

« Alcoolisation *in utero* : étude des mécanismes de sensibilisation à l'alcool. Aspects moléculaires, cellulaires et comportementaux »

Myriam Kervern, Estelle Barbier, Vincent Warnault, Christophe Dubois, Hakim Houchi, Olivier Pierrefiche, Stéphanie Alaux-Cantin, Catherine Vilpoux, Mickaël Naassila

Equipe INSERM ERI24, Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP), Université de Picardie Jules Verne, Faculté de Pharmacie, 1 rue des Louvels, Amiens. mickael.naassila@u-picardie.fr

La consommation d'alcool pendant la grossesse est la première cause de retard mental non génétique et peut induire à long terme des déficits développementaux et cognitifs. La fréquence du syndrome d'alcoolisation fœtale et de ses formes partielles est élevée et peut atteindre 1% des naissances. Les études cliniques suggèrent que l'exposition foetale à l'alcool augmenterait le risque ultérieur de développer une addiction à l'alcool et constituerait ainsi un des meilleurs facteurs prédictifs de cette addiction.

Dans le présent travail nous avons analysé dans deux souches de rats (Sprague-Dawley et Long Evans) les effets à long terme d'une exposition pré- et post-natale à l'alcool sur la vulnérabilité à l'alcool et aux autres drogues. La sensibilité des animaux à l'alcool (hypnotiques, anxiolytiques) et la réactivité de l'axe du stress ont été analysées. Nous avons recherché si cette exposition précoce à l'alcool était capable d'induire à long terme des modifications d'expression de gènes et de protéines impliqués notamment dans la transmission synaptique, les voies de signalisation intracellulaire et la croissance neuronale. Nous avons aussi analysé les effets à long terme de cette exposition précoce à l'alcool sur l'activité de réseaux de neurones et les phénomènes de plasticité synaptique dans le réseau rythmique de neurones respiratoires et dans les neurones hippocampiques. Enfin nous avons utilisé ce modèle d'exposition précoce et chronique à l'alcool pour étudier le(s) mécanisme(s) d'action de l'acamprosate, un des deux traitements actuellement préconisé dans l'addiction à l'alcool.

Nos résultats ont montré que l'exposition précoce à l'alcool modifie à long terme la propension des animaux à consommer de l'alcool et leur sensibilité à ses effets récompensants (Barbier et al, 2008; 2009). Elle est associée à une plus forte sensibilité aux effets anxiolytiques de l'alcool et une plus grande résistance à ses effets hypnotiques. Les animaux sont aussi plus sensibles aux effets des psychostimulants (amphétamine et cocaïne). L'alcoolisation précoce entraîne une plus forte réponse de l'axe du stress suite à une ré-

exposition à l'alcool. L'alcoolisation précoce s'accompagne de modifications importantes de l'expression de certains gènes connus pour jouer un rôle dans l'addiction dans des régions cérébrales elles aussi impliquées dans l'addiction. Cette alcoolisation *in utero* a également des répercussions importantes sur certaines fonctions physiologiques, notamment la respiration. En effet, l'alcoolisation *in utero* renforce les inhibitions glycinergiques au sein du réseau de neurones respiratoires, ce qui ralentit le rythme respiratoire et abolit la réponse au manque d'oxygène (Dubois et al, 2006; 2008). D'autre part, cette alcoolisation précoce a des répercussions importantes sur les propriétés de plasticité synaptique du réseau de neurones respiratoires qui protègent des effets délétères des hypoxies répétées. Ces propriétés facilitatrices de plasticité synaptique étant même transformées en dépression à long terme (DLT) dès la naissance (Kervern et al, 2009). De manière intéressante les animaux adolescents qui ont été exposés à l'alcool pendant leur vie intra-utérine présentent également des atteintes des mécanismes de plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe. En effet, l'induction du phénomène de DLT est facilitée comparativement aux animaux témoins. Nos résultats sont les premiers à avoir analysé ce phénomène de DLT hippocampique chez les rats exposés *in utero* à l'alcool et les premières analyses pharmacologiques indiquent que cette facilitation impliquerait les récepteurs du glutamate de type NMDA alors que la maintenance du phénomène serait sous-tendue par les récepteurs GABAergiques (de type A et B).

Au total l'ensemble de ces résultats montre que l'exposition pré- et post-natale à l'alcool modifie à très long terme la propension à consommer de l'alcool et la sensibilité aux drogues. Ces modifications comportementales sont associées à des altérations neurochimiques et fonctionnelles importantes, notamment en termes de plasticité synaptique.

Publications issues de ce travail :

1. Barbier E, Houchi H, Warnault V, Pierrefiche O, Daoust M, Naassila M. Effects of prenatal and postnatal maternal ethanol on offspring response to alcohol and psychostimulants in long evans rats. *Neuroscience*. 2009;161(2):427-40.
2. Kervern M, Dubois C, Naassila M, Daoust M, Pierrefiche O. Perinatal alcohol exposure in rat induces long-term depression of respiration after episodic hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):608-14.
3. Barbier E, Pierrefiche O, Vaudry D, Vaudry H, Daoust M, Naassila M. Long-term alterations in vulnerability to addiction to drugs of abuse and in brain gene expression after early life ethanol exposure. *Neuropharmacology*. 2008;55(7):1199-211.
4. Dubois C, Houchi H, Naassila M, Daoust M, Pierrefiche O. Blunted response to low oxygen of rat respiratory network after perinatal ethanol exposure: involvement of inhibitory control. *J Physiol*. 2008;586(5):1413-27.
5. Dubois C, Naassila M, Daoust M, Pierrefiche O. Early chronic ethanol exposure in rats disturbs respiratory network activity and increases sensitivity to ethanol. *J Physiol*. 2006;576(Pt 1):297-307.

Rôle du tempérament, de l'environnement social, des antécédents familiaux, des troubles anxio-dépressifs et des facteurs génétiques dans la tolérance initiale aux substances addictives chez l'adolescent (ADODICT)

Nicolas Ramoz¹, Yann Le Strat¹, Bruno Falissard², Christine Hassler², Claudette Boni¹, Lucia Romo³, Marie Choquet², Philip Gorwood^{1,4}

¹INSERM U894-Equipe1 (exU675), Centre de Psychiatrie et de Neurosciences, Université Paris Descartes Paris V, Paris, France

²INSERM U669, Paris, France

³Laboratoire Evaclipsy, Université Paris-Ouest-Nanterre-La Défense, Nanterre, France

⁴Centre des Maladies Mentales et de l'Encéphale (CMME), hôpital Sainte-Anne, Paris, France

Introduction : Les facteurs de risque qui prédisent le début de la dépendance à une substance (à l'alcool, au tabac, au cannabis, ou à la cocaïne), ou sans substance (troubles du comportement alimentaire) ont été peu ou rarement étudiés dans la population générale, même en considérant les traits de co-morbidités psychiatriques et psychologiques.

Objectif : Le but de notre étude est de démontrer l'impact potentiel des effets ressentis à la première consommation d'une substance, des consommations de substances des parents, de l'environnement parental et social, de la pertinence du niveau de réponse à la consommation et des facteurs génétiques potentiellement impliqués.

Protocole : Un total de 3056 jeunes adultes, 1834 hommes et 1222 femmes, étudiants âgés entre 18 et 22 ans de la région Champagne-Ardenne, ont été recrutés (Cohorte SAGE). Leur expérience, l'abus de substances et plusieurs facteurs de risque ont été évalués. Une attention spécifique a été portée sur le niveau initial de réponse à l'alcool mais aussi du cannabis. Nous disposons également de l'historique de la consommation familiale, d'abus et de dépendance pour l'alcool, le tabac et les drogues. Un prélèvement buccal nous a permis d'extraire l'ADN de ces personnes. Trente cinq polymorphismes nucléotidiques de séquence (SNP) de 20 gènes candidats ont été génotypés pour rechercher des associations avec les premières consommations et également avec le caractère abuseur ou dépendant à une ou plusieurs substances.

Résultats : Plusieurs analyses cliniques et génétiques sont en cours sur notre cohorte SAGE. Ainsi, 1472 participants sur 3056, soit 48,2%, ont reconnu avoir consommé du cannabis. Nous montrons que le nombre d'effets positifs ressentis lors de la première consommation de cannabis (de 1 à 5) est un facteur de risque majeur dans le développement de la dépendance

au cannabis. Le risque de dépendance au cannabis augmente avec le nombre d'effets agréables ressentis. Et lorsque 5 effets positifs ressentis ont été rapportés, ce risque est de 28,7 avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%) de 14,6 à 56,5. Notre étude transversale confirme une étude longitudinale néo-zélandaise qui depuis plus de 25 ans suit 1265 individus, et pour laquelle le risque de dépendance au cannabis chez les sujets rapportant 5 effets agréables ressentis est de 8 (IC95%=2,5-25,3). Un autre exemple de nos travaux dans notre cohorte est l'analyse génétique des facteurs de risque à la consommation de tabac, parmi 402 fumeurs réguliers versus 2334 contrôles, nous confirmons l'association avec quatre SNP couvrant les gènes *CHRNA3*, *CHRNA5* et *CHRNA4* codant les sous-unités des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Enfin, un autre résultat qui sera présenté est l'association ($p=0,008$) du SNP rs3798577 du gène *ESR1*, codant le récepteur α de l'œstrogène associé à l'anorexie mentale, et des troubles du comportement alimentaire chez 126 personnes parmi 693 femmes de notre cohorte.

Conclusion : Les analyses de cette étude sont prometteuses par la richesse des données recueillies et la taille de l'effectif de notre cohorte SAGE. Ce travail sera renforcé par une étude prospective auprès des personnes qui nous ont laissé leurs coordonnées pour participer de nouveau à une étude ayant le même design de protocole dans le but de réaliser un suivi longitudinal de cette cohorte de la population générale.

L'environnement stimulant/enrichi protège et traite la dépendance aux drogues d'abus

Mohamed JABER

CNRS UMR 6187, Université de Poitiers, Pôle Biologie Santé, 86022 Poitiers

L'addiction résulte de l'interaction entre la drogue et un phénotype vulnérable. Des données pré-cliniques et cliniques indiquent que des conditions environnementales négatives favorisent la vulnérabilité aux drogues alors que des conditions environnementales positives sont des éléments protecteurs. La séparation des composantes pharmacologiques, génétiques et environnementales de l'addiction chez l'homme est difficile. Des modèles animaux de l'addiction ont été développés et les techniques comportementales, cellulaires et moléculaires employées ont atteint une grande sophistication. Notre recherche vise à une meilleure compréhension de l'influence de l'environnement sur la vulnérabilité aux drogues. Cette connaissance est essentielle afin d'élaborer des stratégies efficaces pour la prévention et le traitement des désordres liés à la prise de drogues. L'environnement enrichi se définit comme la combinaison de stimulations environnementales et sociales complexes. Des souris élevées pendant leur adolescence dans cet environnement sont moins sensibles aux effets psychomoteurs et renforçant de la cocaïne et de l'héroïne. Les conséquences cellulaires et moléculaires de l'injection de drogues chez ces souris sont moindres par rapport aux souris élevées dans des conditions standards. De plus, des rats élevés en environnement standard et qui ont acquis le comportement d'auto-administration de drogues montrent moins d'intérêt pour la drogue et pour les contextes associés après exposition à un environnement enrichi. Ces résultats montrent que l'environnement enrichi est non seulement protecteur contre les effets des drogues mais qu'il est capable aussi d'éliminer les conséquences comportementales et neurochimiques de la dépendance aux drogues d'abus. De ce fait, il possède aussi un rôle curatif.

Mots clés : drogues, addiction, modèles animaux, environnement.

Imagerie fonctionnelle des récepteurs aux opiacés: trafic des récepteurs *in vivo* et tolérance.

Brigitte Kieffer et Dominique Massotte.

U964 - Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC)

Les récepteurs couplés aux protéines G sont des récepteurs membranaires de surface et répondent à de nombreux stimuli en activant des voies de signalisation intracellulaires. Ce processus est hautement régulé par la phosphorylation, l'internalisation et la redistribution du récepteur après activation, processus qui détermine la fonctionnalité du récepteur et a été très peu étudié *in vivo* faute d'outils appropriés. Notre laboratoire développe une stratégie permettant de visualiser des récepteurs aux opiacés fonctionnels *in vivo*. Nous nous focalisons sur les récepteurs mu et delta, tous deux activés par les enképhalines –ou autres peptides opioïdes- *in vivo*, mais présentant des profils anatomiques, pharmacologiques et fonctionnels distincts. Le récepteur mu constitue la cible principale des opiacés connus, utilisés en clinique pour le traitement de la douleur et/ou abusés (morphine, héroïne, buprénorphine). Le récepteur delta est actuellement considéré comme une cible émergente pour le traitement des douleurs chroniques et des troubles anxieux et dépressifs. Nous avons construit une souris knock-in exprimant un récepteur delta fluorescent (eGFP) à la place du récepteur natif (Scherrer PNAS 2006). C'est le premier exemple de récepteur directement visualisable *in vivo*, dans le domaine des récepteurs couplés aux protéines G. Ce modèle animal nous permet de revisiter l'anatomie du récepteur, et nous a amenés à réviser le rôle de ce récepteur dans le contrôle de la douleur (Scherrer Cell 2009). Il nous a aussi permis de visualiser l'internalisation en temps réel du récepteur dans un neurone vivant (Scherrer 2006) et de montrer que cette internalisation est responsable de désensibilisation comportementale –ou tolérance aigue- après administration d'un agoniste (Pradhan PLoS ONE 2009). Nos résultats récents montrent que la capacité d'un agoniste à internaliser le récepteur *in vivo* détermine la forme de tolérance (tolérance cellulaire ou tolérance systémique) qui s'établit après un traitement chronique (manuscrit soumis). Nous avons développé une stratégie similaire pour le récepteur mu, afin de caractériser la distribution, le trafic et l'adaptation de ce récepteur *in vivo*. L'un des objectifs est de déterminer si le trafic du récepteur mu est responsable de la tolérance et dépendance aux opiacés utilisés en clinique. Nous avons construit une souris knock-in exprimant un récepteur mu fluorescent rouge (mcherry), et leur caractérisation est en cours. Nos premiers résultats montrent que le récepteur mu est exprimé et fonctionnel. La mise en point de l'imagerie du récepteur est en cours, ainsi que les croisements afin d'obtenir une lignée double mutante exprimant les récepteurs delta-eGFP et mu-mcherry pour l'étude des interactions entre les deux récepteurs.

Neuropsychologie, neuroanatomie fonctionnelle et prise en charge des patients alcooliques chroniques avec ou sans syndrome de Korsakoff

H. Beaunieux¹ ; A.P. Le Berre¹; G. Rauchs¹; R. Lajoie¹; F. Mézenge¹; C. Cauvin¹; F. Vabret¹; A.L. Pitel¹; P. Allain²; B. Desgranges¹; F. Eustache¹.

¹ Inserm-EPHE, Université de Caen/Basse-Normandie, Unité U923, GIP Cyceron, CHU Côte de Nacre,

14033 Caen Cedex, France

² UPRES EA 2646, Angers, France

Le programme de recherche KORSAKOL, initié en 2007, fait suite à un premier projet financé dans le cadre de l'ATC Alcool 2003 et concernant l'impact des déficits cognitifs des patients alcoolo-dépendants sans complication neurologique (AL) ou présentant un syndrome de Korsakoff (SK) sur leur capacités d'apprentissage de nouvelles connaissances complexes. Ce premier projet a notamment permis de montrer que les déficits exécutifs et épisodiques ont un impact sur les capacités d'apprentissage des patients alcoolo-dépendants (Pitel et al., 2007b) et des patients atteints d'un syndrome de Korsakoff (Pitel et al., 2009a). Nous avons également montré que l'apprentissage sans erreur, technique issue de la rééducation, n'avait qu'un effet relatif sur les difficulté d'apprentissage des patients alcoolo-dépendants (Pitel et al., 2010). La persistance de capacités résiduelles de mémoire épisodique, associées aux troubles exécutifs, pourrait engendrer des déficits de métamémoire (ensemble de connaissances que le sujet a de son propre fonctionnement mnésique) et de prise de décision, tout à fait dommageables dans l'utilisation d'une technique d'apprentissage sans erreur. Ce premier programme de recherche a laissé néanmoins beaucoup de questions fondamentales en suspens. En effet, il ressort que (1), concernant la mémoire épisodique et la mémoire de travail, les SK se différencient des AL bien moins nettement que les descriptions classiques de cette amnésie ne le laissent entendre. L'hypothèse d'un continuum de déficits neuropsychologique entre AL et SK nécessite d'être examinée d'un point de vue cérébral; (2) l'efficacité relative de l'apprentissage sans erreur chez les AL pourrait être liée à un déficit de métacognition et de prise de décision ; (3) les relations entre récupération cognitive et cérébrale grâce à l'abstinence restent également à préciser.

KORSAKOL a pour objectif de mettre à l'épreuve ces hypothèses en combinant des études en neuropsychologie et en imagerie cérébrale. Ce programme relève de quatre disciplines différentes (alcoologie, neuropsychologie, neurologie, imagerie cérébrale) et fédère 5 équipes de recherche en neurosciences (U923 Caen, U614 Rouen, EA 2646 Angers, FRE CNRS 2726 Amiens et EA 2691 Lille). Nous avons réalisé une évaluation clinique, thymique, neuropsychologique (fonctions exécutives, mémoire de travail, mémoire

épisode, mémoire, prise de décision et apprentissage de nouvelles connaissances complexes) associées à des examens d'imagerie cérébrale morphologique (IRM 3D) auprès d'un groupe de sujets sains, d'un groupe de patients AL et un groupe de patients SK (T1). Un suivi à 6 mois des patients AL et SK associant évaluation neuropsychologique et IRM a également été réalisé (T2). Les inclusions en T1 sont closes depuis Octobre 2009 pour les patients AL et celles en T2 le seront en avril 2010. Les premiers traitements réalisés sur les données recueillies auprès des patients AL en T1 confirment tout d'abord l'existence d'une atrophie de la substance grise touchant de façon très significative les régions frontales chez les patients AL. D'un point de vue thymique nous confirmons en accord avec la littérature l'existence de symptômes anxieux et dépressifs chez les patients AL. De façon plus originale nous montrons pour la première fois chez les patients AL un lien entre troubles anxieux et atrophie des régions frontales ventro médianes et orbitofrontales en accord avec leur rôle démontré dans la régulation des émotions (Kim & Whalen, 2009). D'un point de vue neuropsychologique nous confirmons l'existence de troubles exécutifs et épisodiques. De façon plus originale, les corrélations cognitivo-morphologiques mettent notamment en évidence un lien entre trouble de la récupération en mémoire épisodique et atrophie du cortex préfrontal dorso-médian chez les patients AL. Ces données renforcent l'hypothèse d'un rôle majeur des régions frontales dorso-médianes dans les processus de récupération explicite d'informations en mémoire épisodique (Manenti et al 2010). Par ailleurs, nos analyses montrent pour la première fois l'existence un déficit de mémoire épisodique chez les patients AL en accord avec notre hypothèse (Le Berre et al., 2008 ; Le Berre et al., en révision mineure). Les patients AL sont moins concordants et moins précis à prédire ou à évaluer leurs performances futures en mémoire dans le sens d'une surestimation de leurs facultés de mémoire, par ailleurs déficitaire. De plus, nous mettons en évidence des liens entre déficits de mémoire et l'atteinte des régions frontales ventromédianes (Le Berre et al., 2009, Beaunieux et al., soumis). L'analyse des données recueillies avec la tâche de prise de décision (Gambling) confirme les recherches antérieures dans le sens où les patients prennent davantage de risques que les sujets sains et notamment en fin de tâche (Noël et al., 2007). De façon originale, nous montrons que la prise de risque inadaptée des patients AL est liée à l'atrophie de l'amygdale ayant pour conséquence de perturber les interactions critiques avec le cortex préfrontal dans la situation de prise de décision (Le Berre et al, soumis, H. Beaunieux et al., soumis). De façon générale, ces premières données soulignent la contribution majeure des atteintes du réseau fronto-amygdalien dans les troubles thymiques et neuropsychologiques des patients alcoolodépendants. Au de là de leur intérêt clinique, ces données questionnent le modèle frontal développé par Stuss (2008). D'autres traitements sont actuellement en cours afin de mettre

également en lien les difficultés d'apprentissage de connaissances complexes et l'atteinte structurale observée chez les patients AL. Enfin, dans une étude récente au moyen d'une méthodologie originale d'analyse des données IRM nous avons montré que seul le gyrus cingulaire moyen est la seule région affectée systématiquement chez 9 patients SK, suggérant que cette région jouerait un rôle clé dans la physiopathologie du SK. (Pitel et al., 2010). Cependant, en l'absence de groupe contrôle de patients AL, nous ne sommes pas en capacité d'affirmer que ces atteintes sont spécifiques des SK. Les données IRM recueillies auprès des patients AL dans le cadre du projet KORSAKOL devraient permettre de répondre à cette question. Une analyse VBM (voxel-based morphometry) des données IRM est actuellement en cours au moyen de la même méthodologie que celle utilisée par Pitel et al (2010).

Déficits neuropsychologiques et altérations neuro-anatomiques chez des sujets alcoolo-dépendants, sevrés, sans altération clinique

**M. Reynaud, S. Chanraud, C. Martelli, F. Delain, N. Kostogianni,
H.J. Aubin, J.L. Martinot**

Objectifs :

Nous avons choisi d'étudier les performances neuropsychologiques et les modifications cérébrales morphométriques et fonctionnelles entraînées par l'alcoolo-dépendance et leurs liens avec les caractéristiques d'alcoolisation dans une population de 30 hommes alcoolo-dépendants sevrés, à leur première cure de sevrage, sans complication neurologique somatique et/ou psychiatrique et sans altération de leur vie socio-professionnelle.

Cette population de 30 hommes a été comparée à 30 sujets contrôles consommant moins de 2 verres d'alcool par semaine.

Méthode :

L'exploration neuropsychologique a évalué les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire, et le langage. L'IRM a analysé les modifications macro et micro structurelles.

Résultats :

Sur le plan neuropsychologique :

Les patients alcoolo-dépendants sevrés, bien que n'ayant pas d'altérations fonctionnelles ou sociales, ont une altération à pratiquement toutes les épreuves, en particulier :

- pour les fonctions exécutives au WCST et une atteinte de la flexibilité (WAIS alternance et TMT-B)
- une atteinte de la mémoire de travail et de la mémoire globale
- une perturbation importante à la copie du ROCF

L'ensemble de ce travail a permis de mettre en évidence l'importance des altérations neuro psychologiques précoces chez des sujets sans traduction clinique apparente. (1)

Sur le plan de l'imagerie :

Nous avons choisi d'explorer de manière globale l'ensemble des modifications cérébrales, puis plus spécifiquement l'intégrité micro structurelle d'un circuit anatomique.

L'analyse du cerveau entier en VBM a montré des altérations morphométriques portant sur la substance frontale sous corticale et cérébelleuse et sur la substance blanche du cingulum et du tronc cérébral. Ces altérations sont corrélées aux dysfonctions exécutives. Elles sont également corrélées avec l'âge du premier contact avec l'alcool. (2)

L'analyse de la connectivité a également mis en évidence le rôle d'un circuit cortico-cérébelleux en lien avec la flexibilité mentale à l'aide d'un tracking de fibres entre le mésencéphale et le pont. (3)

Enfin, l'analyse par le tenseur de diffusion (DTI) permet de mettre en évidence des altérations micro structurelles dans l'ensemble des régions hippocampiques et pré frontales. Ces altérations sont reliées avec la performance mnésique. (4)

La corrélation entre ces altérations neuro-psychologiques et les altérations de la substance grise et de la substance blanche montrent que les régions les plus affectées et les plus sensibles à l'alcoolisation précoce constituent un circuit anatomique spécifique, sous tendant les fonctions cérébrales de haut niveau.

Enfin, ce travail a permis de montrer que les sujets alcoolo-dépendants sans complication étaient capables d'établir des systèmes de compensation et étaient ainsi à même de pallier les déficits cognitifs présents au quotidien. (5)

Publications :

(1) Martelli C, Chanraud S, Delain F, Kostogianni N, Letierce A, Aubin HJ, Blecha L, Martinot JL, Reynaud M. Neuropsychological impairment in uncomplicated abstinent alcoholic subjects with continued social integration. *Addiction* 2010 soumis.

(2) Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin HJ, et al. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:429-38.

(3) Chanraud S, Reynaud M, Wessa M, Penttilä J, Kostogianni N, Cachia A, et al. Diffusion tensor tractography in mesencephalic bundles: relation to mental flexibility in detoxified alcohol-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:1223-32.

(4) Chanraud S, Leroy C, Martelli C, Kostogianni N, Delain F, Aubin HJ, *et al.* Reynaud M, Episodic memory in detoxified alcoholics: contribution of grey matter microstructure alteration. *PLoS One* 2009;4:e6786.

(5) Chanraud-Guillermo S, Andoh J, Martelli C, Artiges E, Pallier C, Aubin HJ, et al. Imaging of language-related brain regions in detoxified alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:977-84.

La stimulation à haute fréquence du noyau subthalamique comme traitement des addictions? Etudes chez le rat et le patient parkinsonien

Christelle Baunez

Lab. Neurobiology of Cognition, UMR 6155 CNRS, Marseille, France

La stimulation à haute fréquence (SHF) du noyau subthalamique (NST) est utilisée actuellement comme traitement de la Maladie de Parkinson (MP). Cette technique est supposée induire globalement une inactivation du NST qui est hyperactif dans la MP. Bien que le rôle du NST dans la motivation ait été récemment mis en évidence chez le rat à partir d'expériences utilisant des lésions du NST, on sait peu de chose quant aux effets de la SHF du NST sur l'état motivationnel des patients parkinsoniens stimulés. Il a toutefois été rapporté que la SHF du NST peut induire des effets variables tels qu'un arrêt de la dépendance à la L-DOPA (aussi appelée Syndrome de Dérégulation Dopaminergique ou SDD) (Witjas et al., 2005) ou une augmentation de la motivation à rechercher de la nourriture sucrée. D'autre part, nous avons montré que la lésion du NST chez le rat diminue la motivation pour la cocaïne, tout en augmentant la motivation pour la nourriture (Baunez et al., 2005), suggérant ainsi que le NST pourrait constituer un "centre de tri" au niveau duquel la motivation pour différents types de récompenses pourraient être dissociée. Cette dernière observation est particulièrement intéressante dans le contexte de recherche d'un traitement pour la dépendance à la cocaïne puisque l'un des enjeux majeurs est de réduire la motivation pour la drogue, sans réduire toutes les autres formes de motivation. Ainsi, en cette période où la stimulation intracérébrale profonde commence à être appliquée non plus seulement dans le cadre de maladies neurologiques, mais aussi psychiatriques telles que les troubles obsessionnels compulsifs ou la dépression, le NST pourrait représenter une cible chirurgicale intéressante pour agir sélectivement sur la motivation pour la cocaïne. Il restait à déterminer si la SHF du NST pourrait représenter l'outil chirurgical pour ce traitement, en vérifiant si nous résultats chez le rat observés après lésion pouvaient être répliqués en appliquant la SHF du NST. Dans un protocole comportemental de Ratio Progressif dans lequel on demande à l'animal de fournir un effort croissant pour obtenir la récompense, nous avons pu montrer que la SHF du NST diminue la motivation des animaux à fournir un effort pour obtenir la cocaïne, alors qu'elle augmente la motivation des animaux lorsque la récompense est de la nourriture sucrée. De même, dans un protocole de préférence de place conditionnée, dans lequel l'animal a associé une récompense à un environnement donné, la SHF du NST diminue la préférence pour l'environnement associé à la cocaïne (10mg/kg). Au contraire, lorsque l'association est réalisée avec de la nourriture, la SHF

du NST augmente la préférence pour l'environnement associé à la nourriture (Rouaud, Lardeux et al., 2010). Ces résultats obtenus chez l'animal confirment donc le rôle particulier du NST dans les processus motivationnels et l'intérêt de cette structure et de la technique de SHF comme piste chirurgicale pour le traitement de la dépendance à la cocaïne. L'étude clinique que nous avons conduite en parallèle visait à étudier l'effet de la SHF du NST chez les patients parkinsoniens souffrant de SDD et plus généralement de troubles du contrôle de l'impulsivité. Nous avons montré d'une part que l'incidence du SDD est beaucoup plus élevée que celle rapportée dans la littérature à ce jour. D'autre part, nous avons confirmé l'efficacité thérapeutique de la SHF du NST pour traiter le problème de dépendance à la L-DOPA chez les patients parkinsoniens souffrant de SDD.

Références:

Baunez C, Dias C, Cador M, Amalric M (2005) The subthalamic nucleus exerts an opposite control on cocaine and natural rewards. *Nature Neuroscience* 8(4):484-9

Rouaud T*, Lardeux S*, Panayotis N, Palleressompoulle D, Cador M, Baunez C (2010) Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 107:1196-1200

Witjas T, Baunez C, Henry J M, Delfini M, Regis J, Ali Cherif A, Peragut J C, Azulay J P (2005) Addiction in Parkinson's Disease: Impact of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation. *Mov. Disord.* 20(8): 1052-1055

Evaluation de la faisabilité et de l'efficacité d'une prise en charge systématique tabacologique et alcoolologique chez les malades traités pour un cancer primitif des voies aéro-digestives supérieures

Pascal Perney

Service Alcoolologie et Addictologie – CHU Caremeau Nîmes.

Après le traitement d'un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS), la poursuite (ou la récurrence) d'une consommation de tabac et/ou d'alcool est responsable d'une augmentation du risque de récurrence locale et de l'apparition d'un deuxième cancer primitif. Bien qu'une abstinence tabagique et alcoolique soit donc justifiée, les modalités de prise en charge ne sont actuellement pas définies, et sont donc rarement proposées aux malades.

L'hypothèse de travail est qu'une prise en charge systématique doit être proposée aux malades opérés d'un cancer des VADS immédiatement après la fin du traitement carcinologique, à un moment où les consommations d'alcool et de tabac sont très modérées, voire nulles (hospitalisations itératives, «gêne physique» à la consommation).

Notre objectif était donc d'évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une prise en charge systématique et précoce tabacologique et alcoolologique sur les taux d'abstinence à 6 et 12 mois chez des malades après le traitement d'un cancer des VADS.

Méthodes. Inclusion des malades à la fin du traitement carcinologique (M0). Un questionnaire évaluant en particulier les consommations de tabac et d'alcool, la dépendance à ces produits, l'existence d'une dépression et d'une anxiété, est effectuée à M0, M6 et M12. Une proposition d'interventions systématiques, mixtes (alcool + tabac), de type entretien motivationnel, avec si nécessaire une aide pharmacologique (acamprosate, substitution nicotinique, varénicline) est proposée en cas de consommation d'un produit psycho-actif. L'intervention addictologique est mensuelle jusqu'à M6, puis bimensuelle jusqu'à M12.

Il était prévu d'inclure 100 malades sur 1 an à partir des services suivants : CRLC Val d'Aurelle à Montpellier, services d'ORL de Béziers, Montpellier, Nîmes.

Résultats

Début de l'étude en mai 2008. 80 hommes et 12 femmes ont été inclus sur 1 an. Les pourcentages de consommations d'alcool et de tabac avant le traitement ORL étaient de 86 et 94 % respectivement. Après le traitement, ces pourcentages étaient de 38 % et de 42 %. Vingt-huit pour cent des malades acceptaient un suivi dans un service d'Addictologie, lors de

la consultation de M0. Ces malades parlent aisément du tabac, mais plus difficilement de l'alcool. De même, le désir d'abstinence est plus important pour le tabac que pour l'alcool. Les résultats des suivis à 6 mois et à 12 mois seront bientôt disponibles.

Enfin, bien que ce facteur n'ait pas été quantifié dans le cadre de ce protocole, il faut noter que les malades ainsi que les équipes soignantes ont trouvé pertinent qu'un suivi addictologique soit systématiquement proposé.

Stratégie d'adaptation et motivation dans le contrôle de la dépendance chez les patients alcoolo-dépendants

Boulze, I.*, Launay, M.* et Nalpas, B.**

*Université Montpellier 3, ** INSERM, U1016

La prise en charge des patients alcoolo-dépendants aboutit, un an après sevrage, à une abstinence stable dans environ 30% des cas, à une rechute ou un abandon des soins dans les 70% de cas restant. Il paraît donc essentiel d'identifier les causes possibles d'origine médicale, sociale ou psychologique susceptibles d'expliquer ce taux d'échec important. Parmi les divers facteurs invoqués en faveur du maintien ou de l'interruption de l'abstinence la motivation et les stratégies d'adaptation paraissent jouer un rôle de premier plan. Le succès ou l'échec du sevrage dépendraient en effet de la capacité du patient à contrôler sa dépendance et de sa capacité à gérer les stress engendrés par l'arrêt de la consommation d'alcool. L'objectif de cette étude était donc (1) d'évaluer le degré de motivation et de son maintien en tant que facteurs prédictifs d'amélioration chez les patients demandeurs d'une prise en charge alcoologique et (2) d'évaluer le mode d'adaptation (*coping*) de ces patients leur permettant le contrôle de leur dépendance.

La méthodologie employée dans cette recherche associe une investigation transversale comparant patients alcoolo-dépendants (buveurs actifs BA) et patients abstinentes depuis au moins 2 ans (buveurs inactifs BI), et une étude longitudinale de 12 mois sur la cohorte de buveurs actifs. Les patients BI n'ont été vus qu'une seule fois tandis que les patients BA ont été vus 4 fois à M0, M4, M8 et M12. Chaque visite comportait un bilan clinique alcoologique et la passation de deux questionnaires en auto-administration : un inventaire de personnalité, le NEO-PI-R de Costa et McCrae (1998) et l'inventaire de coping de situations stressantes (ICSS) de Norman, Endler et Parker (1998).

Si la comparaison des buveurs actifs et inactifs ne témoigne d'aucune différence dans les caractéristiques socio-démographiques des deux populations, celles-ci se distinguent en revanche par des différences de personnalité et de réaction au stress : les buveurs actifs sont plus anxieux, plus dépressifs, plus impulsifs et plus vulnérables que les buveurs inactifs. Inversement, leur compétence, leur sens du devoir et leur capacité à réfléchir avant d'agir sont plus faibles que chez ces derniers. Lorsqu'ils se trouvent en situation de stress, ils se focalisent peu sur le problème et réagissent sur un mode émotionnel en ayant recours à la distraction pour échapper à la difficulté.

Le suivi des buveurs actifs ne révèle par contre aucun indicateur précoce de la compliance au traitement, si ce n'est la sévérité des pathologies associées à l'alcool et l'intensité de la dépendance. Toutefois, chez les patients qui persistent dans le traitement au delà de 4 mois, on note des modifications sur les échelles de personnalité et de stress qui les apparentent progressivement au profil des anciens patients devenus abstinents. Une telle évolution, qui représente à ce titre un indicateur positif du maintien de la motivation, pourrait constituer l'un des meilleurs prédicteurs de succès du traitement.

LA « CARRIERE TABAGIQUE » EN MILIEU POPULAIRE.

Jean Constance, Patrick Peretti-Watel

U912 - SCIENCES ECONOMIQUES ET SOCIALES, SYSTEMES DE SANTE, SOCIETES (SE4S)

Contexte et objectif. En France, la lutte contre le tabagisme est articulée autour de trois mesures phares : l'augmentation du prix des cigarettes, la diffusion de campagnes d'information de plus en plus musclées, enfin la restriction des conditions de vente et de l'usage dans les lieux publics. Ces mesures ont contribué à initier un recul global du tabagisme, mais ont aussi accru la différenciation sociale de cette pratique, puisque celle-ci recule plus lentement dans les milieux populaires. Cette recherche visait à mieux comprendre les déterminants du tabagisme et les difficultés de l'arrêt dans des populations précaires, en adoptant une posture compréhensive empruntée à la sociologie interactionniste de la déviance. Cette posture permet d'apporter un autre regard sur les pratiques addictives, en s'intéressant en particulier à la façon dont les fumeurs donnent du sens à leur consommation, comment ils la justifient en mettant à distance le discours préventif : en d'autres termes, comment ils construisent leur « carrière morale ».

Méthodes. Outre la mobilisation des données quantitatives disponibles, des entretiens approfondis ont été menés en 2006 et 2007 avec 31 fumeurs recrutés dans diverses structures d'aide aux personnes démunies (une Maison des chômeurs, deux foyers d'hébergement d'urgence), et par l'intermédiaire d'une Conseillère en Économie Sociale Familiale, dans le sud-est de la France. Ces entretiens exploraient la pratique tabagique de ces fumeurs, ses motifs, son histoire, ses dangers, sans oublier d'évoquer la lutte antitabac. Ils ont été conduits et analysés en suivant la démarche inductive de la *grounded theory*, l'analyse des premiers entretiens servant à poser des hypothèses et à réorienter en ce sens les entretiens suivants.

Résultats. De part leur situation sociale souvent marginalisée, les fumeurs interrogés sont moins exposés aux effets de la dénormalisation du tabagisme : la cigarette est exclue des lieux de travail et de loisirs, mais ils ne les fréquentent plus. En outre, ils sont d'autant plus attachés à la cigarette qu'elle constitue souvent un jalon de leur socialisation familiale et professionnelle. Ils opposent aux arguments de la lutte antitabac un discours alternatif qui pointe les incohérences de la santé publique, en soulignant en particulier le fait que l'Etat qui sermonne, réglemente et interdit, est aussi celui qui s'enrichit des taxes sur les produits du tabac. Ces fumeurs présentent aussi la cigarette comme l'un des derniers plaisirs de l'existence, comme le moyen le plus simple et finalement le moins cher de soulager un instant

les tensions d'une vie désœuvrée et sans avenir, cet ancrage dans le présent les incitant d'ailleurs à relativiser les dangers du tabagisme. Ajoutons que les fumeurs interrogés se racontent tout entiers au travers de leur pratique tabagique. La cigarette est ce par quoi se trame toute leur histoire, c'est l'un de ces objets qui traversent toutes les expériences, l'un de ces objets d'échange par lesquels s'établissent et s'entretiennent les liens avec les autres. Les cigarettes que l'on offre, que l'on partage, que l'on fume ensemble, établissent des distances sociales tout en offrant des opportunités de communiquer. A ce titre, la dépendance tabagique est peut-être d'ailleurs d'abord sociale, avant d'être psychologique ou physique. Enfin, quand le lien social se délite, la cigarette permet d'inviter l'autre à partager du temps et des conversations, tout en lui rappelant qu'il a des obligations à notre égard.

Conclusions. Dans un contexte marqué par une médicalisation croissante des comportements à risque en général et du tabagisme en particulier, cette recherche vient souligner que le tabagisme, s'il est une conduite addictive, constitue néanmoins aussi une pratique sociale, qui se construit autour de règles de l'échange qui visent à établir, entretenir ou pacifier des interactions sociales. Ces fumeurs de milieux populaires n'ignorent pas les dangers du tabagisme, et se méfient de la lutte antitabac : il n'ont pas besoin d'être informés, mais d'être convaincus. Cela suppose que leur discours soit pris au sérieux par les préventeurs, qui doivent également prendre conscience de la distance sociale qui sépare émetteurs et récepteurs des messages préventifs. Enfin, nos résultats incitent à penser que des actions non spécifiques, visant à améliorer le quotidien des populations précaires, pourraient contribuer à y promouvoir l'arrêt tabagique.

Redevenir libre ? Recherche comparative sur quelques voies de sortie de l'addiction

Patrick PHARO
CERSES, CNRS UMR 8137, Paris

La recherche « Redevenir libre ? éthique et motivations de quelques voies de sortie de l'addiction » visait à comparer, dans deux contextes politiques et culturels différents : France et Etats-Unis, les motivations et les postures éthiques qui caractérisent différentes voies de sortie de l'addiction : thérapies et groupes d'auto-support, arrêts spontanés, injonctions et traitements imposés. Le rapport final présente, à partir de 25 témoignages recueillis à Paris et à New York auprès de personnes ayant interrompu depuis au moins un an un usage sévère d'héroïne, de cocaïne ou d'alcool, une « philosophie pratique de la drogue », c'est-à-dire une analyse des raisons d'entrée et de sortie d'un processus addictif. Plus précisément, ce rapport rend compte des conditions d'entrée dans la consommation, des pratiques et difficultés du contrôle, des principaux motifs d'arrêt, du rapport aux thérapies et groupes d'auto-support, notamment ceux fondés sur le principe des douze étapes, des intermittences et arrêts spontanés observés dans certains parcours, de la pratique des injonctions et traitements coercitifs, de ce qu'on peut appeler une « éthique de la sortie » et des jugements émis par les intéressés sur les politiques publiques.

Sans revenir en détail sur ces différents aspects, l'intervention proposée abordera les quatre points suivants : 1) *bien-être et consommations psychoactives*, pour interroger la continuité entre la recherche de bien-être associée à toutes sortes de consommations et de pratiques psycho-actives de la vie ordinaire et les parcours proprement addictifs ; 2) *dépendances fonctionnelles et dépendances addictives*, pour souligner le caractère généralement accidentel du passage d'une dépendance fonctionnelle, qui est le lot commun et choisi des humains cultivant leurs habitudes préférées, aux dépendances addictives avec leur lot de souffrances et d'échecs personnels ; 3) *impasses de vie et remaniements pratiques*, pour rendre compte des exigences de survie qui, d'après l'enquête, favorisent les tentatives de sortie d'une dépendance sévère ; 4) *récompenses morales et addictions*, pour aborder la question du statut moral des différentes sortes de satisfactions associées aux produits et pratiques psychoactives – ce point dessinant aussi une perspective de recherche autour de l'indépendance, ou au contraire de l'interdépendance, des différents goûts et pratiques d'élection, qu'ils soient modérés ou extrêmes (comme par exemple le sexe et les drogues).