9 Avril 2015
Actualités en Alcoologie: une vision holistique

Alcool et cerveau en développement: une histoire de plasticité

Pr. O. Pierrefiche

PhD Neurosciences

Centre Universitaire de Recherche en Santé

La plasticité cérébrale

- **Mécanismes par lesquels le cerveau se modifie structurellement et fonctionnellement**
  - **Dès l'embryogenèse (plasticité neurodéveloppementale)**
  - **Ou lors d'apprentissage (plasticité de mémorisation).**
- **Capacité du cerveau à réorganiser les réseaux de neurones ainsi que les connexions entre neurones du réseau.**
- **Tout au long de la vie !!**

Amis…

Famille…

Emotions…

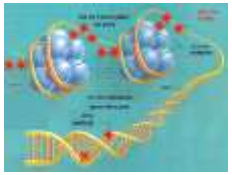
Plasticité cérébrale

Adaptations fonctionnelles

Mémoire…

Apprentissage…

Génétique…

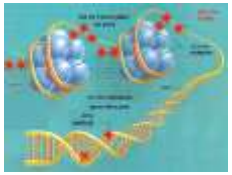


Epigénétique…

Amis…

Famille…

Emotions…



Génétique…

Epigénétique…

Plasticité cérébrale

Adaptations fonctionnelles

Mémoire…

Apprentissage…

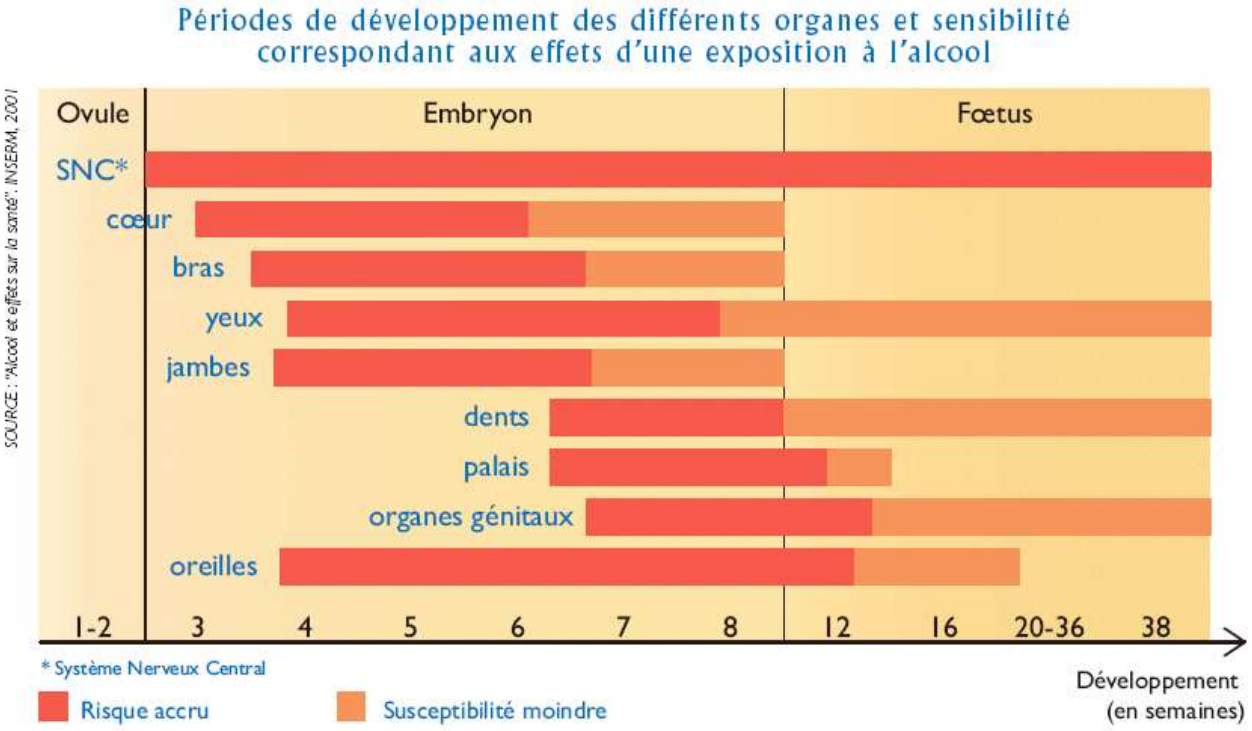
Addictions

Plasticité et addictions….

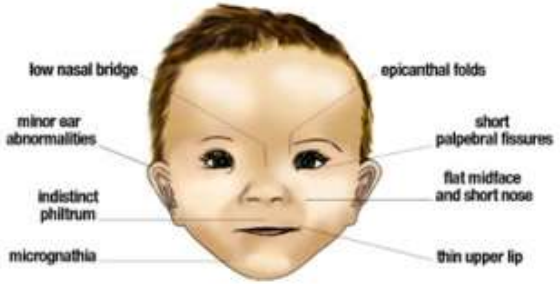
- **Addiction : forme pathologique d'apprentissage et de mémorisation**

- **Effet des drogues : modifications structurelles et fonctionnelles des réseaux de neurones similaires à celles des apprentissages et de la mémoire**

Développement cérébral



Syndrome d'alcoolisation foetale



- **Troubles associés : moteur, sensoriel, physiologique (rein, cœur..), du comportement (autisme, TDAH..), cognitifs, addictions...**

L'exposition prénatale à l'alcool = facteur prédictif des addictions

- **Famy C *et al*. 1998. 60% des adultes diagnostiqués SAF deviennent dépendants à l'alcool/autres drogues.**
- **Baer *et al*. 1998; 2003. Lien entre exposition prénatale et problèmes avec l'alcool chez les (14ans - 21ans), même après correction pour l'histoire familial.**
- **Alati *et al*. 2006. Conso. ≥3 verres en 1 occasion pendant la grossesse associée avec des problèmes liés à l'alcool chez le jeune adulte.**

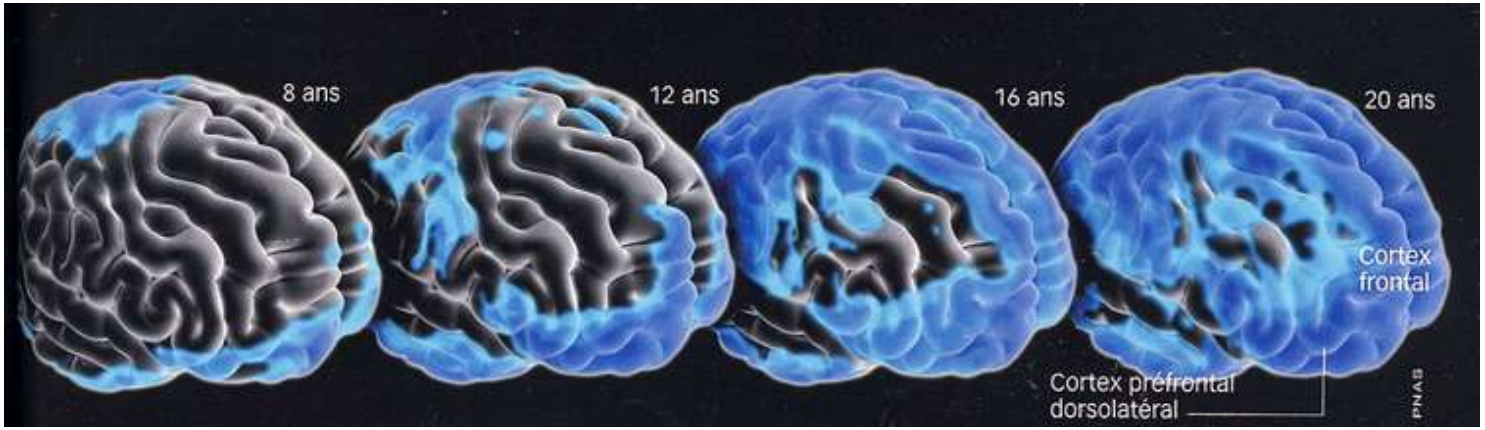
Facteur de risque

Période grossesse	Early onset (13-17ans)	Late onset (18-21ans)
Première moitié	**2.95** [1.62-5.36]	**3.29** [1.74-6.24]
Dernier trimestre	**1.35** [0.69-2.63]	

Adapted from Alati et al., 2006

Développement cérébral

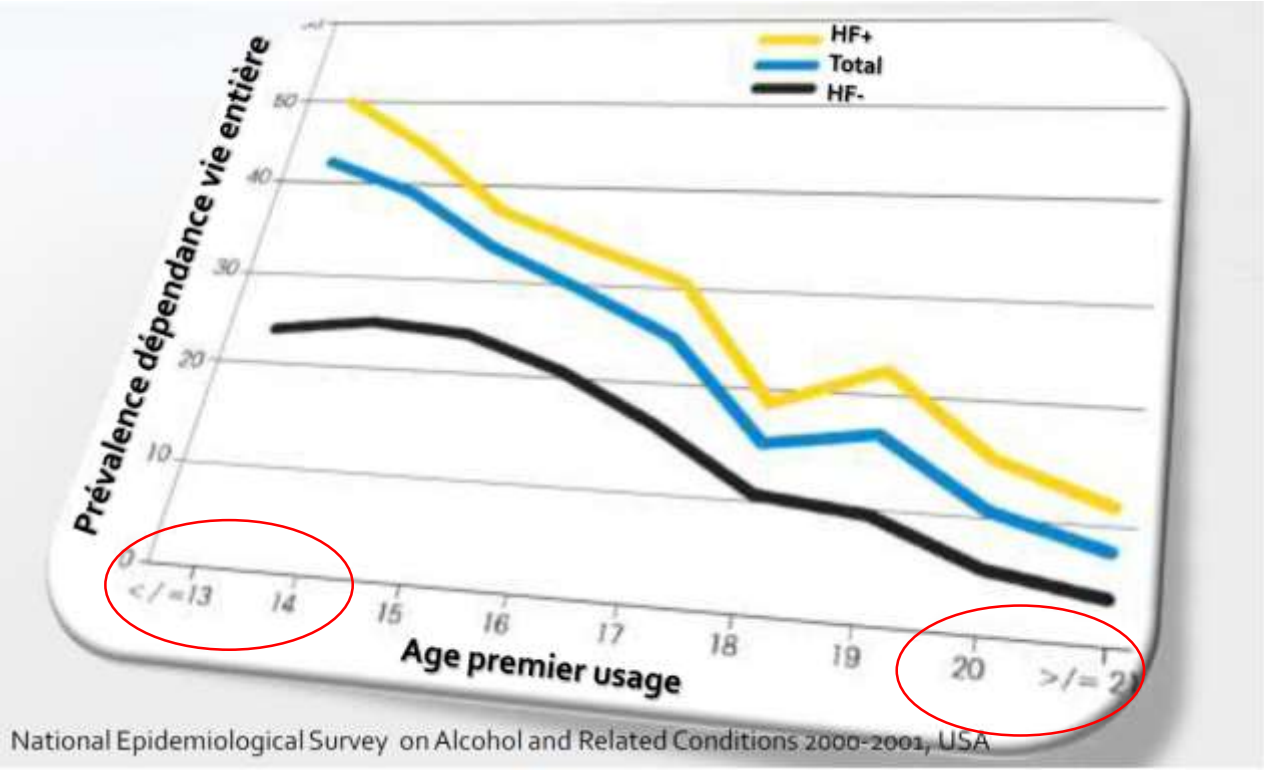
Caudo → **Rostral**



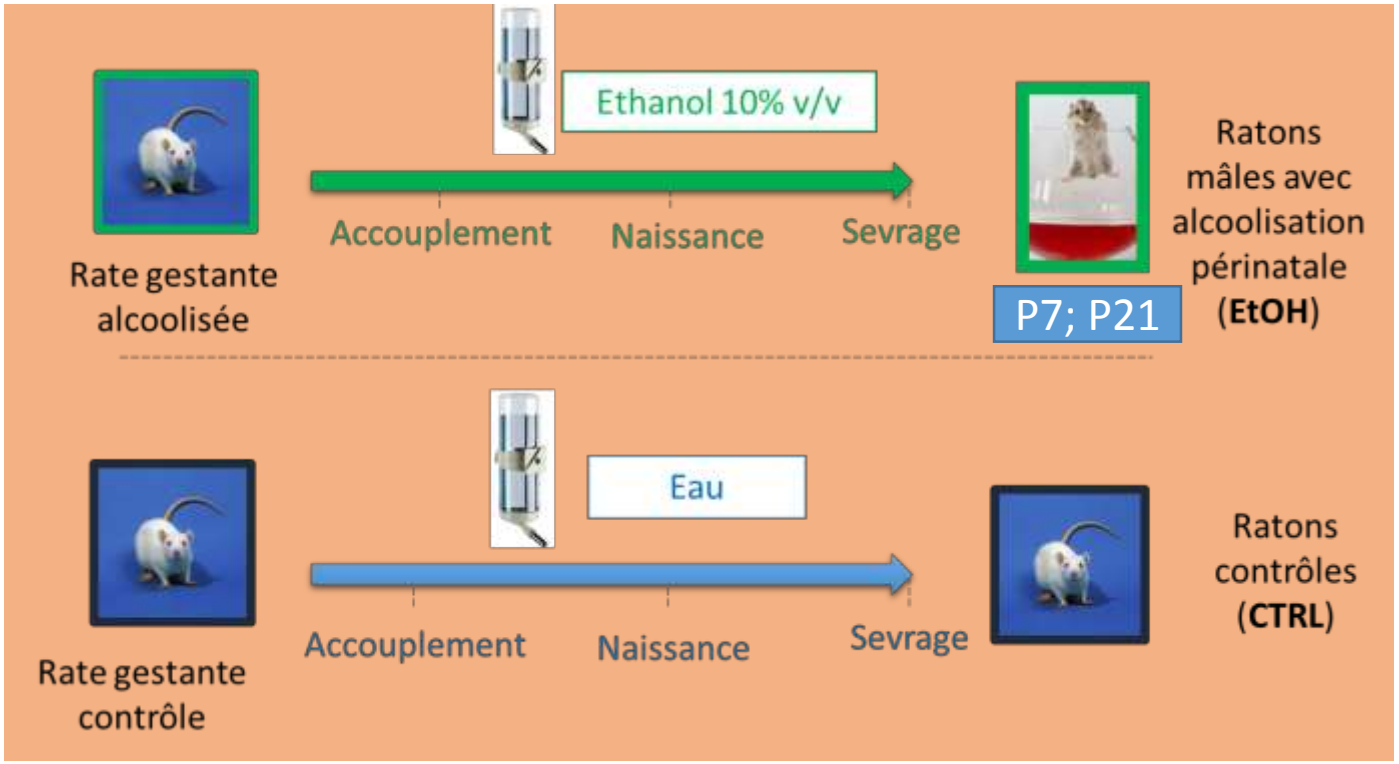
…adolescence, jeune adulte…

« se binger ne laisse pas de traces.. »

L'exposition précoce à l'alcool = facteur prédictif des addictions



I) Ex. de trouble physiologique associé à une exposition in utero à l'alcool : la fonction respiratoire *Dubois et al., J Physiol., 2006; 2008*

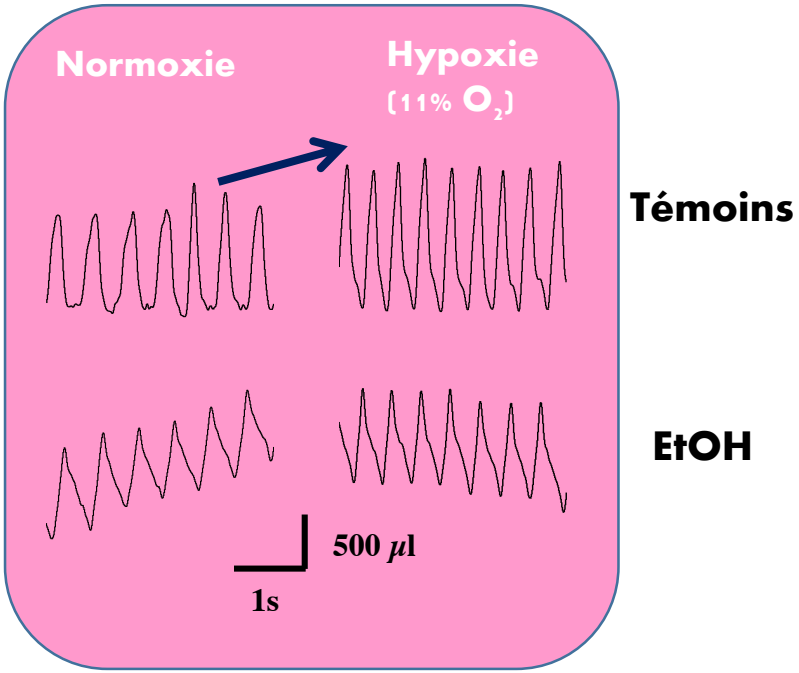


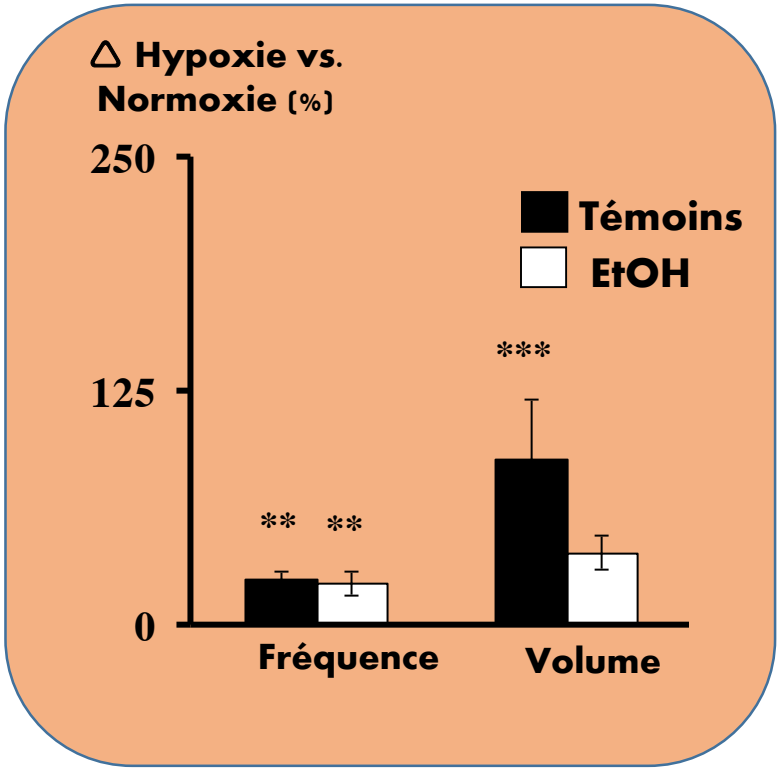
Mesure de la respiration et de la rythmicité respiratoire

Inadaptation fonctionnelle suite à une **hypoxie aigue** *Dubois et al., J Physiol., 2006; 2008*

Rat « adolescent » (P21)

Respiration



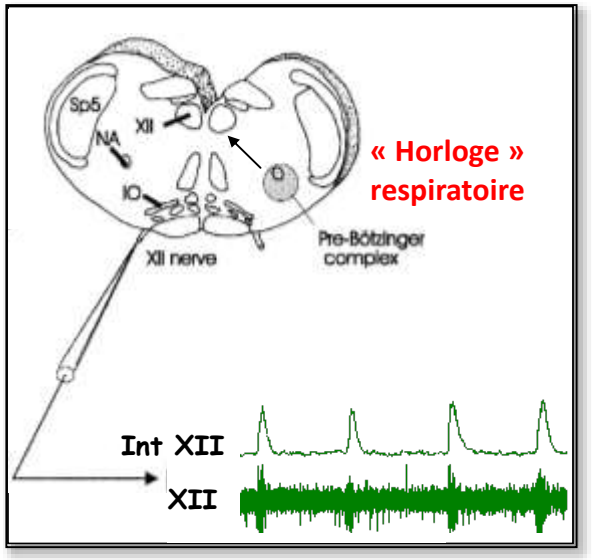


Inadaptation fonctionnelle à court terme

Plasticité du réseau respiratoire : réponse physiologique à des hypoxies répétées

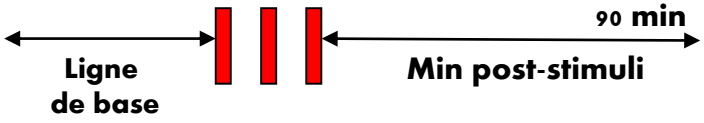
Dubois et al., J Physiol., 2006; 2008

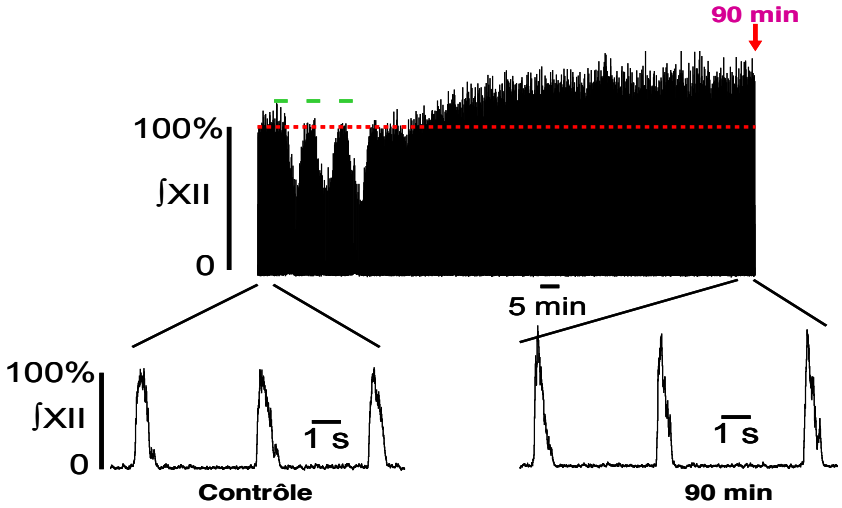
Tranche bulbaire spontanément rythmique (raton P7)



Hypoxies courtes et répétées

(3 × 3 min, Δt 5 min)



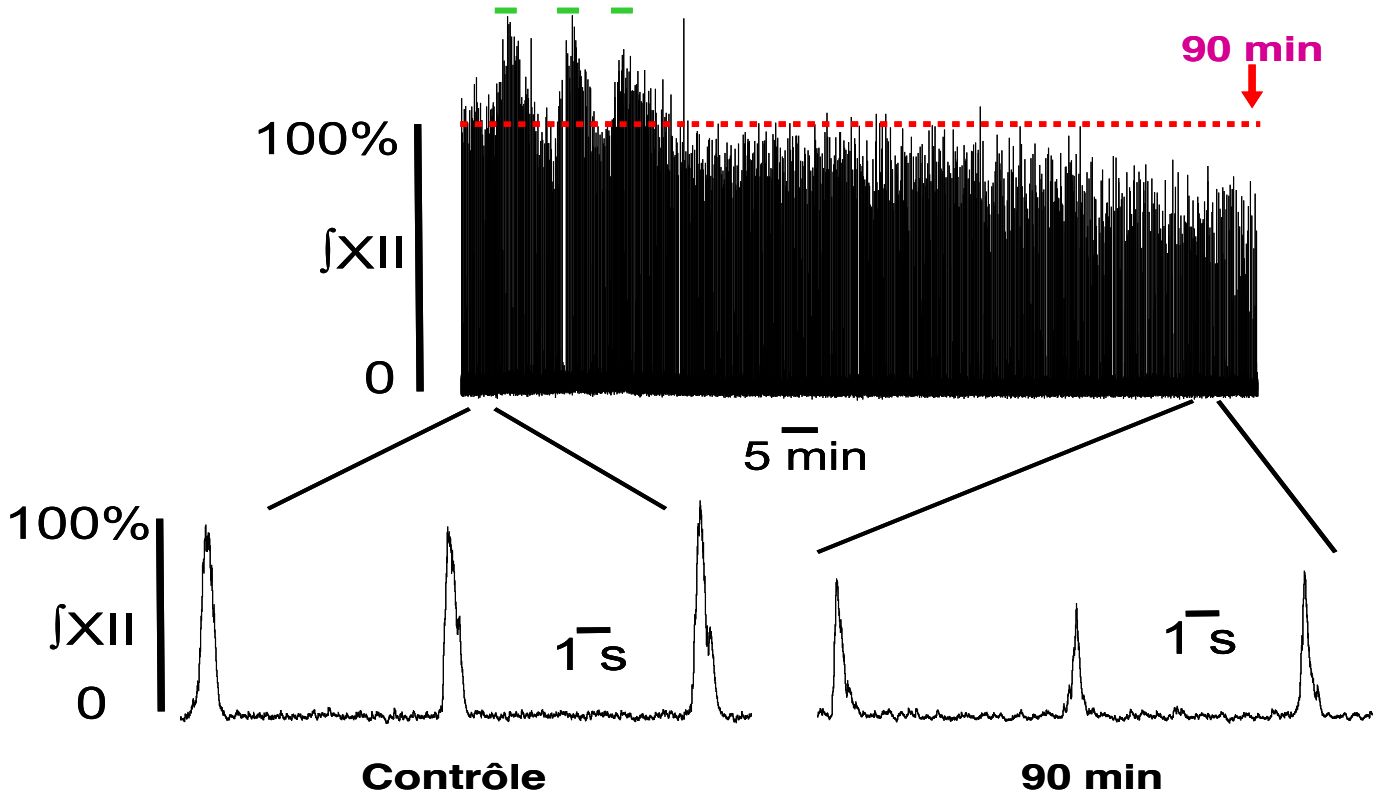


Facilitation à long terme

=

Adaptation à long terme

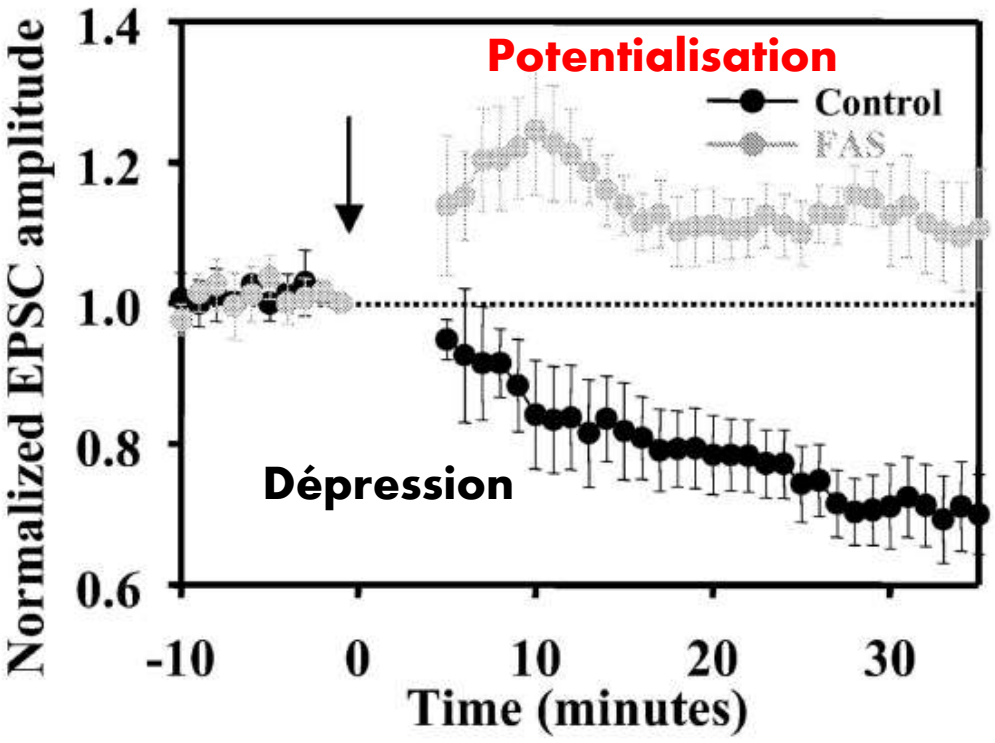
Inversion de la plasticité du réseau respiratoire. *Kervern et al., AJRCCM, 2009*

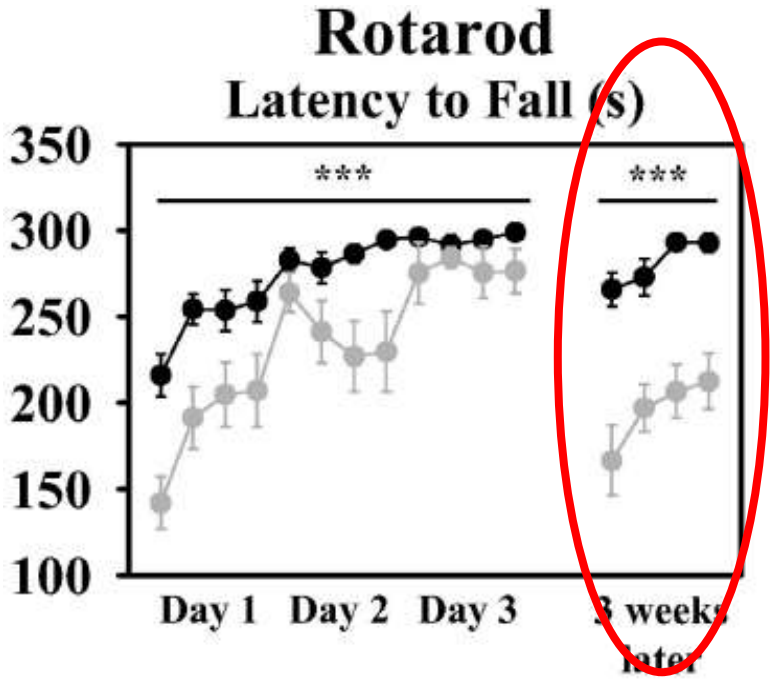


Inadaptation fonctionnelle à long terme

Inversion de plasticité dans le cervelet chez la souris : inadaptation motrice

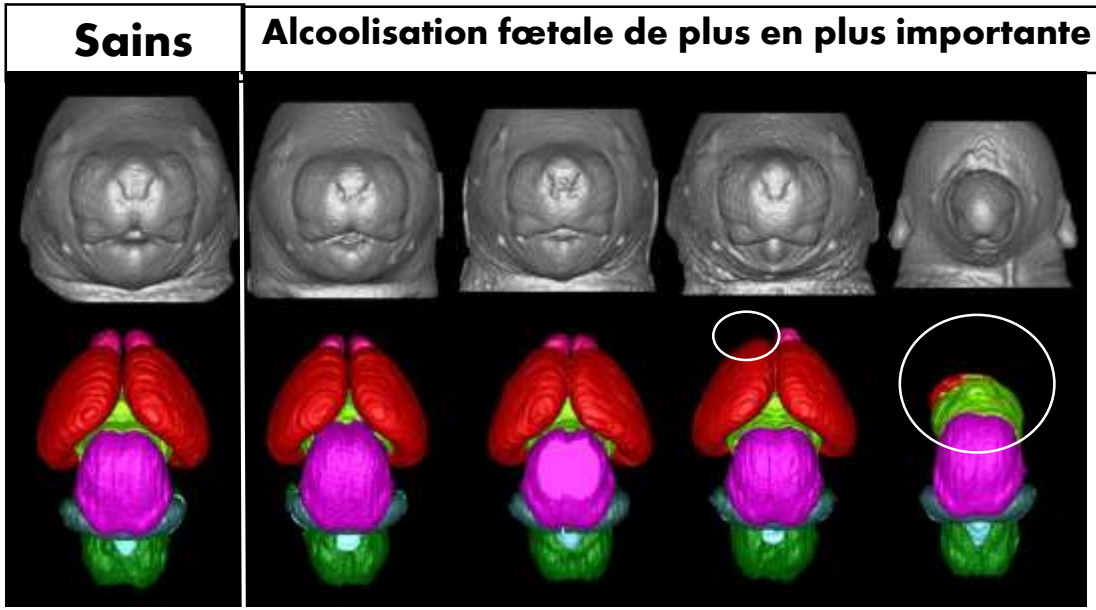
Servais et al., PNAS, 2007





Plasticité synaptique se répercutant sur les apprentissages moteurs

Les structures liées aux apprentissages sont réduites : cervelet et hippocampe



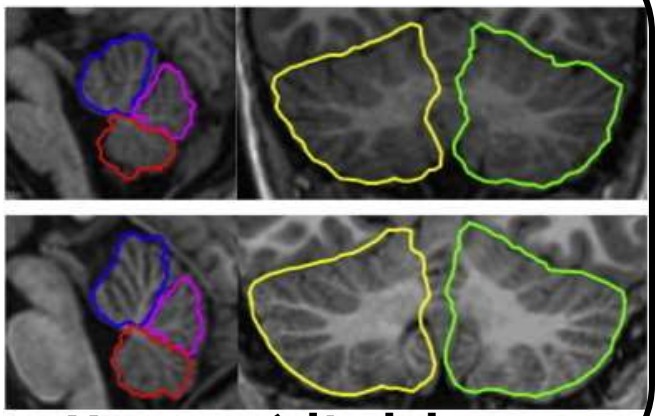
Modified from O'Leary-Moore et al., 2010 and 2013

Cervelet

Patients (n=11 dont 6 SAF)

Sains

Cardenas et al., 2014

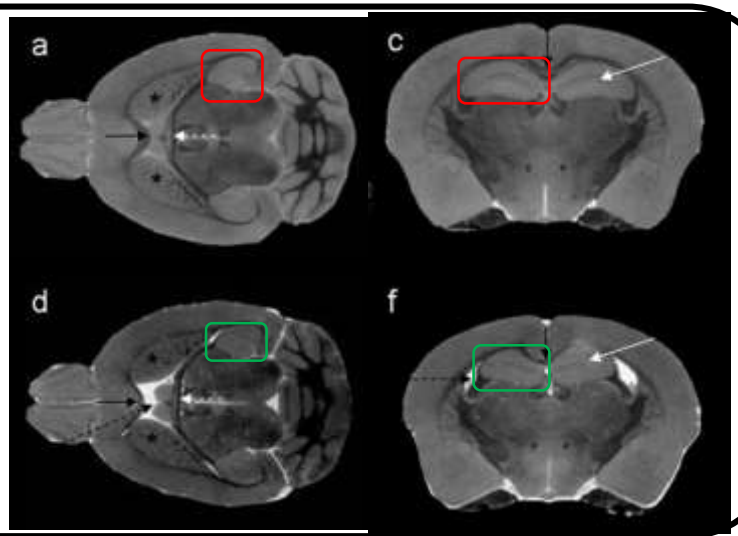


Mesures à l'adolescence

Hippocampe

Sains

EtOH

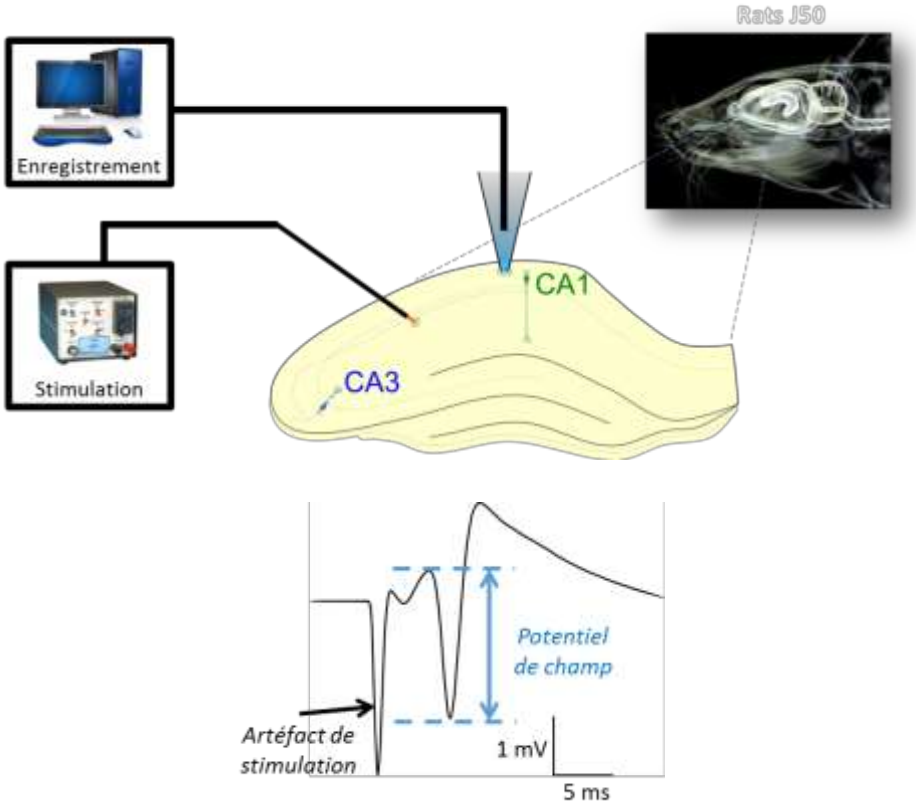


I) Exposition pré et postnatale et troubles de la plasticité

1) Exemple de trouble physiologique : la fonction respiratoire

2) **Troubles de la plasticité lié aux apprentissages et à la mémoire : l'hippocampe**

2) Troubles de la plasticité lié aux apprentissages et à la mémoire : l'hippocampe

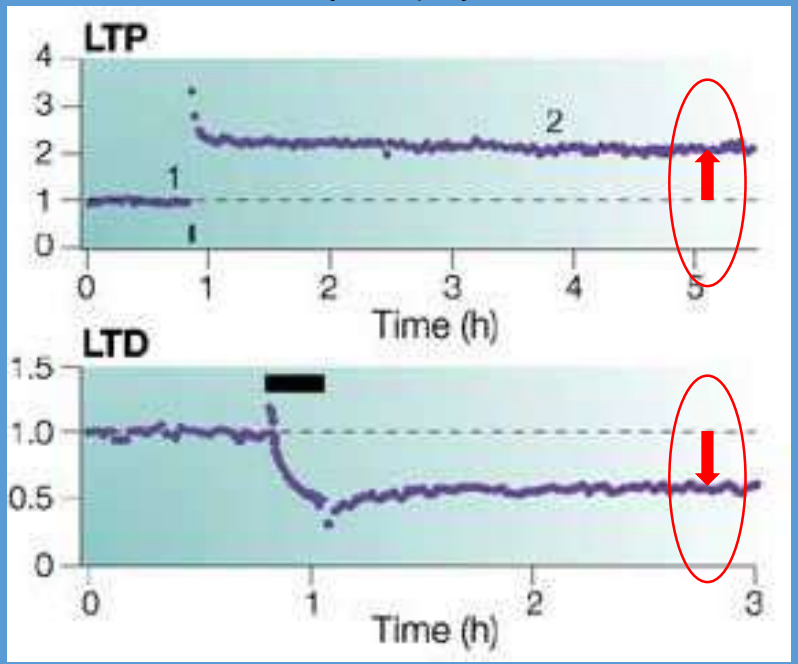


Plasticité bidirectionnelle

Potentialisation à Long Terme (LTP)

Stim. haute fréquence

(100Hz, 3s)



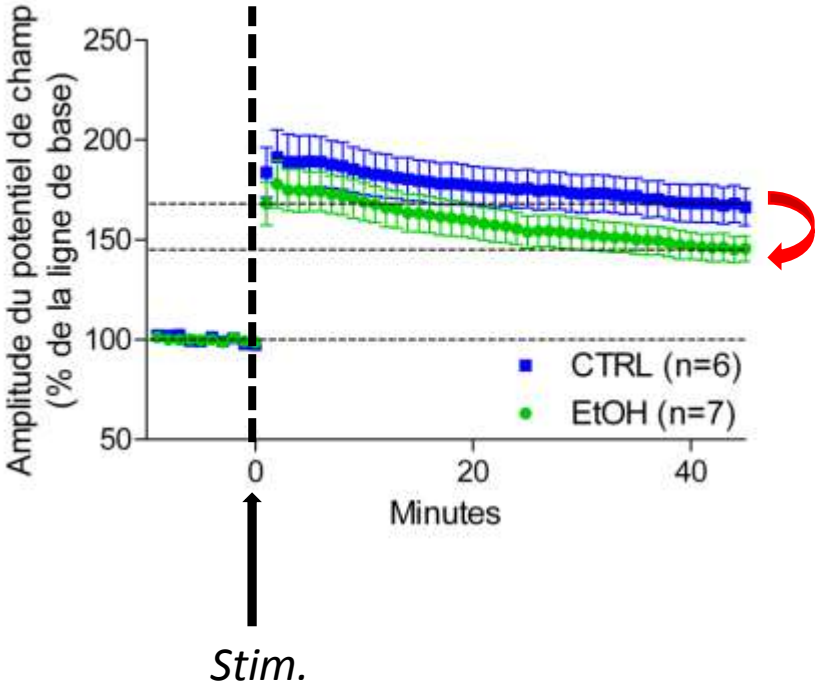
Dépression à Long Terme (LTD)

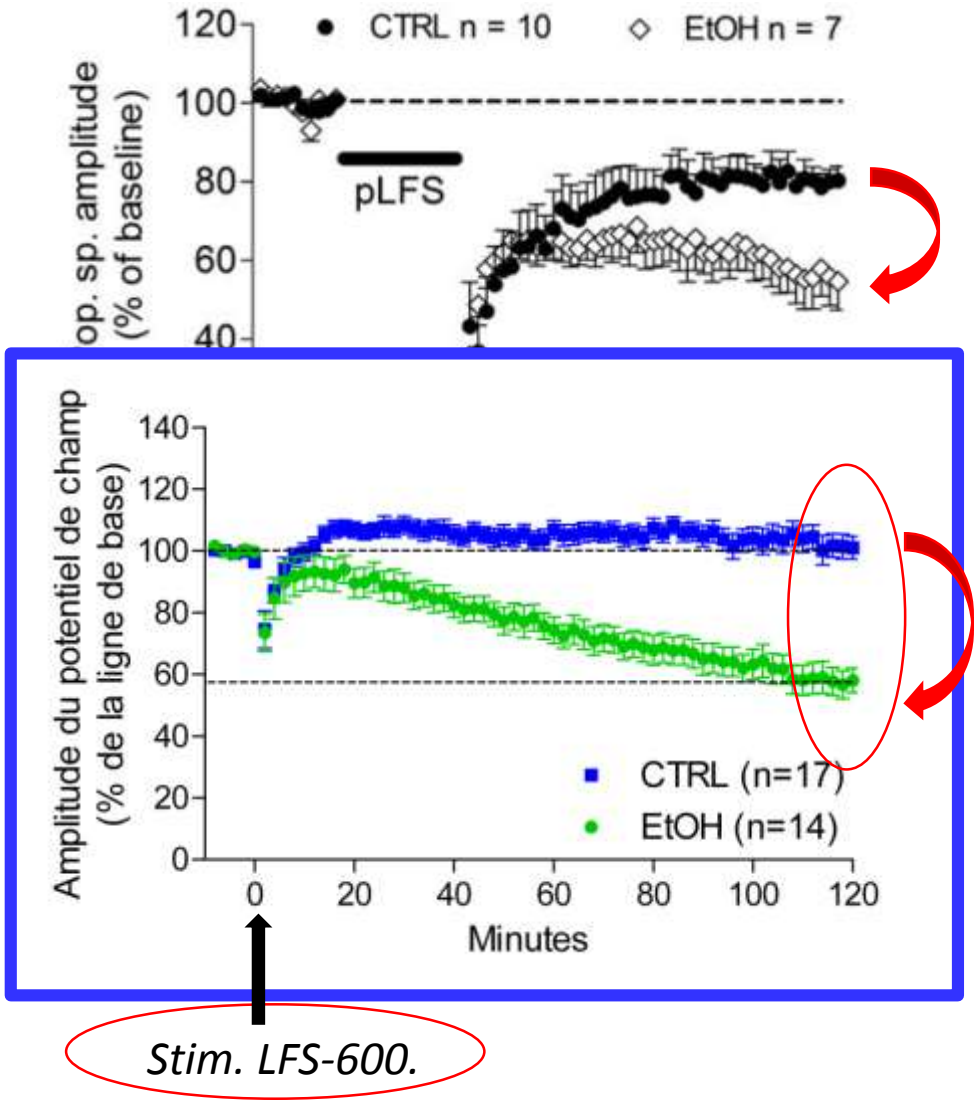
Stim. Basse fréquence

(1 Hz, 600-900 s)

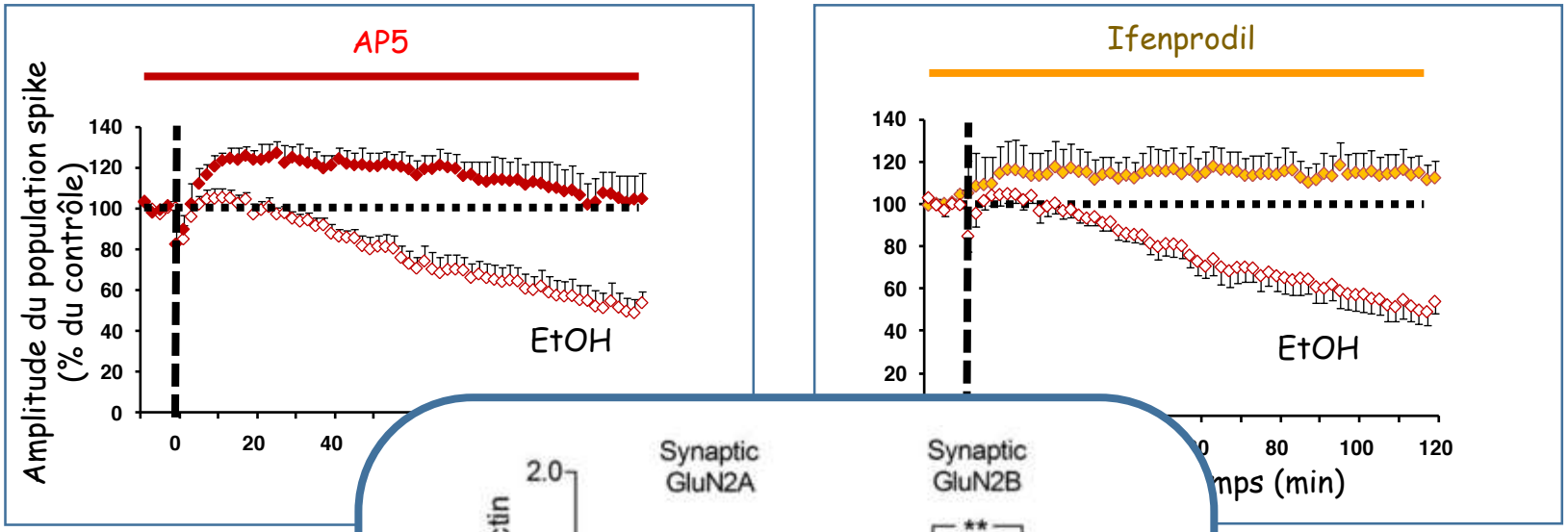
LTP diminuée, LTD facilitée dans notre modèle *Kervern et al., Hippocampus, 2015*

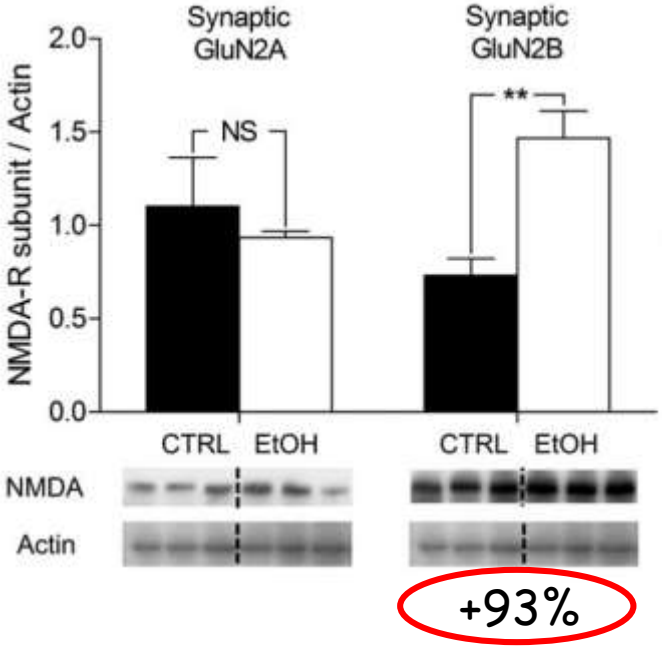
LTP plus petite
(déjà connu…!!!)

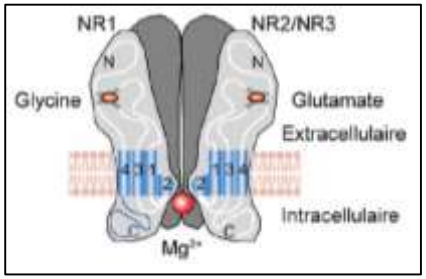




La LTD facilitée est GluN2B-dépendante







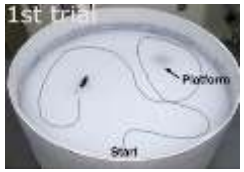
Conclusion 1

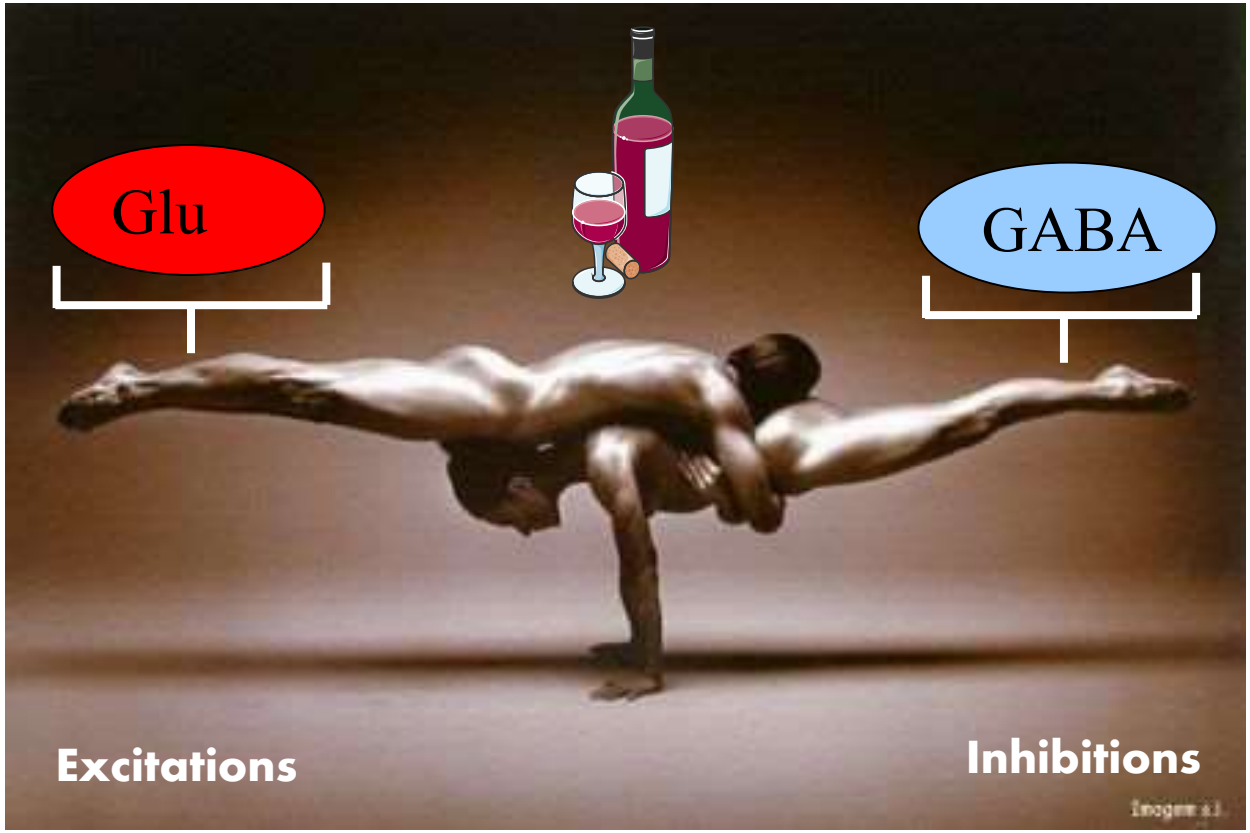
- **Remodelage de l'équipement membranaire des synapses excitatrices (glu.) en R-NMDA ($GluN_2B$)**

- **Conférant de nouvelles propriétés de plasticité**
  - **Augmentant la LTD**
  - **Réduisant la LTP**

  } ***Anormale !!***

- **Responsables de déficits cognitifs**

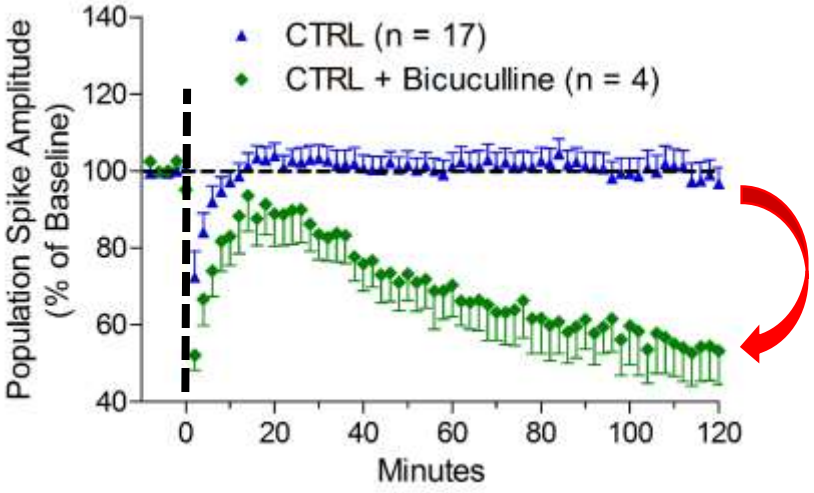




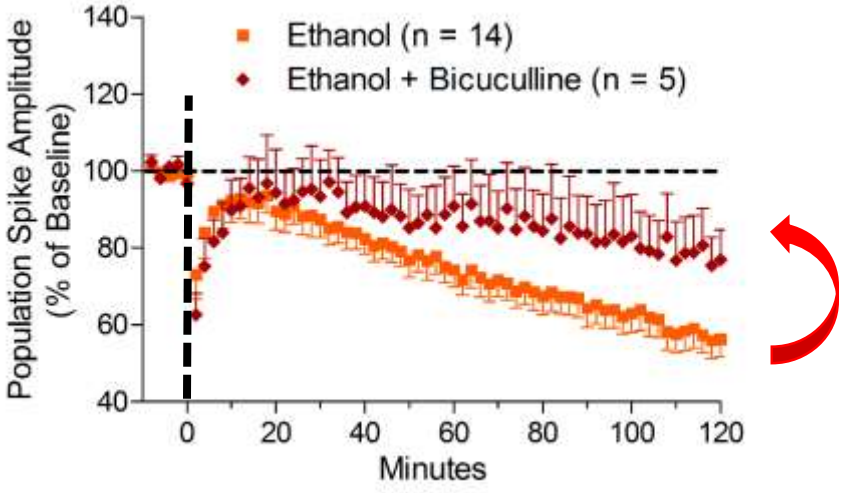
Glutamate perturbé....
Quid des inhibitions GABA ???

Glutamate perturbé….
Quid des inhibitions GABA ???

Bicuculline, antagoniste GABA-A



Inhibitions GABA-A empêchent le développement de la LTD



Inhibitions GABA-A permissives de la LTD

Hypothèse GABAergique liée au développement : homéostasie chlore

Situation Physiologique

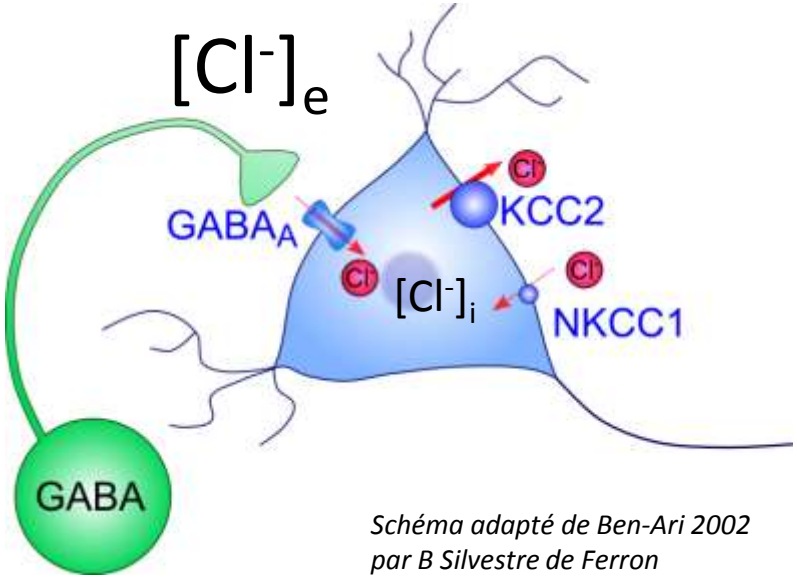
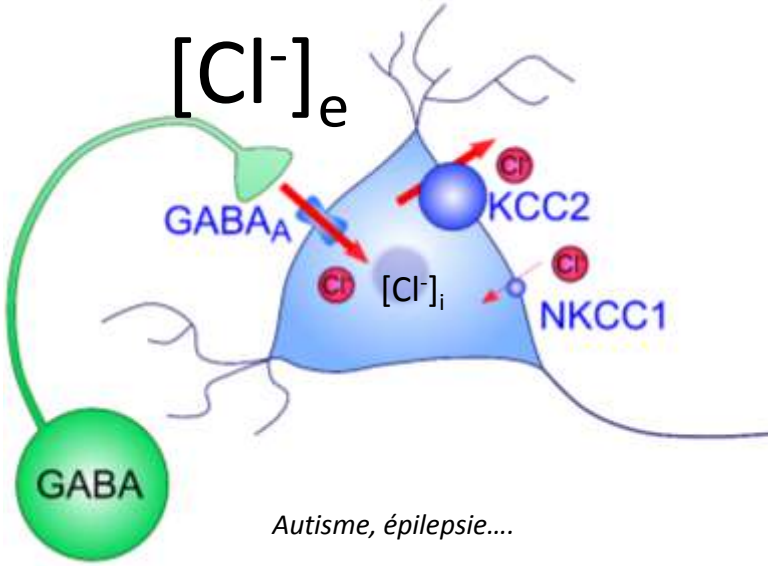


Schéma adapté de Ben-Ari 2002
par B Silvestre de Ferron

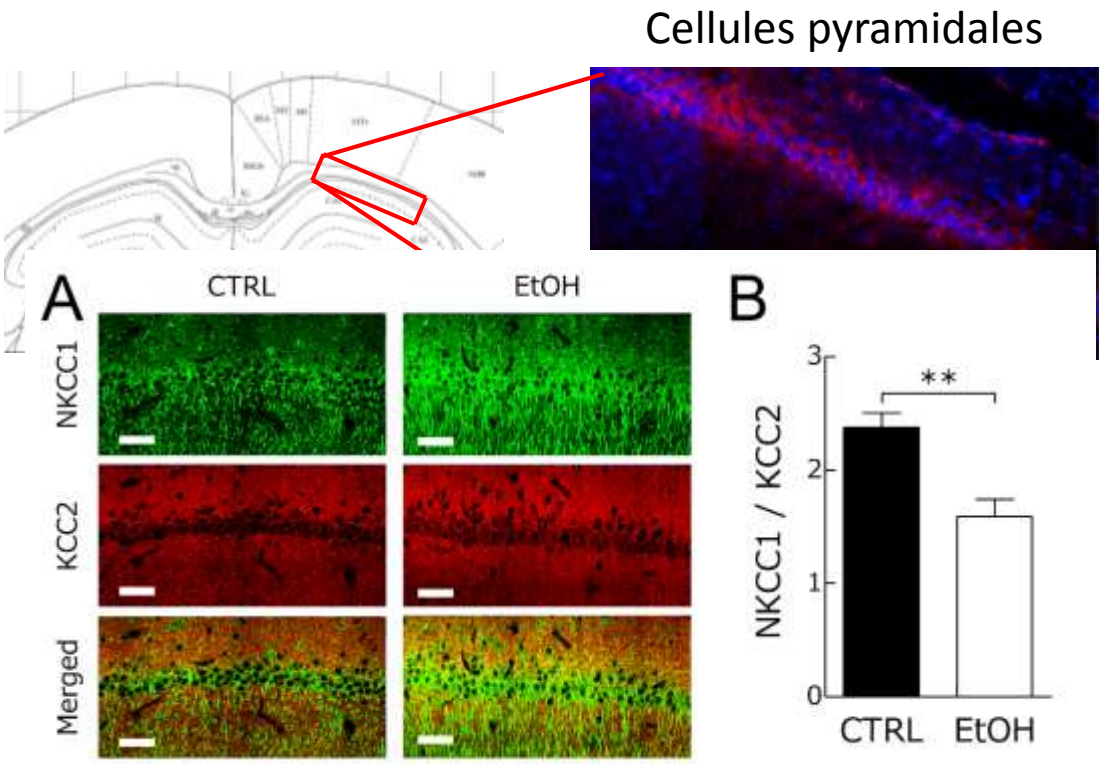
Situation après alcool ???



Autisme, épilepsie….

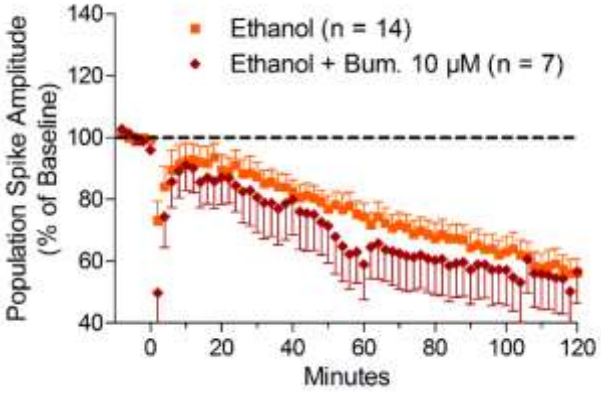
Surexpression de KCC2 ??

Immunohistochimie $NKCC_1$ / KCC_2

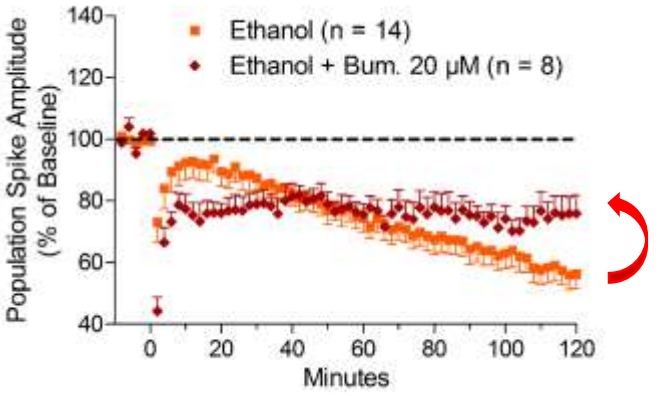


Surexpression de l'échangeur Chlore KCC2

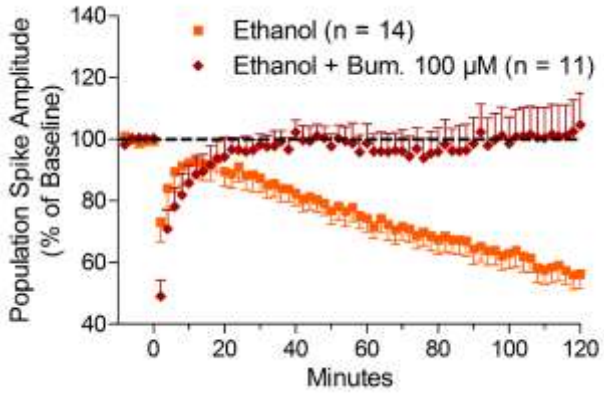
Bumétanide, diurétique, bloqueur $NKCC_1$ et KCC_2



10µM
$NKCC_1$



20µM
$NKCC_1$ + KCC_2

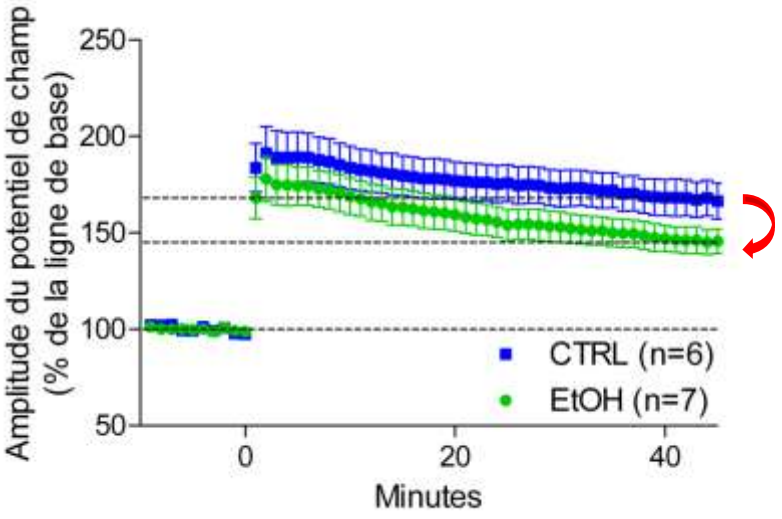


100µM
$NKCC_1$ + KCC_2

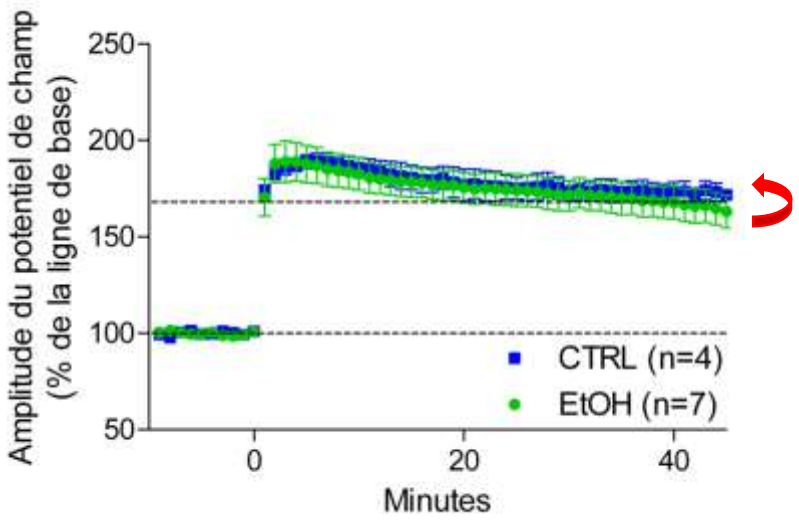
Bumétanide restore une situation normale

Homéostasie chlore et LTP ??..

Sans drogue



Bumétanide 20µM



C'est la première fois qu'en jouant sur les inhibitions on restaure les DEUX types de plasticités !!!

Conclusion 2

- **Les deux formes de plasticité synaptique (LTP et LTD) sont perturbées par l'alcoolisation in utero**
  - **Perturbations cognitives….**

- **Défaut GLU *(Reconfiguration synaptique en R-NMDA)* + $GABA_A$ *(Perturbation de l'homéostasie chlore)***

  - **Concomitant…→ *l'interaction* ??**

I) Exposition pré et postnatale et troubles de la plasticité

1) Exemple de trouble physiologique : la fonction respiratoire

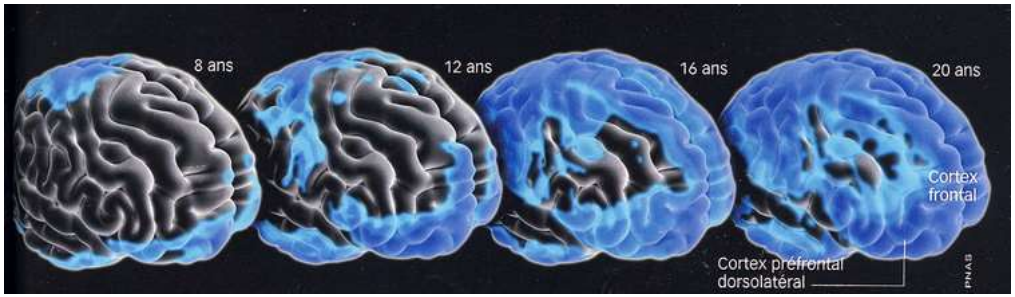
2) Troubles de la plasticité lié aux apprentissages et à la mémoire : l'hippocampe

---

II) Exposition à l'alcool chez le jeune adulte

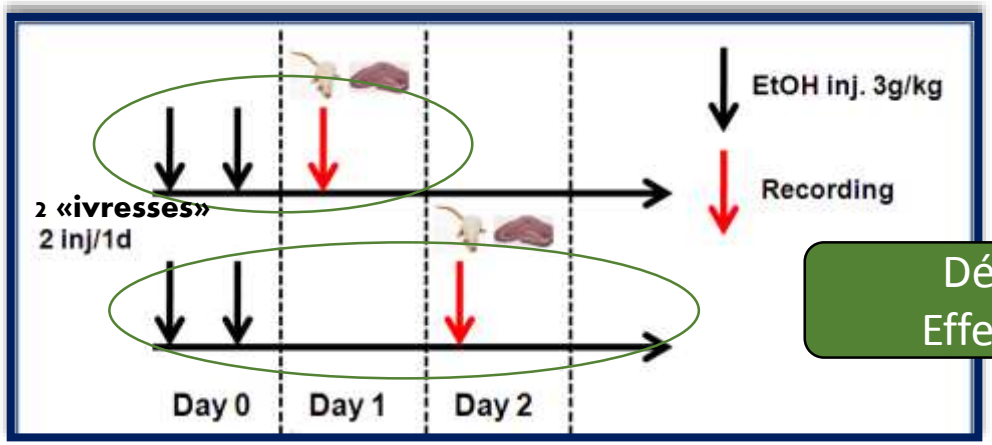
1) Effets de *quelques* ***binges*** sur la plasticité synaptique dans l'hippocampe

II) Exposition à l'alcool chez le jeune adulte



« se binger ne laisse pas de traces.. »

1) Effets de *quelques* ***binges*** sur la plasticité synaptique dans l'hippocampe



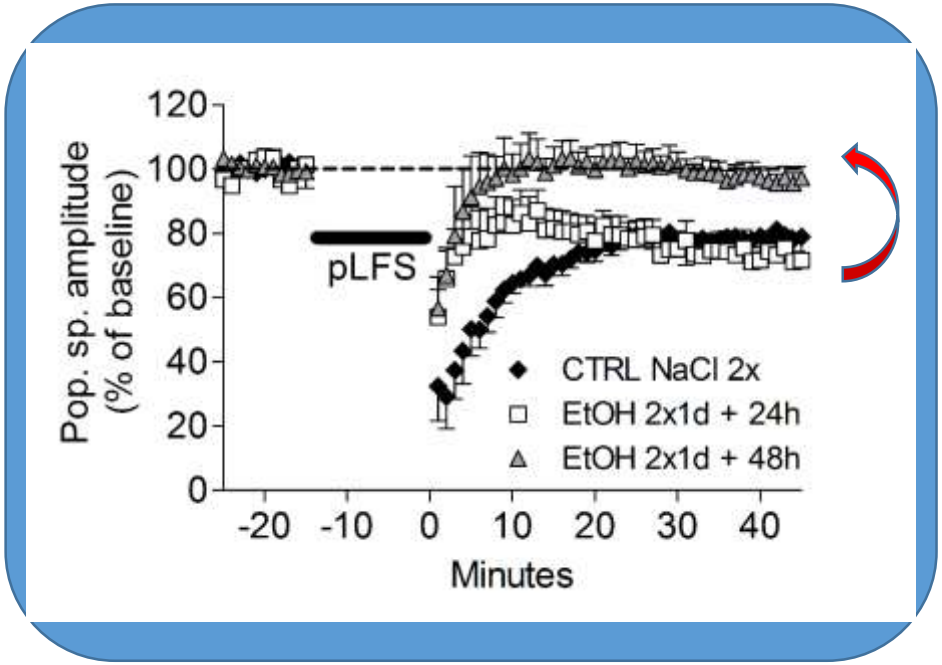
P_{50}

Délai dans les effets ?
Effet des intermittences

2 Binges en 1 jour...

....+24h

....+48h

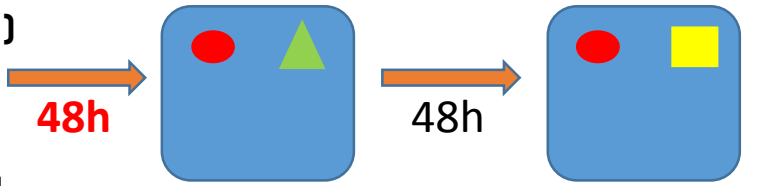


LTD abolie en 48h ..

Apprentissages après 2 binges…?
Reconnaissance d'un nouvel objet

Traitements
i.p. (2x1d)

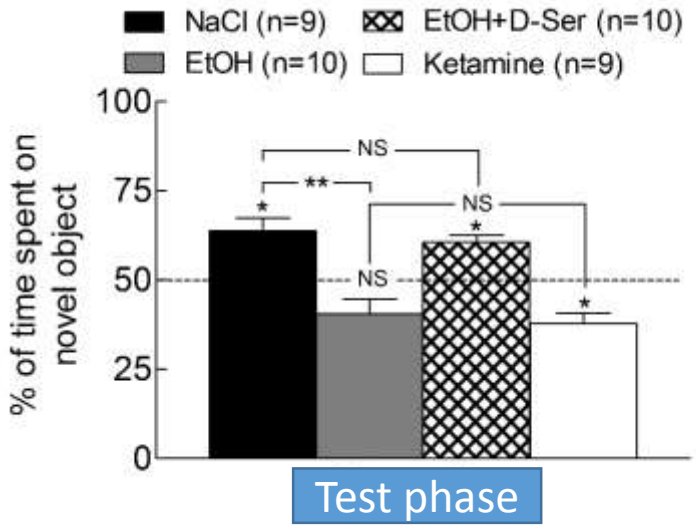
-Ethanol
-EtOH+D-sérine
-Kétamine



Acqui. phase

Test phase

LTD abolie



L'abolition de la LTD coïncide avec une mauvaise acquisition des deux premiers objets

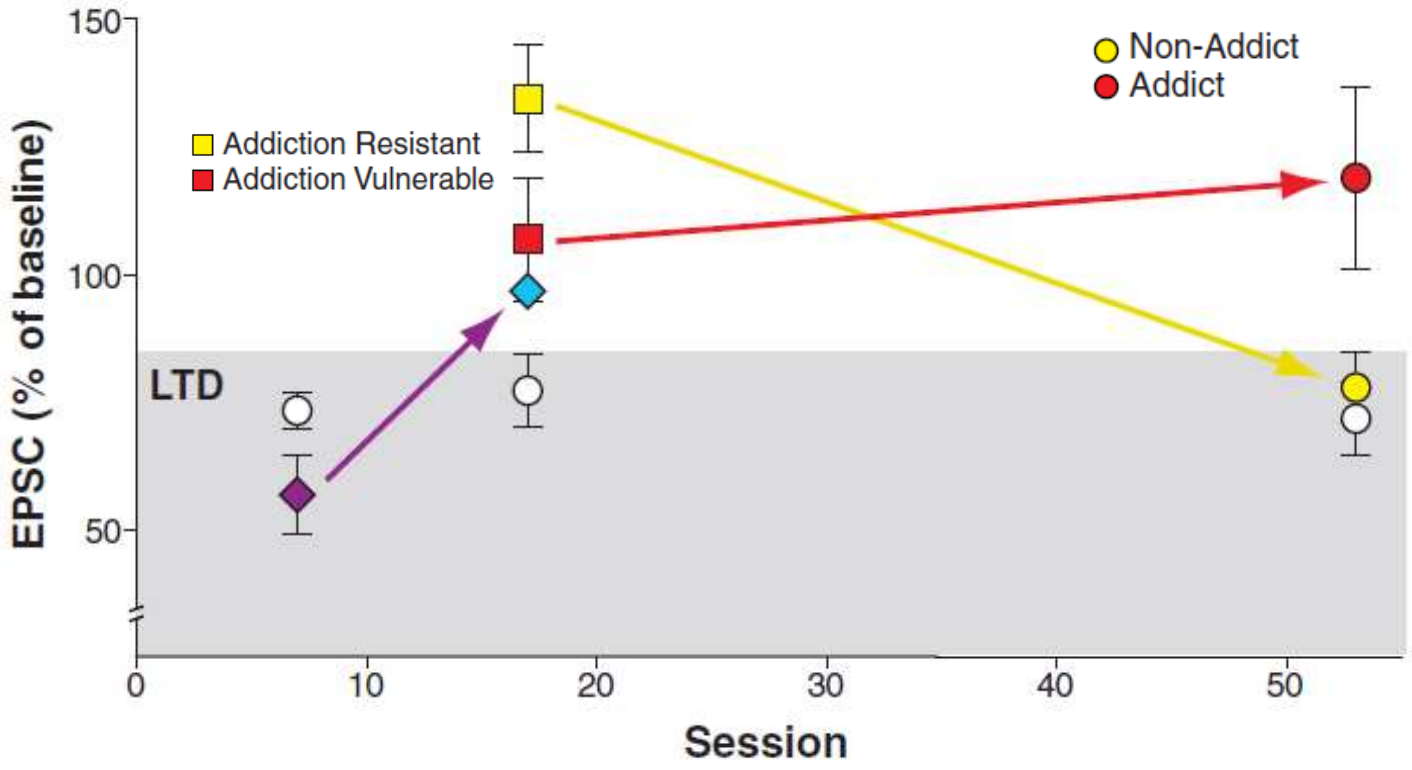
Conclusion 3

- 2 binges seulement perturbent la plasticité synaptique dans l'hippocampe
  - Nécessité de répéter l'expérience « alcool » / Fréquence ??
- La LTD est spécifiquement abolie
  - Apprentissages liées à la LTD perturbées…

- Questions supplémentaires
  - Répétition des cycles de 2 binges ??
  - Que devient la LTD ? Anaplasticité LTD ?

Anaplasticité LTD NMDA-dépdte dans le Nac. chez des rats « addicts »

Kazanetz et al., 2010



Anaplasticité LTD

Plasticité LTD restaurée

Autoadministration de cocaïne

Conclusion: La plasticité synaptique est

Un processus cellulaire impliqué dans les conséquences cognitives de l'alcoolisation précoce

et peut-être dans la transition de l'usage de drogue vers la perte de contrôle …

Inserm
Eri-24 GRAP

Remerciements

ireb

PICARDIE

- Dr M. Kervern
- Dr C. Dubois

- Futur Dr B. Silvestre de Ferron
- J. Antol (Tech)

- Dr C. Vilpoux

- Dr. M. Naassila