

## GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

### ANR SENSIBALCO

[Accueil](#) > [Projets](#) > [ANR SENSIBALCO](#)

#### Le projet

---

Le projet SENSIBALCO bénéficie d'un financement de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) dans le cadre de la première édition (2012) de l'appel d'offre Santé Mentale et/ou Addictions - SAMENTA. Ce projet a également fait l'objet d'un soutien du Conseil régional de Picardie sous la forme d'une allocation de thèse.

Liste des projets sélectionnés édition 2012  
Lire l'annonce sur le site de la DR INSERM Nord-Ouest  
Lire l'annonce parue dans la lettre du réseau LARC neurosciences

RESUME DU PROJET : L'addiction est une maladie chronique et hautement récidivante qui représente un problème majeur de santé publique avec un coût économique et social énorme. Il est urgent de trouver de nouveaux traitements efficaces. Parmi les différentes théories proposées pour expliquer l'addiction, celle de la sensibilisation motivationnelle postule que l'exposition répétée aux drogues entraîne une hypersensibilité aux drogues et leurs stimuli associés, des réseaux de neurones relayant la 'plus value incitatrice', un mécanisme important dans lequel les stimuli motivationnels influencent le comportement. La sensibilisation comportementale aux drogues jouerait un rôle primordial dans les premières étapes du processus addictif et pourrait expliquer l'augmentation de la motivation à consommer la drogue (le 'wanting'), qui serait responsable de la motivation exagérée à consommer des drogues et de la rechute. Il semble maintenant bien établi que la sensibilisation aux drogues serait impliquée dans l'addiction.

Nous avons récemment démontré que certains animaux sont vulnérables alors que d'autres sont résistants à la sensibilisation comportementale induite par l'alcool.

Dans ce projet, nous caractériserons les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les mécanismes sous-tendant la sensibilisation à l'alcool et son impact sur la vulnérabilité à l'addiction à l'alcool dans des modèles animaux.

Nous voulons répondre aux questions suivantes 1) quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la sensibilisation à l'alcool?; 2) le comportement de type anxieux joue-t-il un rôle dans la vulnérabilité à la sensibilisation comportementale ? et 3) est-ce que la sensibilisation à l'alcool joue un rôle dans la transition vers l'addiction à l'alcool et la susceptibilité à la rechute ?

Pour y répondre, nous avons mis en place un projet entre trois laboratoires qui ont des expertises complémentaires pour étudier 1) la vulnérabilité à la sensibilisation à l'alcool et son rôle dans la transition vers l'addiction à l'alcool (équipe 1, Inserm Eri24, Université d'Amiens), 2) le protéome de différentes structures cérébrales (équipe 2, InsermU982, Université de Rouen); et 3) les bases neurobiologiques de la sensibilisation comportementale induite par l'alcool (équipe 3, InsermU952, CNRS UMR7224, UPMC).

Notre hypothèse de travail est que la sensibilisation produit des neuro-adaptations à long terme qui pourraient rendre l'individu vulnérable à l'addiction et aux rechutes.

Dans les tâches 1, 2, 3 et 4, l'équipe 1 dirigée par M Naassila étudiera les mécanismes cellulaires/moléculaires et comportementaux impliqués dans la sensibilisation à l'alcool et démontrera si elle joue un rôle l'addiction et les rechutes dans un modèle animal pertinent et unique en Europe. Dans la tâche 1, l'équipe 2, dirigée par D Vaudry

identifiera les protéines cérébrales qui sont exprimées de manière différentielle entre les animaux sensibilisés ou non et permettra d'envisager un traitement pharmacologique. Finalement, dans la tâche 5, l'équipe 3 dirigée par JP Tassin analysera les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la vulnérabilité à la sensibilisation à l'alcool, c.à.d. le découplage entre les systèmes NA et 5-HT. Nous utiliserons les modèles animaux pertinents développés à Amiens et les combinerons à des analyses d'expression génique et protéique, d'électrophysiologie.

En conclusion, ce projet représente une opportunité unique avec une approche multidisciplinaire qui devrait nous permettre d'obtenir une vision beaucoup plus claire des mécanismes cérébraux impliqués dans la sensibilisation à l'alcool et de leurs rôles dans l'addiction à l'alcool. Ces données nous permettront de mettre en lumière des données originales sur les mécanismes de la sensibilisation comportementale à l'alcool et son rôle dans l'addiction. Nous aurons donc de nouvelles données concernant un problème majeur de Santé publique avec un impact sérieux en termes social et économique.

## LES QUESTIONS SCIENTIFIQUES

---

Nous voulons répondre aux questions suivantes:

- 1) quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent la sensibilisation à l'alcool?
- 2) le comportement de type anxieux joue-t-il un rôle dans la vulnérabilité à la sensibilisation comportementale ?
- et 3) est-ce que la sensibilisation à l'alcool joue un rôle dans la transition vers l'addiction à l'alcool et la susceptibilité à la rechute ?

## LE CONSORTIUM

---

Il est composé de 1) notre Unité le GRAP - INSERM ERI 24, 2) L'Unité UMRS 952 , CNRS UMR 7224 Physiopathologie de la Dépendance et de la Rechute - Université Pierre & Marie Curie et 3) l'Unité INSERM 982 - Différenciation et Communication Neuronale et Neuroendocrine - Université de Rouen.

## LES RETOMBÉES ATTENDUES

---

Du point de vue scientifique, les avancées qui seront réalisées par ce travail collaboratif sont majeures dans le champ des addictions. Nous répondrons à des questions primordiales dans le champ des addictions :

## Les publications

» The Combination of Marketed Antagonists of 1b-Adrenergic and 5-HT2A Receptors Inhibits Behavioral Sensitization and Preference to Alcohol in Mice: A Promising Approach for the Treatment of Alcohol Dependence. Fabrice Trovero, Sabrina David, Philippe Bernard, Alain Puech, Jean-Charles Bizot, Jean-Pol Tassin. 2016 [PLOSone](#)



RESEARCH ARTICLE

### The Combination of Marketed Antagonists of $\alpha$ 1b-Adrenergic and 5-HT2A Receptors Inhibits Behavioral Sensitization and Preference to Alcohol in Mice: A Promising Approach for the Treatment of Alcohol Dependence

Fabrice Trovero<sup>1\*</sup>, Sabrina David<sup>1</sup>, Philippe Bernard<sup>2</sup>, Alain Puech<sup>3</sup>, Jean-Charles Bizot<sup>1</sup>, Jean-Pol Tassin<sup>4,5,6</sup>



» Sensitization to the Stimulant Motor Effects of Ethanol Is Not Dependent On Tolerance to Ataxic or Sedative Properties of Ethanol in Female Mice. R Legastelois, B Botia and M Naassila. Accepté dans [J Alcohol Drug Depend](#) 2015



## Alcoholism & Drug Dependence

Legastelois et al., J Alcohol Drug Dep  
<http://dx.doi.org/10.4172/2329->

Research Article

Open Access

### Sensitization to the Stimulant Motor Effects of Ethanol Is Not Dependent On Tolerance to Ataxic or Sedative Properties of Ethanol in Female Mice

Rémi Legastelois\*, Béatrice Botia and Mickaël Naassila

INSERM ERi 24, Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP), Université de Picardie Jules Verne, C.U.R.S. (Centre Universitaire de Recherche en Santé), Chemin du Thil, Amiens, France

Ethanol (EtOH)-induced behavioral sensitization (EIBS) is defined as an enhancement of locomotor activity following repeated EtOH exposure and is proposed to reflect an increase in EtOH “wanting”. However, the reliability of the sensitization model in studying addiction is still a matter of debate. One major criticism is that the increase in locomotion occurring during sensitization may be a by-product of tolerance to the ataxic and/or sedative effects of EtOH. We investigated the relationship between EIBS amplitude and sensitivity to EtOH-induced ataxia and sedation after the development of tolerance to EtOH depressant effects in adult female DBA/2J mice. After receiving daily injection of saline or 2 g/kg EtOH during 10 consecutive days to induce EIBS, recovery from acute motor incoordination produced by ethanol (2 g/kg EtOH using rotarod) and from loss of righting reflex (4 g/kg EtOH) was measured. We showed that induction of EtOH sensitization after repeated administration of EtOH is associated with a more rapid recovery from acute motor incoordination and from sedation produced by ethanol when compared to the acute groups, suggesting the development of tolerance to the ataxic and sedative effects of EtOH. However, correlational analyses failed to detect any relationship between EIBS amplitude and the response to EtOH ataxic or sedative effects. Altogether, our results

confirm and extend previous data showing a tolerance to the ataxic and sedative properties of EtOH after repeated exposure to EtOH and suggest that this tolerance is not related to the amplitude of EIBS.

### **Basal Anxiety Negatively Correlates With Vulnerability to Ethanol-Induced Behavioral Sensitization in DBA/2J Mice: Modulation by Diazepam. October 2014**

**Béatrice Botia\*, Rémi Legastelois\*, Hakim Houchi, and Mickael Naassila**

[télécharger la publication](#)

**Background:**Anxiety disorders predispose individuals to the development of alcohol dependence in humans. Surprisingly, whether anxiety is a trait influencing the development of alcohol-related behaviors in rodents remains controversial. Here, we addressed the hypothesis of a relationship between basal anxiety levels and the development of ethanol (EtOH)-induced behavioral sensitization (EIBS), a model of neuroadaptations occurring after repeated EtOH exposure which is proposed to play a role in early and recurring steps of addiction.

**Methods:**EtOH-naïve DBA/2J mice were submitted to the elevated plus maze and light/dark box tests to evaluate their basal anxiety levels. Then, mice received daily i.p. injection of saline or 2 g/kg EtOH for 10 days and locomotor activity was immediately monitored. Mice were then split into resistant and sensitized phenotypes based on their increase in locomotion. The relationship between basal anxiety and the development of sensitization was investigated. In addition, we tested the effect of an 8-day-long treatment with 4 mg/kg diazepam, a broad-spectrum benzodiazepine anxiolytic, on the expression of sensitization in both resistant and sensitized mice.

**Results:**For the first time, we showed that vulnerability to EIBS is negatively correlated with basal anxiety. Moreover, a diazepam treatment during EIBS procedure increased EtOH-induced hyperlocomotion of resistant mice after 1 week of withdrawal (but not immediately after) without any effect in the group of sensitized mice.

**Conclusion:**This study shows that, in mice, basal anxiety predicts the vulnerability to EIBS. Mice exhibiting low basal anxiety will develop higher EIBS than mice with elevated anxiety levels. Modulation of anxiety by a diazepam treatment during the development of EIBS enhances its expression after 1 week postinduction. Altogether, we demonstrated an inverse relationship between basal anxiety-like behaviors and EIBS vulnerability and that resistance to EIBS vanishes after anxiolytic treatment.

**Key Words:**Anxiety, Behavioral Sensitization, Diazepam, Ethanol, Interindividual Variability.



### **Deciphering the relationship between vulnerability to ethanol-induced behavioral sensitization and ethanol consumption in outbred mice. September 2013**

**Rémi Legastelois, Béatrice Botia, Fabien Coune, Jérôme Jeanblanc and Mickaël Naassila**  
**Addiction Biology**

Edited By: Rainer Spanagel, Editor for North America: Markus Heilig

Impact Factor: 5.914

ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2012: 1/16 (Substance Abuse); 42/290 (Biochemistry & Molecular Biology)

Online ISSN: 1369-1600

Associated Title(s): [Addiction](#)

[télécharger la publication](#)



### **Blockade of Ethanol-Induced Behavioral Sensitization by Sodium Butyrate: Descriptive Analysis of Gene Regulations in the Striatum.**

**Legastelois R, Botia B, Naassila M.**

**Alcohol Clin Exp Res. 2013 Mar 12. doi: 10.1111/acer.12088.**

[télécharger la publication](#)

#### **Abstract**

**BACKGROUND:** Behavioral sensitization induced by repeated ethanol (EtOH) exposure may play a critical role in the development of alcohol dependence. Because recent data demonstrate that histone deacetylase inhibitor (HDACi) may be of interest in the treatment of addiction, we explored the effect of the HDACi sodium butyrate (NaB) on EtOH-induced behavioral sensitization (EIBS) in DBA/2J mice. We also investigated gene regulations in the striatum of sensitized mice using epigenetic- and signal transduction-related PCR arrays.

**METHODS:** Mice were injected with saline or EtOH (0.5 to 2.5 g/kg) once a day for 10 days. Mice received NaB (200 to 600 mg/kg) 30 minutes before each injection (prevention protocol) or once daily between days 11 and 16 (reversal protocol). At day 17, brains were removed 30 minutes after a saline or EtOH challenge to assess gene and proteins levels.

**RESULTS:** Only the intermediate EtOH doses (1.0 and 2.0 g/kg) were effective in inducing EIBS, and both doses were associated with specific gene regulations in the striatum. The induction of sensitization by 1.0 g/kg (but not 2.0 g/kg) EtOH was dose-dependently prevented or reversed by NaB. Among the 168 studied genes, EIBS blockade was associated with specific gene regulations (*bcl-2*, *bdnf*, *hdac4*, *pak1*, *penk*, *tacr1*, *vip*...) and changes in brain-derived neurotrophic factor in both striatum and prefrontal cortex.

CONCLUSIONS: These results indicate that EIBS is associated with specific gene regulations in the striatum depending on the EtOH dose and that NaB can be useful in blocking some long-lasting neuro-adaptations to repeated EtOH administrations.

Copyright © 2013 by the Research Society on Alcoholism.

PMID: 23488934

**Expression of ethanol-induced behavioral sensitization is associated with alteration of chromatin remodeling in mice.**

**Botia B, Legastelois R, Alaux-Cantin S, Naassila M.**

PLoS One. 2012;7(10):e47527. doi: 10.1371/journal.pone.0047527. Epub 2012 Oct 22.

Télécharger la publication.



## LES RECRUTEMENTS

Allocation de thèse du Conseil régional de Picardie en soutien au projet SENSIBALCO

M. Fabien Coune a été recruté en Octobre 2012 grâce à un financement du Conseil régional de Picardie.

### Recrutements post-docs

Mr Rémi Legstelois a été recruté en juillet 2014 sur un poste de chercheur post-doctoral à Amiens.



Melle Maria del Carmen Gonzalez Marin a été recruté en avril 2013 sur un post de chercheur post-doctoral à Amiens.



Mme Stéphanie Alaux-Cantin a été recrutée en septembre 2013 sur un post de chercheur post-doctoral à Amiens

## LES MEETINGS

Les résultats du projet ont été présentés lors de différents congrès nationaux et internationaux : RSA, ISBRA, ESBRA, LARC Neurosciences

## Les réunions



Date	Lieu	Partenaires présents	Thème de la réunion
19/09/2012	Amiens	Amiens/Paris	Modélisation animale de la sensibilisation comportementale à l'alcool
24/10/2012	Paris	Amiens/Paris	Processus neurochimiques à la base de la sensibilisation comportementale
10/12/2012	Rouen	Amiens/Rouen	Recherche des substrats neurochimiques de la sensibilisation comportementale à l'alcool
16/01/2014	Amiens	Amiens/Rouen/Paris	bilan des expérimentations et perspectives pour 2014