

■ L'environnement contrecarre la prédisposition génétique à consommer de l'alcool...

> Deehan GA *et al.*

Differential Rearing Conditions and Alcohol-Preferring Rats: Consumption of and Operant Responding for Ethanol.

Behav Neurosci, Vol. 125, No. 2, 184-193, 2011



La vulnérabilité à l'addiction à l'alcool dépend de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Différentes lignées de rats ont été créées dans lesquelles les rats ont été sélectionnés pour leur appétence pour l'alcool, démontrant ainsi l'existence d'une prédisposition génétique à consommer des boissons alcoolisées. Modifier l'environnement pour prévenir ou soigner la dépendance aux drogues est une idée qui semble de plus en plus pertinente au regard des études qui se succèdent sur le sujet.

Les auteurs de la présente étude ont analysé la consommation d'alcool dans différents paradigmes chez des rats alcoolopréférants (P) et non-alcoolopréférants (NP) qui ont été élevés dans plusieurs environnements : environnement enrichi (EE, grandes cages en métal 60x120x45 cm, 12 rats par cage avec 14 objets en plastique, manipulation quotidienne des animaux et remplacement de la moitié des objets par des objets nouveaux), environnement enrichi socialement (ES, 2 animaux par cage manipulés une fois par semaine lors du change de la litière, dans une cage beaucoup plus petite avec un couvercle en grillage), environnement appauvri (un rat par cage (17x24x20 cm) avec une cage dont les parois sont en métal et un sol en grillage). L'exposition à ces milieux a duré 60 jours et a commencé dès l'âge de 21 jours c'est-à-dire lors du sevrage de la mère et quelques jours seulement avant le début de l'adolescence. Cette exposition a donc duré pendant toute la période de l'adolescence.

Les résultats montrent que lorsque l'accès à l'alcool ou à une solution de saccharose ou au mélange est limité (15 min par jour), les rats P boivent plus que les rats NP, quelle que soit la solution sauf pour la solution la plus fortement concentrée en saccharose (10%) et les solutions aux plus faibles concentrations d'alcool (0-2%). Lorsque les rats ont accès aux solutions pendant 24 h, les rats P élevés dans un environnement enrichi ont significativement moins bu et moins préféré l'alcool que les rats P élevés dans un environnement appauvri. Les résultats les plus saillants sont observés dans le paradigme d'auto-administration opérante d'alcool dans lequel la motivation des animaux à consommer de l'alcool 10% est mesurée, car les animaux doivent appuyer sur un levier pour obtenir de l'alcool et sur un autre levier pour obtenir de l'eau. Le nombre d'appui nécessaire pour obtenir l'alcool a été augmenté progressivement à 5 (0.1 ml d'alcool 10% après 5 appuis sur le levier) pendant des sessions quotidiennes de 30 min. Des sessions dites de ratio progressif ont également été réalisées au cours desquelles le nombre d'appui sur le levier nécessaire pour obtenir l'alcool augmente de manière exponentielle. Si au départ le nombre d'appui sur le levier délivrant de l'alcool est faible dans tous les groupes, seul celui des rats P élevés dans un milieu appauvri augmente rapidement et fortement (60-80 appuis ; 70 dès la 36^{ème} session) alors que cette augmentation est totalement prévenue lorsque ces mêmes rats sont élevés dans un milieu enrichi. Le nombre d'appui sur le levier délivrant de l'eau reste très faible. De manière intéressante le niveau de réponse est intermédiaire chez les rats P élevés en milieu enrichi socialement (60 appuis ; 50 dès la 52^{ème} session). Chez les rats NP, le nombre d'appui sur les 2 leviers reste très faible que ce soit pour l'alcool ou pour l'eau et quel que soit l'environnement d'élevage. Les mêmes résultats ont été obtenus avec le ratio progressif.

En général, les résultats montrent que l'environnement enrichi bloque complètement la motivation des rats prédisposés génétiquement à boire de l'alcool et ne montrent pas que l'environnement appauvri augmente leur consommation d'alcool. La consommation des rats NP reste quant à elle très faible quelle que soient les conditions environnementales.

Ces résultats sont en accord avec toutes les autres études qui se sont intéressées aux autres drogues comme la cocaïne et l'héroïne. Les mécanismes neurochimiques qui sous-tendent cet effet protecteur de l'environnement commencent à être appréhendés.

Concernant les rats P, on sait déjà qu'ils présentent un état hypodopaminergique dans le système cérébral de la récompense. Les études sur le milieu enrichi ont mis en évidence qu'il induisait une diminution du nombre de transporteur de la dopamine dans le cortex préfrontal médian, augmentant ainsi la disponibilité de dopamine dans la synapse. Ce mécanisme pourrait donc s'opposer, compenser, l'état hypodopaminergique des rats P au moins dans le cortex préfrontal médian, voire les autres structures qu'il contrôle. D'autres systèmes de neurotransmission pourraient aussi être impliqués comme les systèmes gabaérgique, opioïdérique et sérotoninergique.

Une revue de littérature préclinique indique que la stimulation par l'environnement enrichi semble avoir les effets opposés à ceux du stress tant au niveau comportemental (anxiété, dépression, déficits cognitifs) que moléculaire (activité de l'axe du stress, neurotrophines, neurogenèse hippocampique, BDNF, CREB).

La recherche clinique a aussi mis en évidence le rôle substantiel de l'environnement dans l'étiologie de l'addiction à l'alcool. Et le poids de la génétique relativement à l'environnement (ou épigénétique) est à peu près identique avec un rapport de 50:50.

Les conditions environnementales semblent donc contrecarrer la prédisposition génétique et tout n'est donc pas déterminé exclusivement par nos gènes mais l'environnement et les expériences de la vie viennent pondérer ce lourd fardeau génétique. Il faut cependant noter que les conditions environnementales utilisées dans la présente étude sont des extrêmes et ne sauraient rendre compte des variations quasi infinies de nos conditions environnementales. De plus il semble que l'effet protecteur de l'enrichissement du milieu soit perdu si les animaux sont replacés dans un environnement appauvri.

Prof Mickael Naassila
mickael.naassila@u-picardie.fr

Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP), INSERM ERI24, Amiens