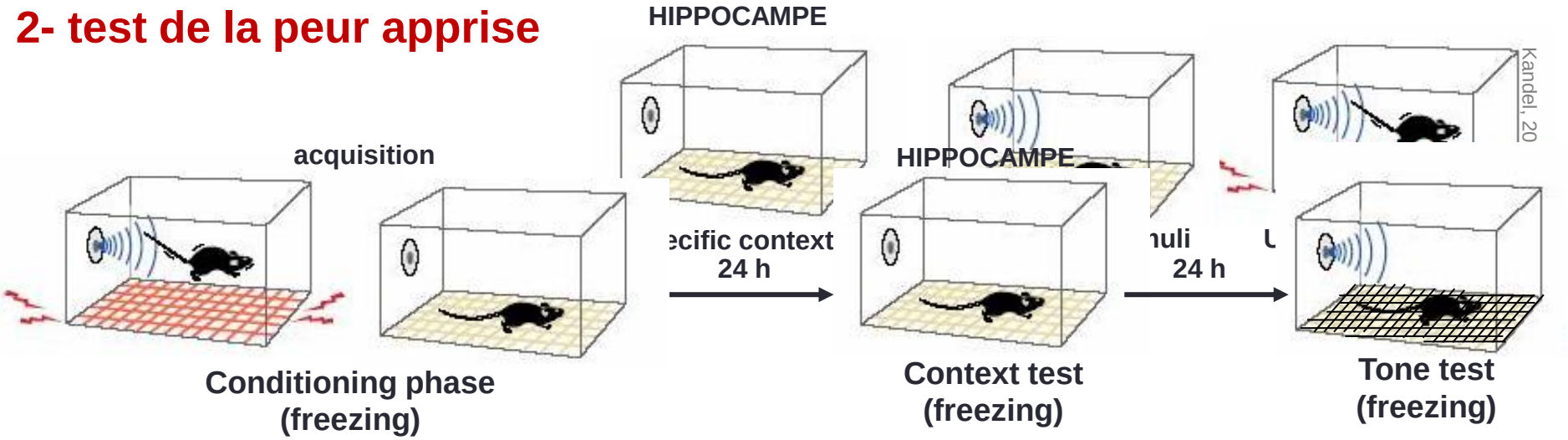


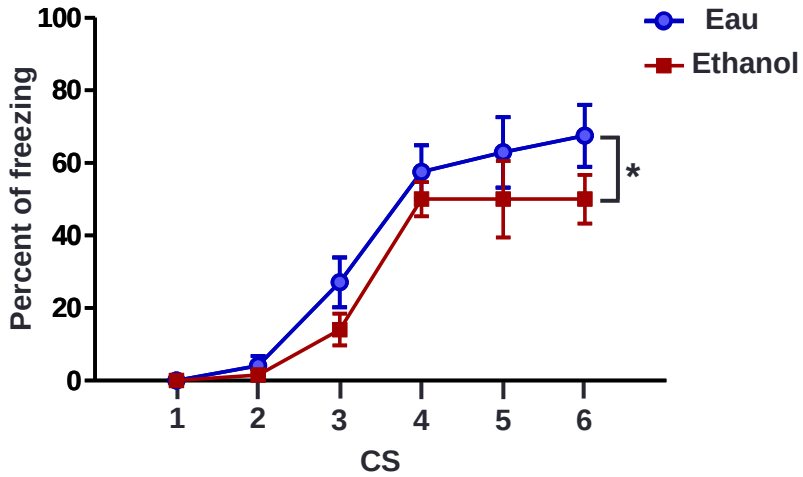


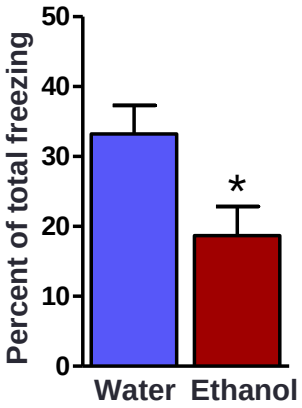


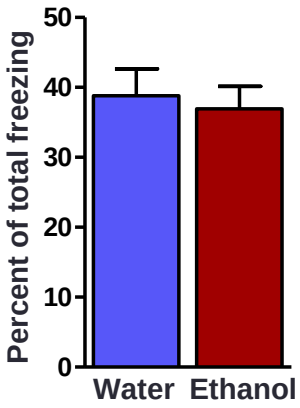
Ethanol augmente le temps d'exploration et affecte la mémoire à long terme

2- test de la peur apprise





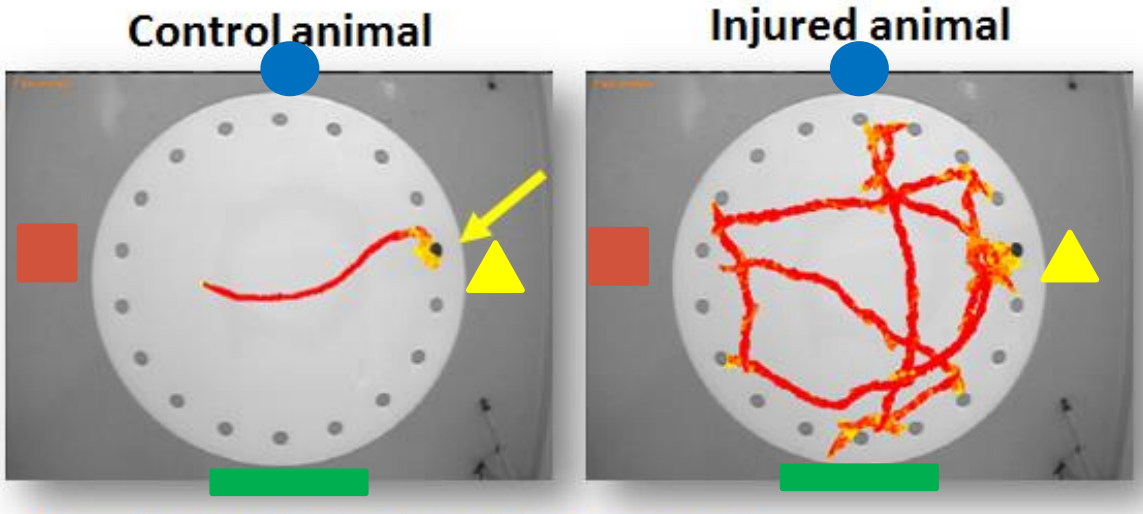




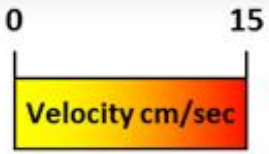
Ethanol affecte l'apprentissage et la mémoire hippocampe dépendante

Flexibilité cognitive

Barnes test

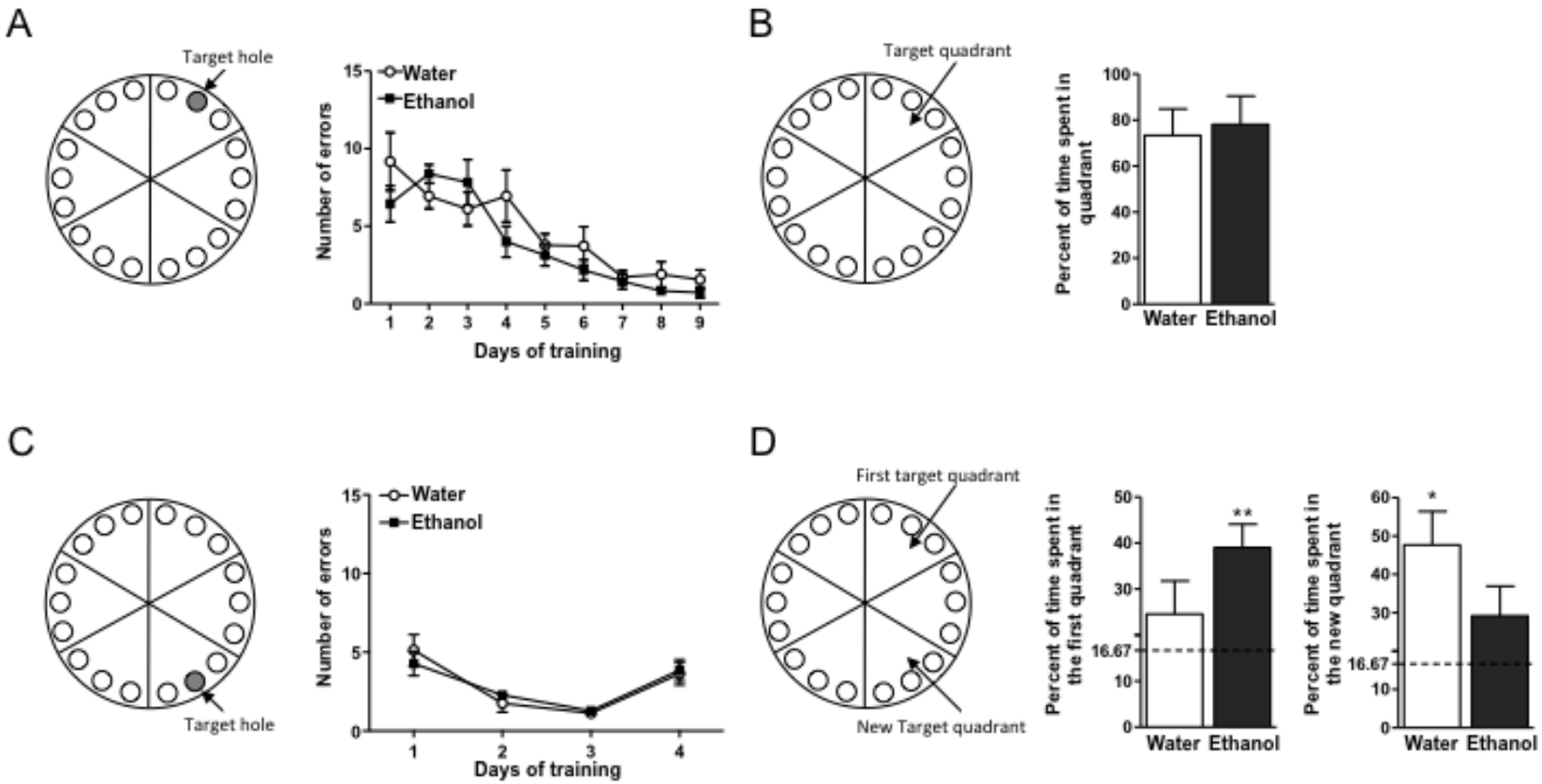


Traces of Barnes maze performance until the mouse escape into the target hole (yellow arrow head)



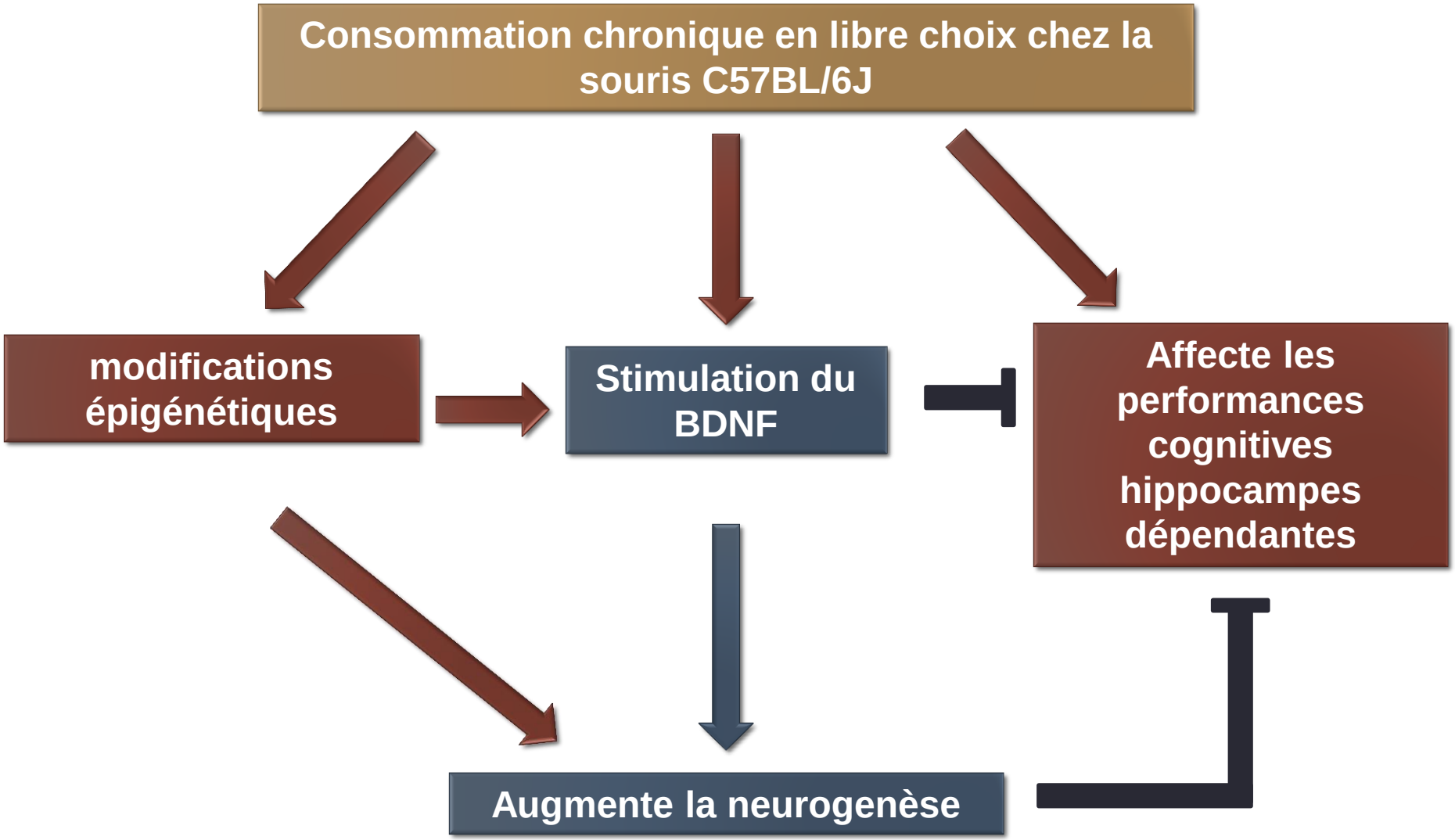
Le Labyrinthe de Barnes permet de mesurer la capacité d'une souris à apprendre et à mémoriser l'emplacement d'une zone cible en utilisant des repères visuels situés autour de la zone d'essai

Flexibilité cognitive



Alcool:

- ✓ ***ne modifie pas l'apprentissage spatial ni la mémoire spatiale***
- ✓ ***diminue la fléxibilité comportementale malgré l'augmentation de la plasticité cellulaire et de la neurogenèse***


Consommation chronique en libre choix chez la souris C57BL/6J
modifications épigénétiques
Stimulation du BDNF
Affecte les performances cognitives hippocampes dépendantes
Augmente la neurogenèse

Mécanismes neurobiologiques de l'alcoolo-dépendance

Eleni Païzanis
Corinne Poilbout
Mathilde Règue
Marion Levy
Marina Schverer
Alexandre Lecomte

Emilien Stragier
Vincent Martin
Renaud Massart
Raymond Mongeau
Sabah Kelaï
Jenny Molet

FRA Fondation pour la recherche en alcoologie
sous l'égide de la Fondation de France, reconnue d'utilité publique

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Premier ministre
Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

Inserm

Agence Nationale de la Recherche
ANR