



Vulnérabilité neurobiologique à l'alcool: état de l'art

Florence Noble, PhD

CNRS ERL3649, INSERM 1124
Université Paris Descartes

Neuroplasticité et Thérapies des Addictions



Alcool et santé

- 3,3 millions (5.9%) des décès dans le monde en 2012
- Environ 25% des décès chez les 25-39 ans
- Implication dans l'étiologie de 200 maladies et traumatismes (dont troubles psychiatriques, maladies infectieuses)
- 3^{ème} facteur de risque de morbidité dans les pays développés
- Pertes économiques et sociales pour l'individu et la collectivité

OMS, Rapport de situation mondial sur l'alcool et la santé, 2014

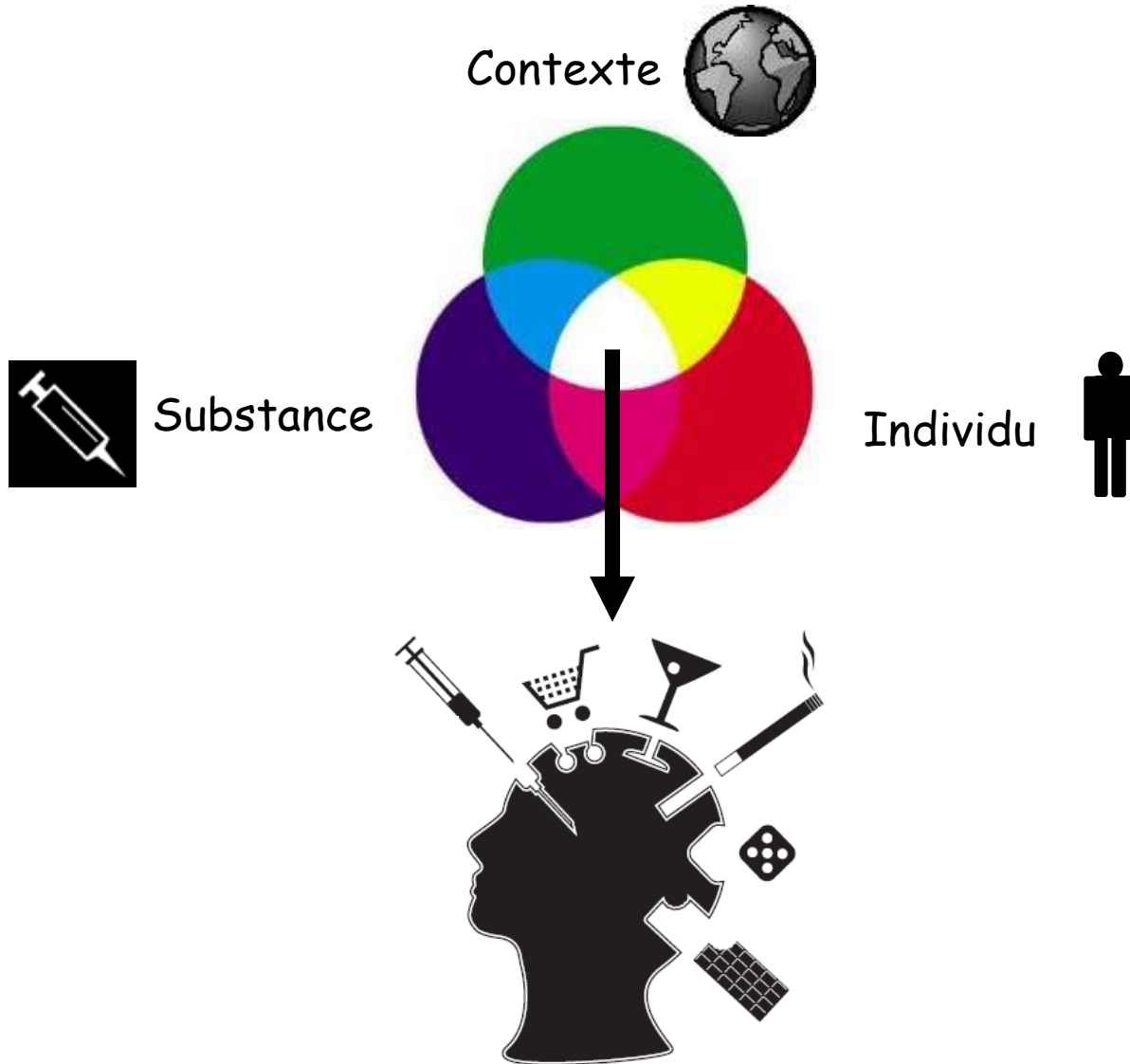


Mesures de la consommation d'alcool en France

- Expérimentation (\geq une consommation au cours de la vie, 94,9% des 18-75 ans)
- Consommation occasionnelle (< 1 fois/semaine, 38%)
- Consommation régulière (≥ 1 fois/semaine, 37%)
- Consommation quotidienne (12%)
- « Binge Drinking »/Alcoolisation Ponctuelle Importante API (6 verres en une occasion, 36%)
- Ivresse (19%)
- Abus/dépendance (5-12%): incapacité à remplir ses obligations, usage physiquement dangereux, problèmes interpersonnels, tolérance, sevrage, perte de contrôle sur quantité et temps dédié, désir persistant de diminuer



Addiction... une pathologie multifactorielle

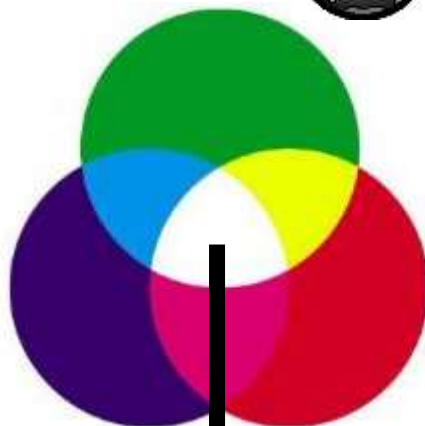




Addiction... une pathologie multifactorielle

Précocité de l'exposition à l'alcool
Accessibilité
...

Contexte



Epigénétique
.....



Substance

Individu



Modes de consommation
.....

Personnalité/tempérament
Génétique
Microbiote
.....





Plan:

- ✓ Poids de l'héritabilité dans les addictions à l'alcool
- ✓ Rôle de l'environnement
- ✓ Les modes de consommation
- ✓ Rôle du microbiote

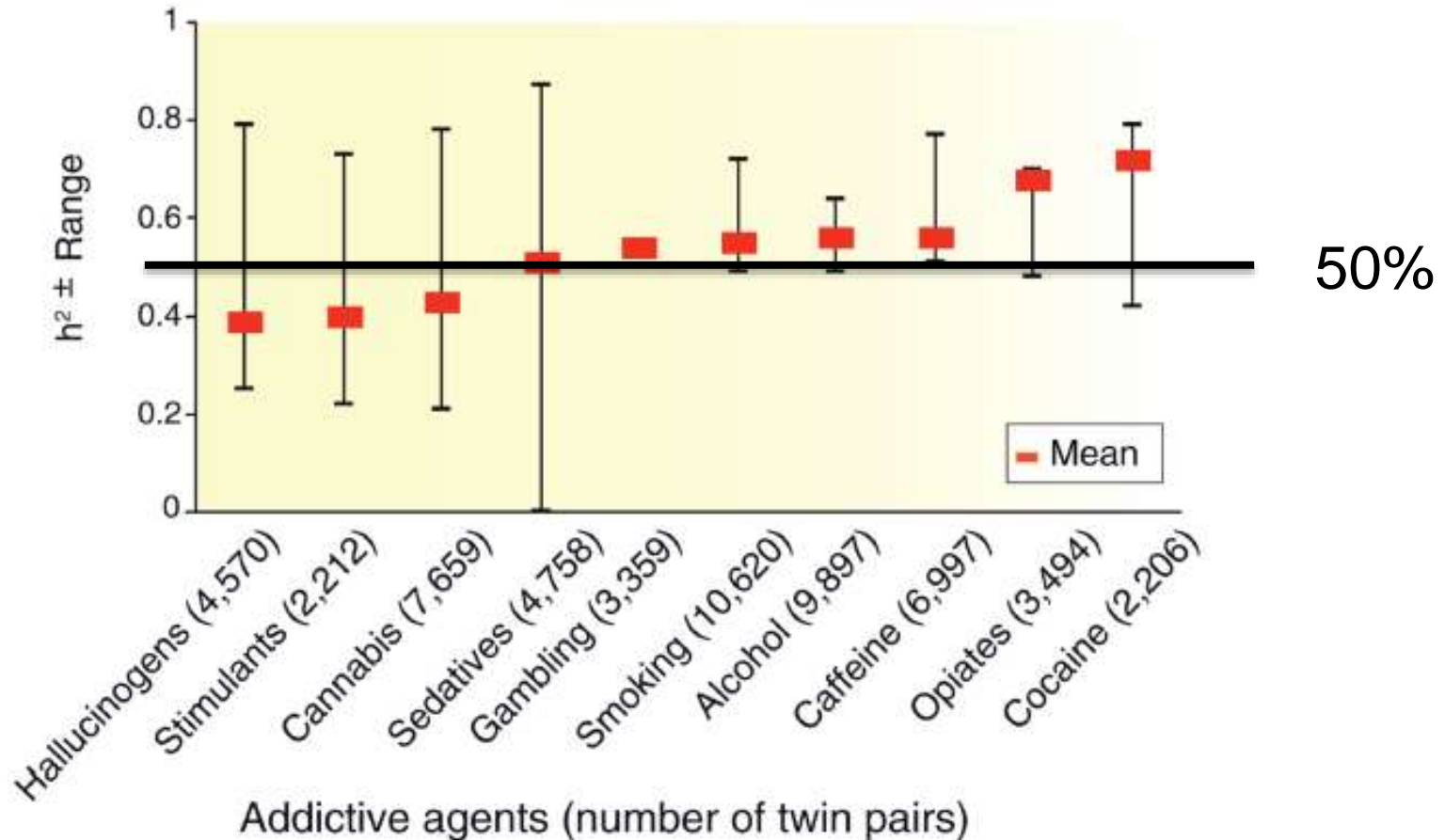


Plan:

- ✓ Poids de l'héritabilité dans les addictions à l'alcool
- ✓ Rôle de l'environnement
- ✓ Les modes de consommation
- ✓ Rôle du microbiote



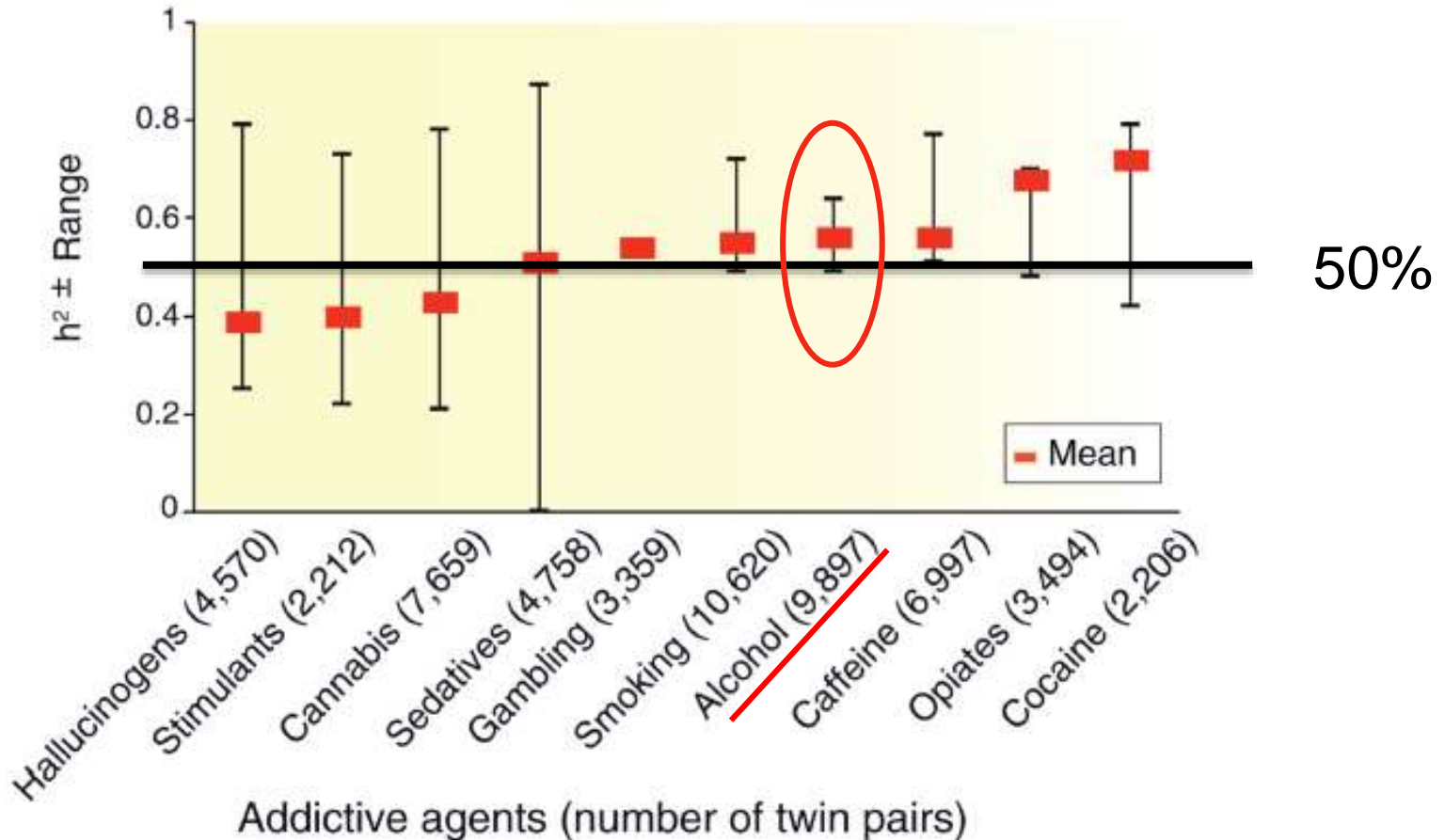
Héritabilité: ce qui est du à son patrimoine génétique



Goldman et al. (2005) Nat Rev Genet



Héritabilité: ce qui est du à son patrimoine génétique



Goldman et al. (2005) Nat Rev Genet



Criblage du génome pour la consommation d'alcool

- ❑ 2,5 millions de variants génétiques testés selon la consommation d'alcool (gramme par jour et par kilo)
- ❑ 12 échantillons européens, avec 26.316 sujets
- ❑ SNP rs6943555 de AUTS2 associé à la consommation d'alcool ($P = 4 \times 10^{-8}$ to $P = 4 \times 10^{-9}$)

Réduction de 5% de la consommation (un verre, consommé en moyenne par jour, pour toute la cohorte)....

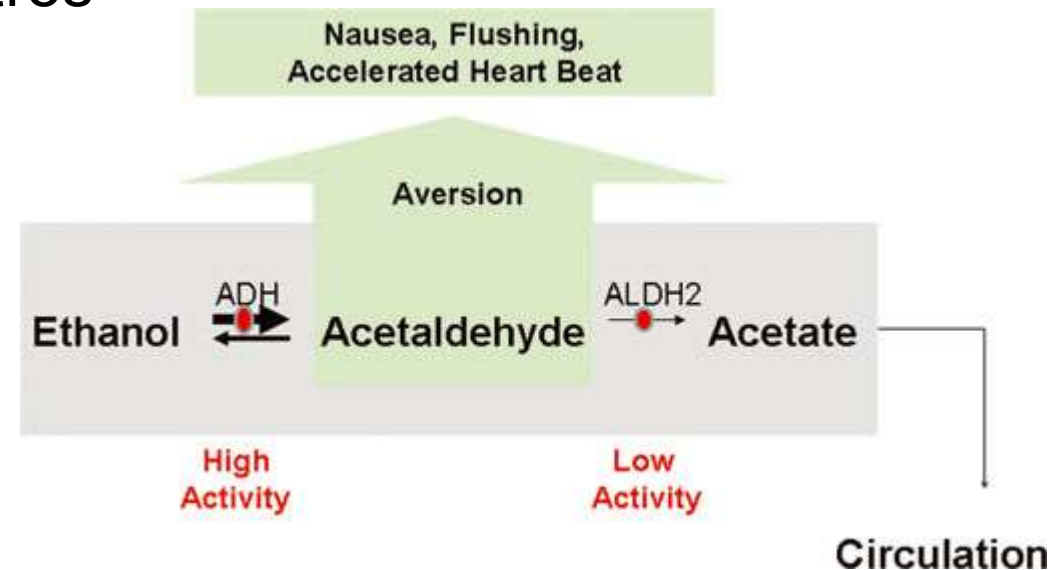
Schumann et al. (2011) PNAS 108 (17) 7119-7124



30 GWAS sur l'alcoolisme

Très rares réplique inter-études, excepté pour

- ADH et ALDH2
- GABA_A, et quelques autres



Rietschel and Treutlein (2012) *Ann. N Y Acad*



Le système dopaminergique

D2R

Studied phenotype	Number of			OR	p-value (meta-analysis) for	
	Studies	Patients	Controls		Association	Heterogeneity
Alcohol-dependence	40	5,305	3,994	1.31	4.58×10^{-8}	7.58×10^{-7}
Nicotine-dependence	23	8,873	10,942	0.92	0.04	1.07×10^{-11}
Opiate-dependence	9	2,364	1,826	1.09	2.2×10^{-5}	5.00×10^{-4}
Stimulant-dependence	10	2,292	2,527	1.00	0.07	0.01

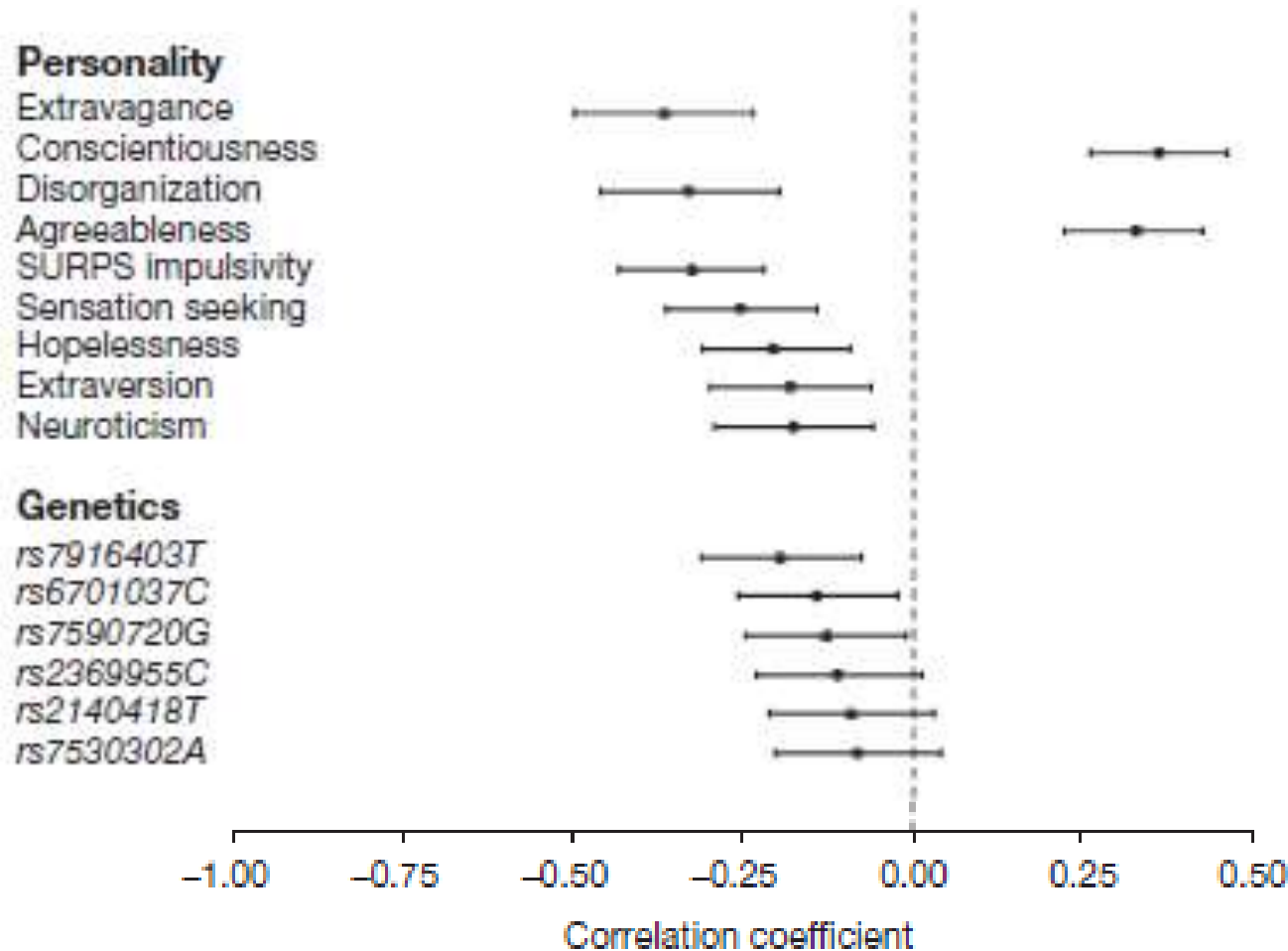
Table 2 Genes involved in the dopamine pathway (and *ANKK1*) having one or more variants associated with one or more addictions, and related deficit(s) in impulse control (*derived from* Kreek et al. 2005)

Gene	Impulsivity	Risk taking	Stress reactivity	Addiction	Drug
<i>DRD2</i>	-	-	-	+	Alcohol; Addiction
<i>ANKK1</i>	-	+	-	+	Alcohol; Addiction
<i>DRD3</i>	-	+	-	+	Alcohol; Stimulants; Addiction
<i>DRD4</i>	+	+	-	+	Opiates; Stimulants; Alcohol; Addiction
<i>DBH</i>	-	-	-	+	Stimulants; Addiction
<i>DAT</i>	+	-	-	+	Alcohol; Addiction
<i>MAOA</i>	+	-	-	+	Alcohol; Addiction
<i>COMT</i>	+	-	+	+	Alcohol; Opiates

Gorwood et al. (2012) *Hum Genet*



Les facteurs de risque à 14 ans du binge drinking à 16 ans: rôle majeur des facteurs de personnalité/tempérament



Whelan et al. (2014) Nature 512 (7513) 185-189



Poids de l'héritabilité dans les addictions à l'alcool

- La génétique est clairement intéressante.
- 22.000 gènes impliqués dans autre chose que l'alcoolodépendance.
- Les facteurs génétiques ne vont pas directement expliquer le risque, ils vont être en interaction avec l'environnement.



Plan:

- ✓ Poids de l'héritabilité dans les addictions à l'alcool
- ✓ Rôle de l'environnement
- ✓ Les modes de consommation
- ✓ Rôle du microbiote

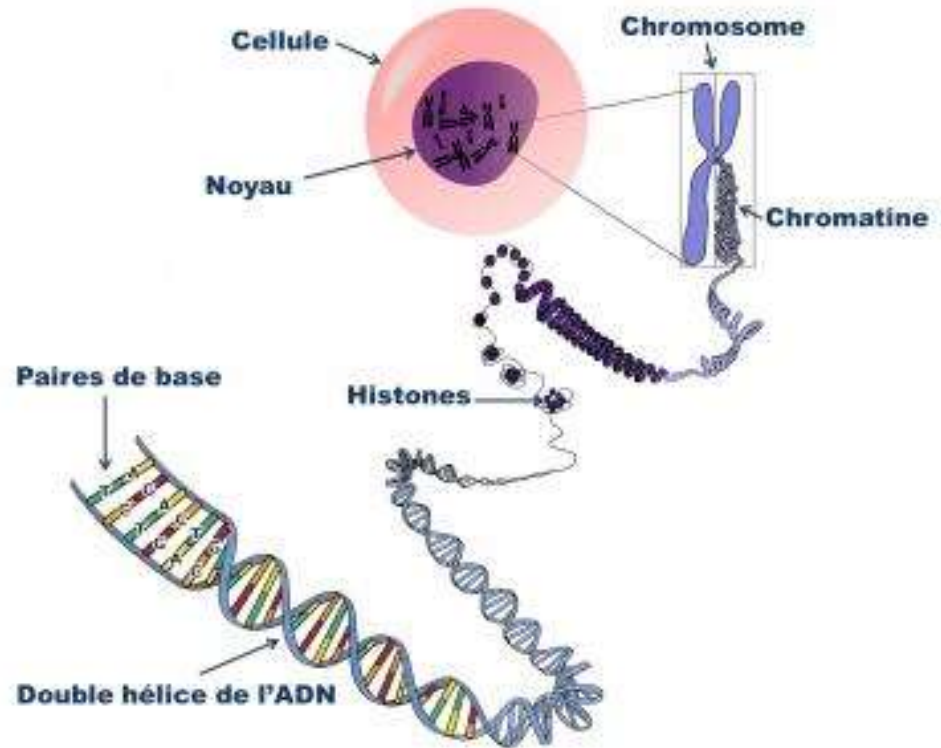


Epigénétique

L'épigénétique est l'ensemble des mécanismes moléculaires concernant le génome et l'expression des gènes, qui peuvent être influencés par l'environnement et l'histoire individuelle

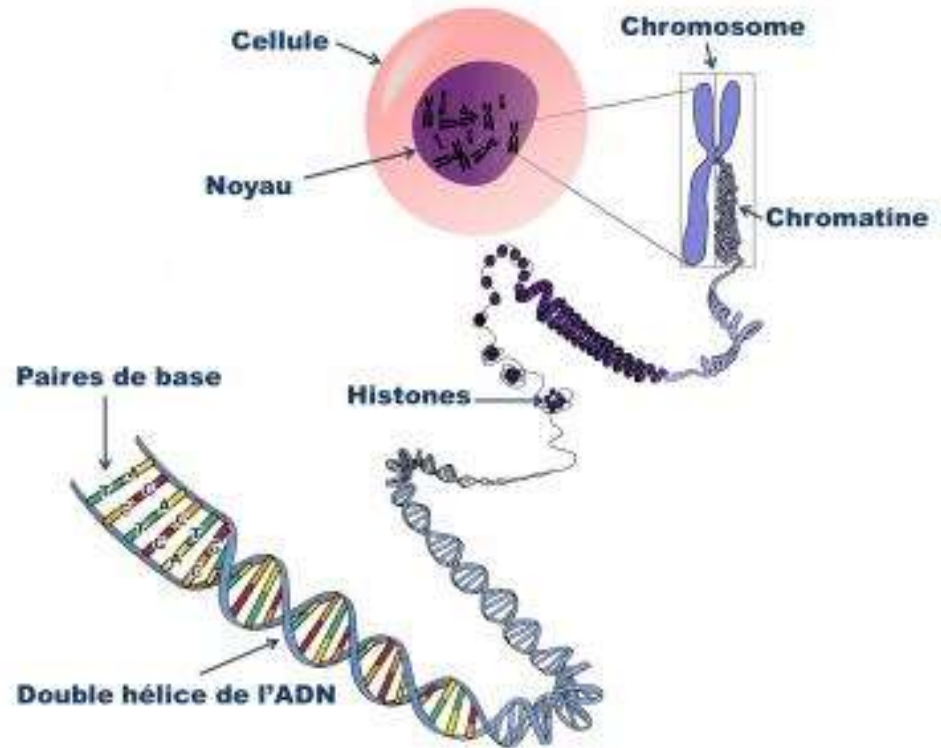
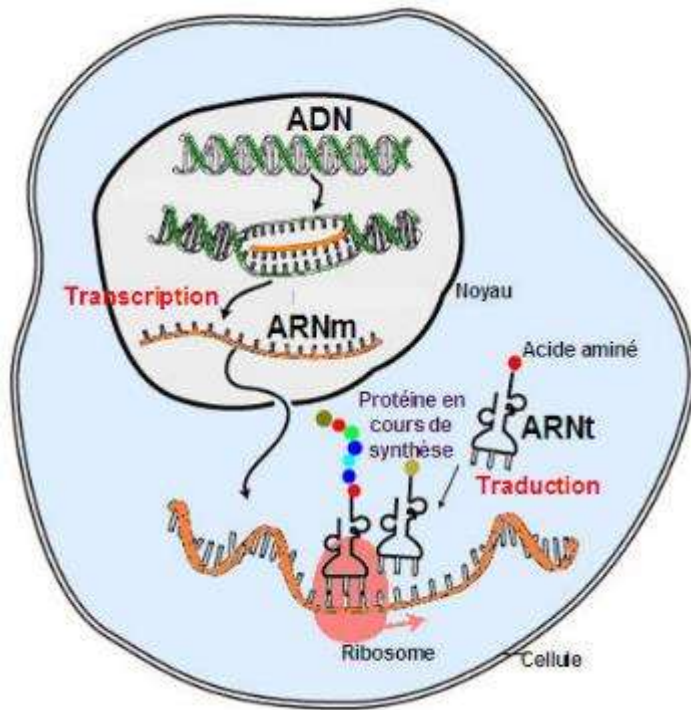


Chromosomes: support de la génétique. Mais où se situe l'épigénétique?





Chromosomes: support de la génétique. Mais où se situe l'épigénétique?

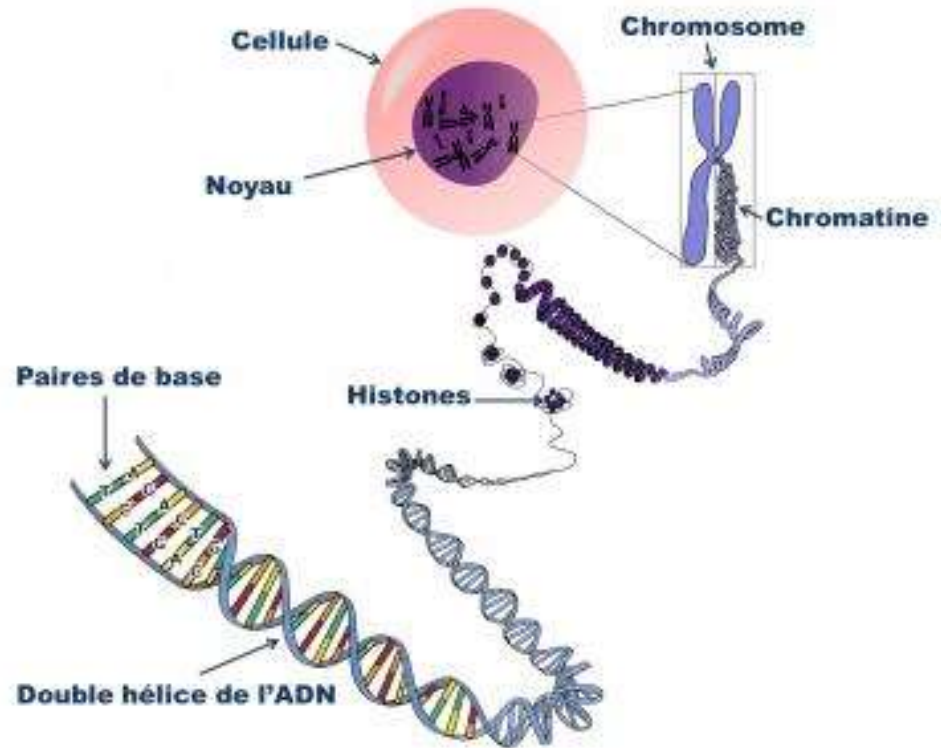
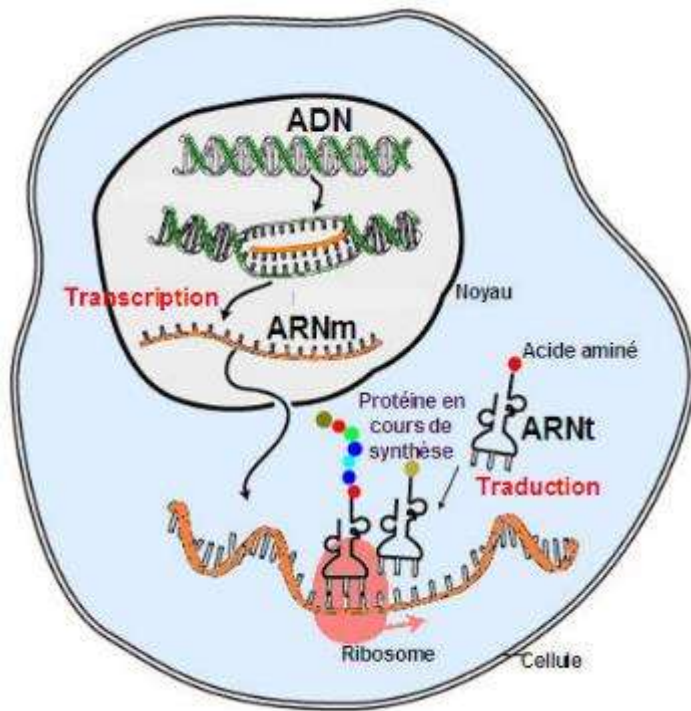




Méthylation de l'ADN: module la fixation des facteurs de transcription et d'expression des gènes.

Modifications chimiques des histones: modifie l'accès au gène.

Petits et longs ARN non-codants: dégrade l'ARN et inhibe sa traduction





Epigénétique

L'épigénétique est l'ensemble des mécanismes moléculaires concernant le génome et l'expression des gènes, qui peuvent être influencés par l'environnement et l'histoire individuelle

Environnement: alimentation, drogues, pesticides...

Histoire individuelle: stress, comportement maternel....



Action de l'alcool sur l'épigénétique: hypométhylation

Sub-root	GO ID	Category name	Reference genes	
Biological process	GO:0007033	Vacuole organization	VPS18, BECN1	
	GO:0010647	Positive regulation of cell communication	NEK6, BECN1, GRIA4	
	GO:0006996	Organelle organization	VPS18, ERCC1, NEK6, BECN1, ASPM	
	GO:0033043	Regulation of organelle organization	ERCC1, NEK6	
	GO:0000087	M phase of mitotic cell cycle	NEK6, ASPM	
	GO:0000280	Nuclear division	NEK6, ASPM	
	GO:0048285	Organelle fission	NEK6, ASPM	
	GO:0007067	Mitosis	NEK6, ASPM	
	GO:0051301	Cell division	NEK6, ASPM	
	GO:0000279	M phase	NEK6, ASPM	
	Molecular function	GO:0001883	Purine nucleoside binding	TXNRD1, NEK6
		GO:0004871	Signal transducer activity	NEK6, GRIA4
		GO:0046914	Transition metal ion binding	VPS18, NUDT15
		GO:0005515	Protein binding	VPS18, ERCC1, NEK6, ASPM, BECN1, CRMP1, XK, GRIA4
GO:0005488		Binding	VPS18, TXNRD1, ERCC1, NEK6, ASPM, BECN1, CRMP1, NUDT15, GRIA4, XK, SNAPC1	
GO:0001882		Nucleoside binding	TXNRD1, NEK6	
GO:0043169		Cation binding	VPS18, NEK6, NUDT15	
GO:0003824		Catalytic activity	TXNRD1, PIGB, ERCC1, TITL12, NEK6, NUDT15, CRMP1	
GO:0060089		Molecular transducer activity	NEK6, GRIA4	
GO:0046872		Metal ion binding	VPS18, NEK6, NUDT15	
Cellular component	GO:0005819	Spindle	CRMP1, ASPM	
	GO:0044430	Cytoskeletal part	VPS18, CRMP1, ASPM, GRIA4	
	GO:0005856	Cytoskeleton	VPS18, CRMP1, ASPM, GRIA4	
	GO:0043228	Non-membrane-bounded organelle	MRPS10, VPS18, ERCC1, CRMP1, ASPM, GRIA4	
	GO:0043229	Intracellular organelle	VPS18, TXNRD1, ERCC1, CDCA4, NEK6, ASPM, MRPS10, PIGB, CRMP1, BECN1, GRIA4, SNAPC1	
	GO:0043227	Membrane-bounded organelle	VPS18, TXNRD1, ERCC1, CDCA4, NEK6, ASPM, MRPS10, PIGB, BECN1, GRIA4, SNAPC1	
	GO:0043231	Intracellular membrane-bounded organelle	VPS18, TXNRD1, ERCC1, CDCA4, NEK6, ASPM, MRPS10, PIGB, BECN1, GRIA4, SNAPC1	
	GO:0043226	Organelle	VPS18, TXNRD1, ERCC1, CDCA4, NEK6, ASPM, MRPS10, PIGB, CRMP1, BECN1, GRIA4, SNAPC1	
	GO:0043232	Intracellular non-membrane-bounded organelle	MRPS10, VPS18, ERCC1, CRMP1, ASPM, GRIA4	
	GO:0044422	Organelle part	VPS18, PIGB, ERCC1, CRMP1, BECN1, ASPM, GRIA4	

Méthylome sur lymphocytes (63 AD vs 65 contrôles)

Alcool déshydrogénase 1A (ADH1A)
ADH7

Aldéhyde déshydrogénase 3B2
Cytochrome P450 2A13

- Implication de gènes des ADH et ALDH
- Identification de nouveaux gènes candidats à l'AD

Zhang et al. (2013) *Addict Biol*



Plan:

- ✓ Poids de l'héritabilité dans les addictions à l'alcool
- ✓ Rôle de l'environnement
- ✓ Les modes de consommation
- ✓ Rôle du microbiote



Focus sur les consommations précoces

Neuropharmacology 67 (2013) 521–531



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Neuropharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuropharm



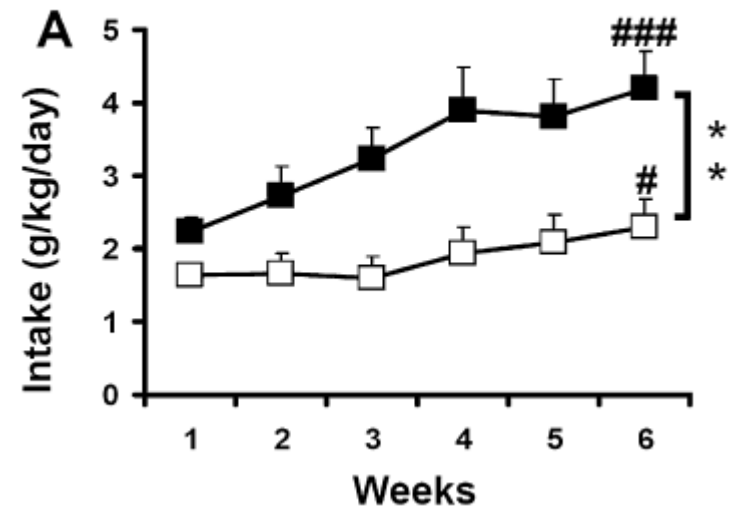
Alcohol intoxications during adolescence increase motivation for alcohol in adult rats and induce neuroadaptations in the nucleus accumbens

Stéphanie Alaux-Cantin¹, Vincent Warnault^{1,2}, Rémi Legastelois, Béatrice Botia, Olivier Pierrefiche, Catherine Vilpoux, Mickaël Naassila*

INSERM ERI 24, Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP), Université de Picardie Jules Verne, UFR de Pharmacie, SFR CAP Santé 1 rue des Louvels, Amiens 80000, France

- Pré-exposition EtOH
- Naïfs

Intermittent 20% EtOH access





Focus sur les consommations précoces

Neuropharmacology 67 (2013) 521–531



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Neuropharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuropharm

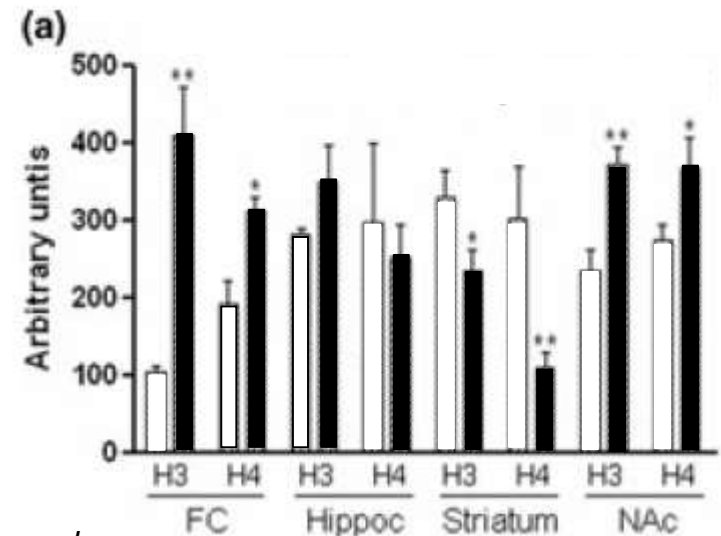


Alcohol intoxications during adolescence increase motivation for alcohol in adult rats and induce neuroadaptations in the nucleus accumbens

Stéphanie Alaux-Cantin¹, Vincent Warnault^{1,2}, Rémi Legastelois, Béatrice Botia, Olivier Pierrefiche, Catherine Vilpoux, Mickaël Naassila*

INSERM ERI 24, Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances (GRAP), Université de Picardie Jules Verne, UFR de Pharmacie, SFR CAP Santé 1 rue des Louvels, Amiens 80000, France

■ Pré-exposition EtOH
□ Naïfs



Pascual et al. (2009) J. Neurochem.



Suivi d'une cohorte en France

- 3/4 des jeunes qui consomment de façon excessive à l'adolescence (Binge drinking, ivresse...) n'ont pas ce comportement à l'âge adulte
- 1/4 des jeunes qui ont des problèmes à l'adolescence vont avoir les mêmes problèmes à l'âge adulte

L'abus d'alcool à l'adolescence multiplie par 4 la probabilité du risque d'abus d'alcool à l'âge adulte



Plan:

- ✓ Poids de l'héritabilité dans les addictions à l'alcool
- ✓ Rôle de l'environnement
- ✓ Les modes de consommation
- ✓ Rôle du microbiote



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Review

The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review



Le microbiote intestinal : un rôle potentiel dans les troubles psychiatriques majeurs

G. Fond^{a,*}, W. Boukouaci^{b,1}, G. Chevalier^c, A. Regnault^d, G. Eberl^c, N. Hamdani^a,
F. Dickerson^e, A. Macgregor^f, L. Boyer^g, A. Dargel^a, J. Oliveira^b, R. Tamouza^{b,2},
M. Leboyer^{a,2}

^aInserm U955, FondaMental Foundation, Paris-Est university, Chenevier Hospital, AP-HP, GHU Mondor, DHU Pe-Psy, Pavillon Hartmann, 40, rue Mesly, 94000 Créteil, France

^bJean-Dausset Laboratory & Inserm, UMRS 940, Saint-Louis hospital, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

^cUnité de développement du tissu lymphoïde, Institut Pasteur, 25, rue du Dr. Roux, 75724 Paris, France

^dInserm, Institut Pasteur, aviesan/institut multi-organismes immunologie, hématologie et pneumologie (ITMO IHP), bâtiment Biopark, 8, rue de la Croix Jarry 1^{er} étage, 75013 Paris, France

^eStanley Research Program, Sheppard Pratt Health System, 6501N, Charles Street, MD 21204 Baltimore, United States

^fInserm U1061, academic adult psychiatry department, Montpellier 1 university, La Colombière hospital, Montpellier CHRU, 191, avenue du doyen Gaston-Géraud, 34295 Montpellier cedex, France

^gEA 3279-Self-perceived Health Assessment Research Unit, School of Medicine, La Timone University, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France



Prise de médicaments:
antibio / anti-inflammatoires



Ménopause

Stress



Dysbiose
"Mon microbiote va mal"



Alcool

Alimentation inadaptée
Edulcorants



Sport intensif

Toxines, polluants,
additifs alimentaires...



Infections
bactériennes





Prise de médicaments:
antibio / anti-inflammatoires



Ménopause

Stress



Dysbiose
"Mon microbiote
va mal"



Alcool

Alimenta
Edi

Toxines,
additifs ali

W J G P World Journal of
Gastrointestinal Pathophysiology

intensif

ions
ennes

Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
DOI: 10.4291/wjgp.v5.i4.514

World J Gastrointest Pathophysiol 2014 November 15; 5(4): 514-522
ISSN 2150-5330 (online)
© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

Alterations of the gut microbiome and metabolome in alcoholic liver disease

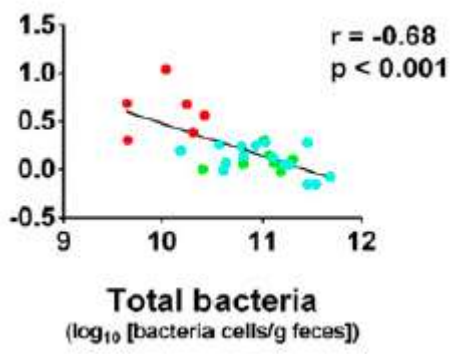
Wei Zhong, Zhanxiang Zhou



Microbiote intestinal, perméabilité intestinale, risque de rechute chez les AD

Leclercq et al. (2014) PNAS 111(42):E4485-93

Intestinal permeability
(log [% ⁵¹Cr-EDTA/g creat])

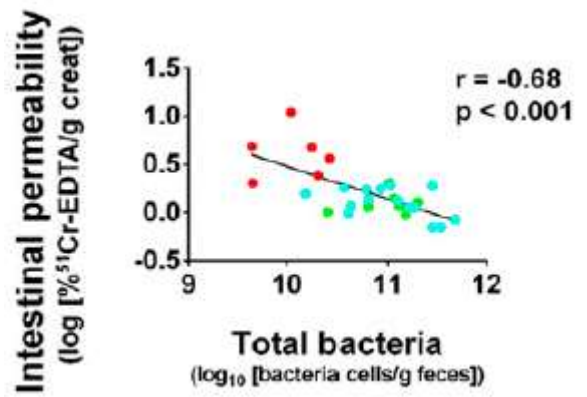


- Corrélation négative : qté bactérie/PI

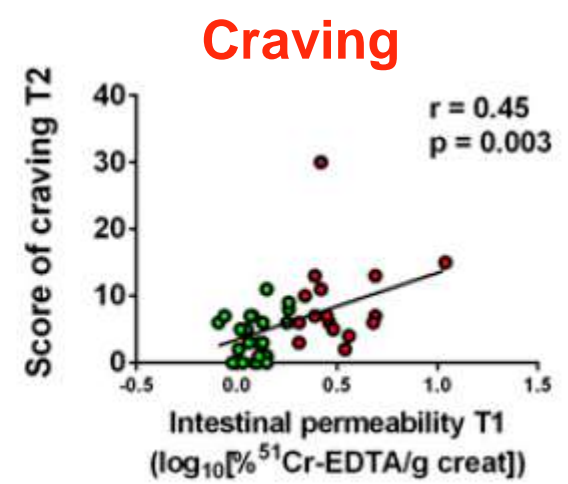
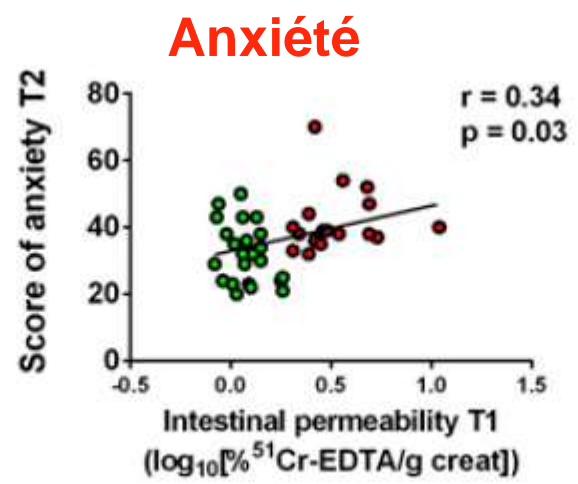
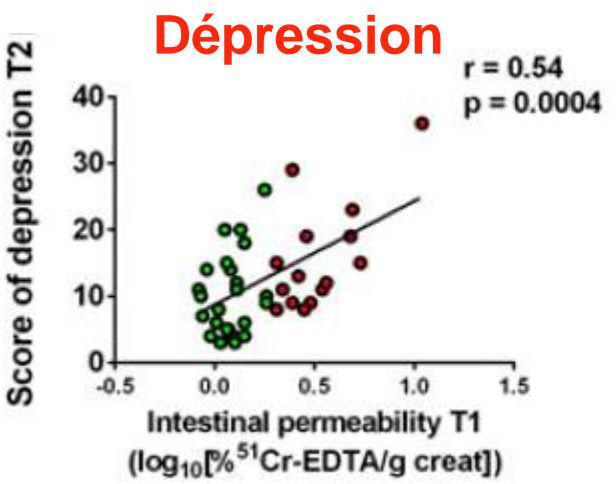


Microbiote intestinal, perméabilité intestinale, risque de rechute chez les AD

Leclercq et al. (2014) PNAS 111(42):E4485-93



- Corrélation négative : qté bactérie/PI
- Corrélation positive: sévérité des symptômes/PI





**Le Microbiote
intestinal
influence**

**la chimie
de
votre
cerveau**

**votre
humeur**

**et
vos
comportements**



Pour conclure:

- Facteurs génétiques (mais AD pas une maladie génétique)
- Epigénétique (qui est dépendante de la génétique)
- Les consommations précoces
- Le microbiote



Pour conclure:

- Facteurs génétiques (mais AD pas une maladie génétique)
- Epigénétique (qui est dépendante de la génétique)
- Les consommations précoces
- Le microbiote

Evolution des
connaissances dans la
vulnérabilité à l'AD



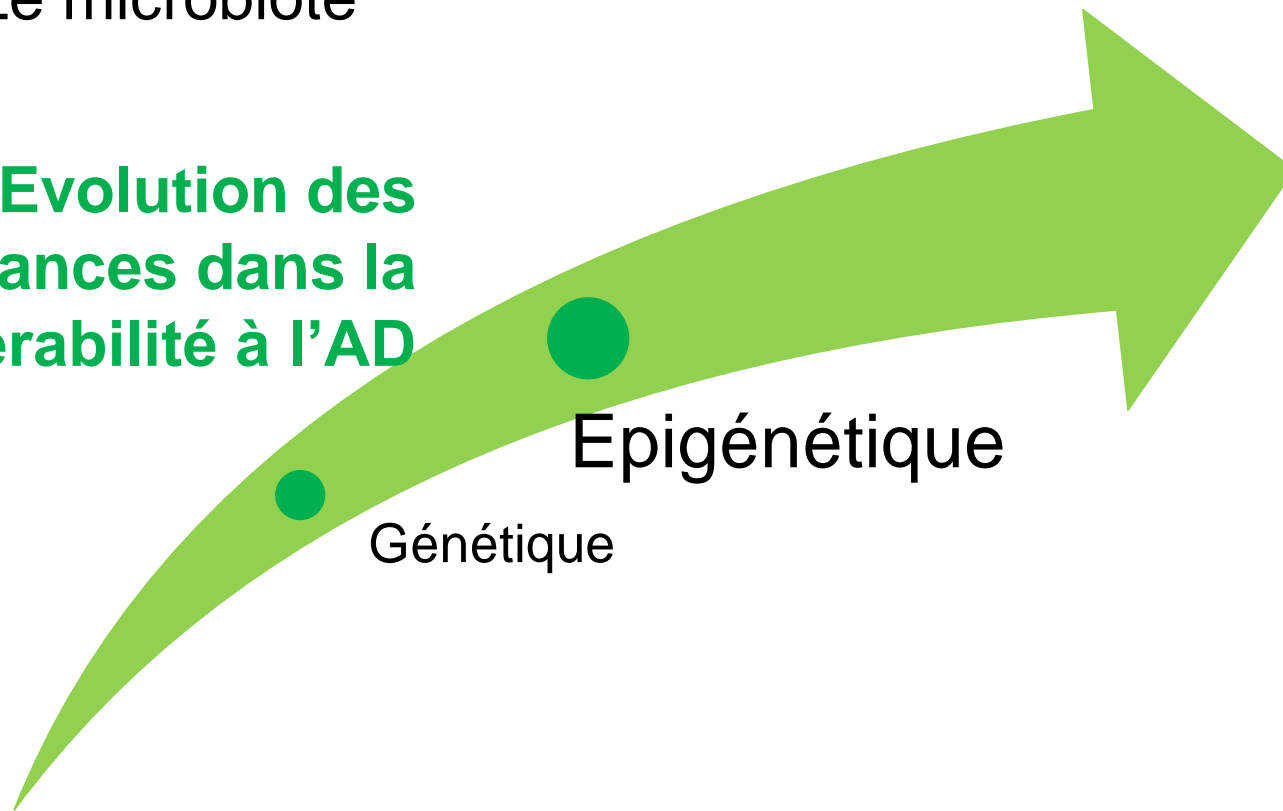
Génétique



Pour conclure:

- Facteurs génétiques (mais AD pas une maladie génétique)
- Epigénétique (qui est dépendante de la génétique)
- Les consommations précoces
- Le microbiote

Evolution des
connaissances dans la
vulnérabilité à l'AD

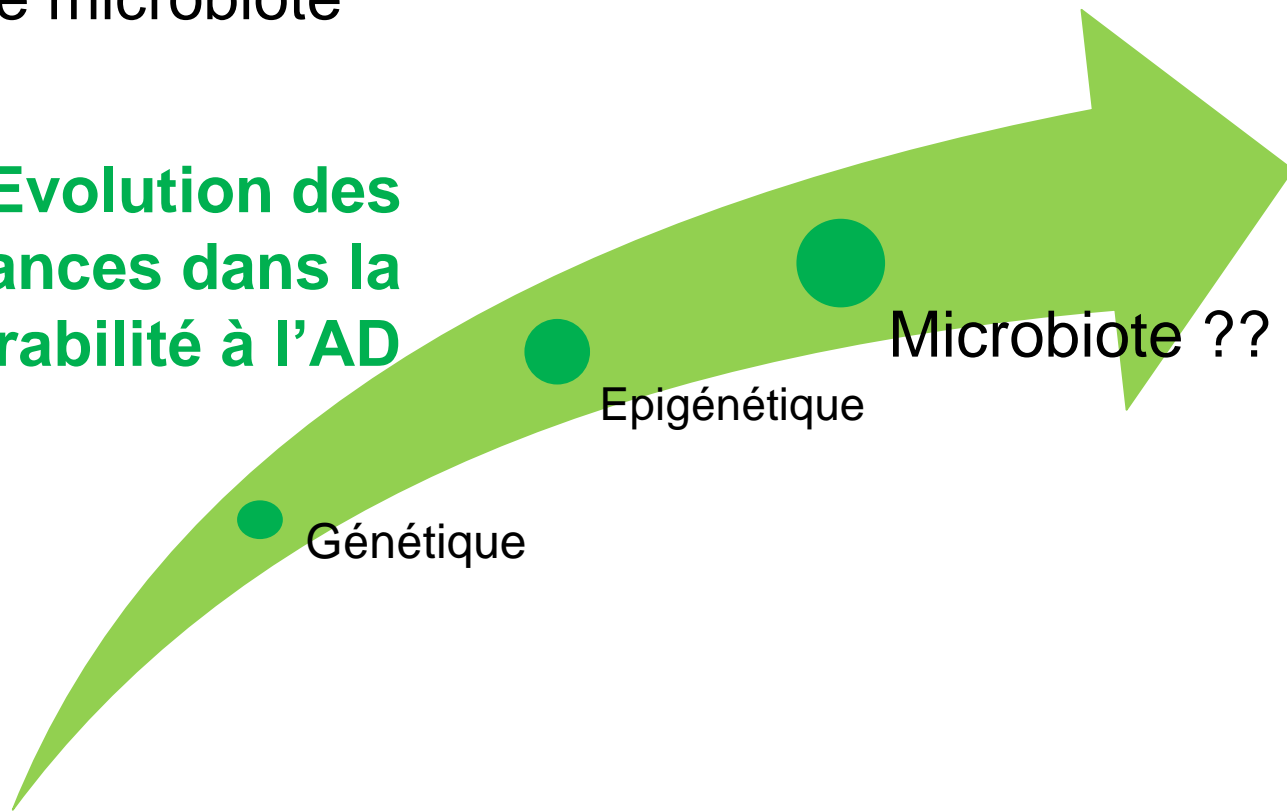




Pour conclure:

- Facteurs génétiques (mais AD pas une maladie génétique)
- Epigénétique (qui est dépendante de la génétique)
- Les consommations précoces
- Le microbiote

Evolution des connaissances dans la vulnérabilité à l'AD

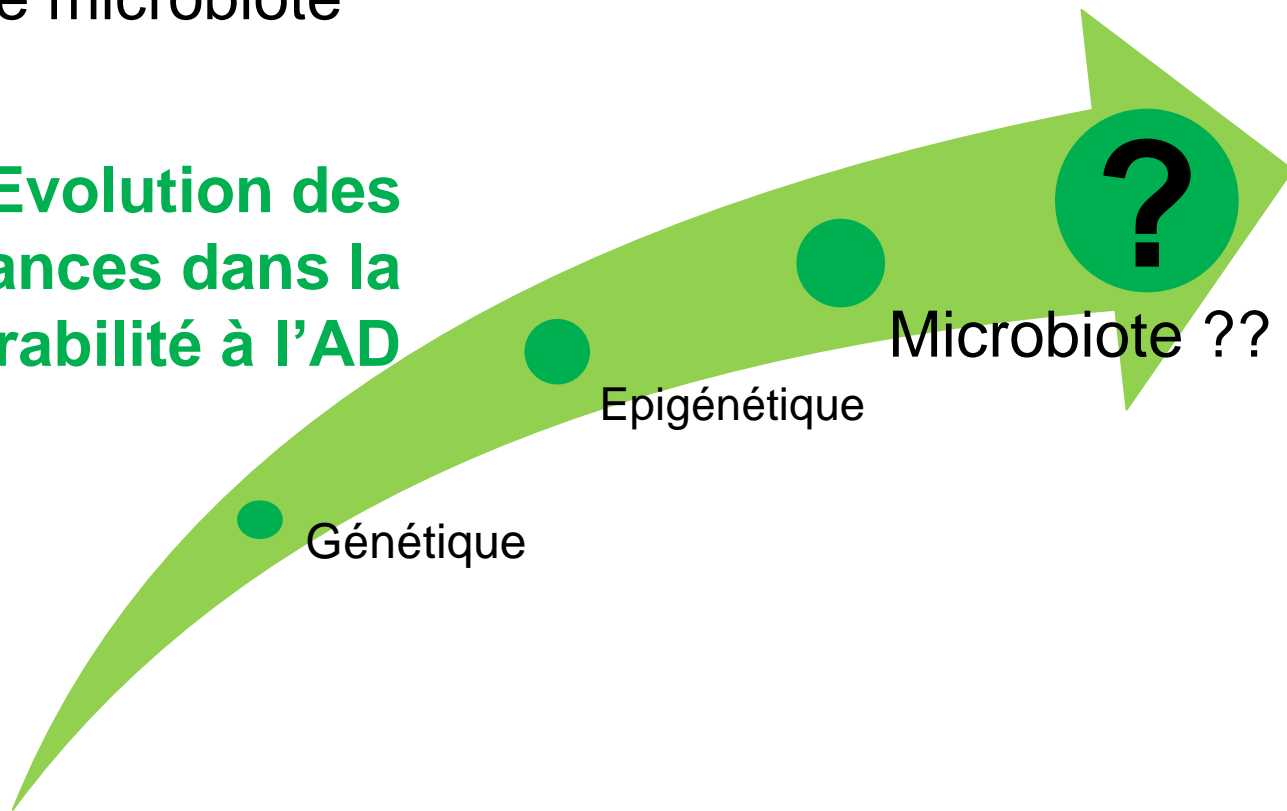




Pour conclure:

- Facteurs génétiques (mais AD pas une maladie génétique)
- Epigénétique (qui est dépendante de la génétique)
- Les consommations précoces
- Le microbiote

Evolution des connaissances dans la vulnérabilité à l'AD





« la pollution atmosphérique aux particules les plus fines peut favoriser l'anxiété, par le biais de processus biochimiques »

Données issues d'une cohorte de plus de 70 000 infirmières américaines, suivies depuis 1976.

Power et al. (2015, 24 Mars) British Medical Journal (BMJ): The relation between past exposure to fine particulate air pollution and prevalent anxiety: observational cohort study.