

Mais quelles sont les importances relatives
dans les effets de l'éthanol?



En tant que:

- SUBSTRAT
 - NUTRIMENT
 - TOXIQUE
 - ET/OU
 - DROGUE ?
- De l'alcool lui-même?
 - De ses métabolismes?
 - De ses métabolites?
(« Acétaldéhyde ».....R
adicaux.....)
 - Des régimes
alimentaires
 - De la manière de
boire.....

Etude de la microorganisation des membranes (plasmiques) lors d'alcoolisations chez l'animal et chez l'homme

- Passage des membranes par l'alcool?
 - Site? Coefficient de partition
- Microorganisation:
 - Désorganisation , Adaptation (Technique Physique: Polarisation de fluorescence)
- Changement de Composition
 - Rôle des lipides
 - Rôle de l'acide sialique
- Déglycosylation des Protéines: lien avec la CDT

INFLUX

NEURONE PRÉSYPNAPTIQUE

Enzyme de synthèse

Précurseur du
neuromédiateur

Vésicule

◇ : Neuromédiateur

Enzyme de dégradation

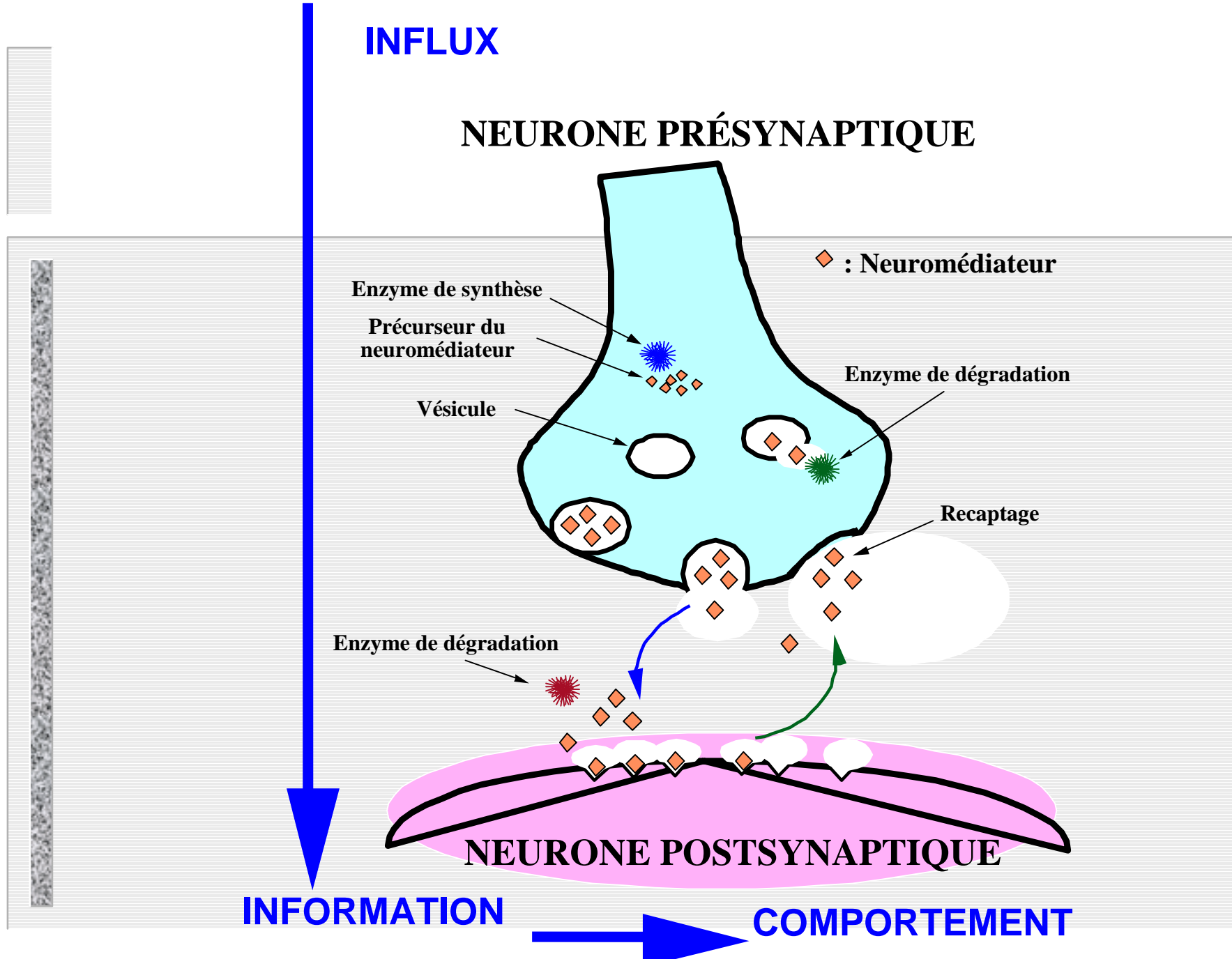
Recaptage

Enzyme de dégradation

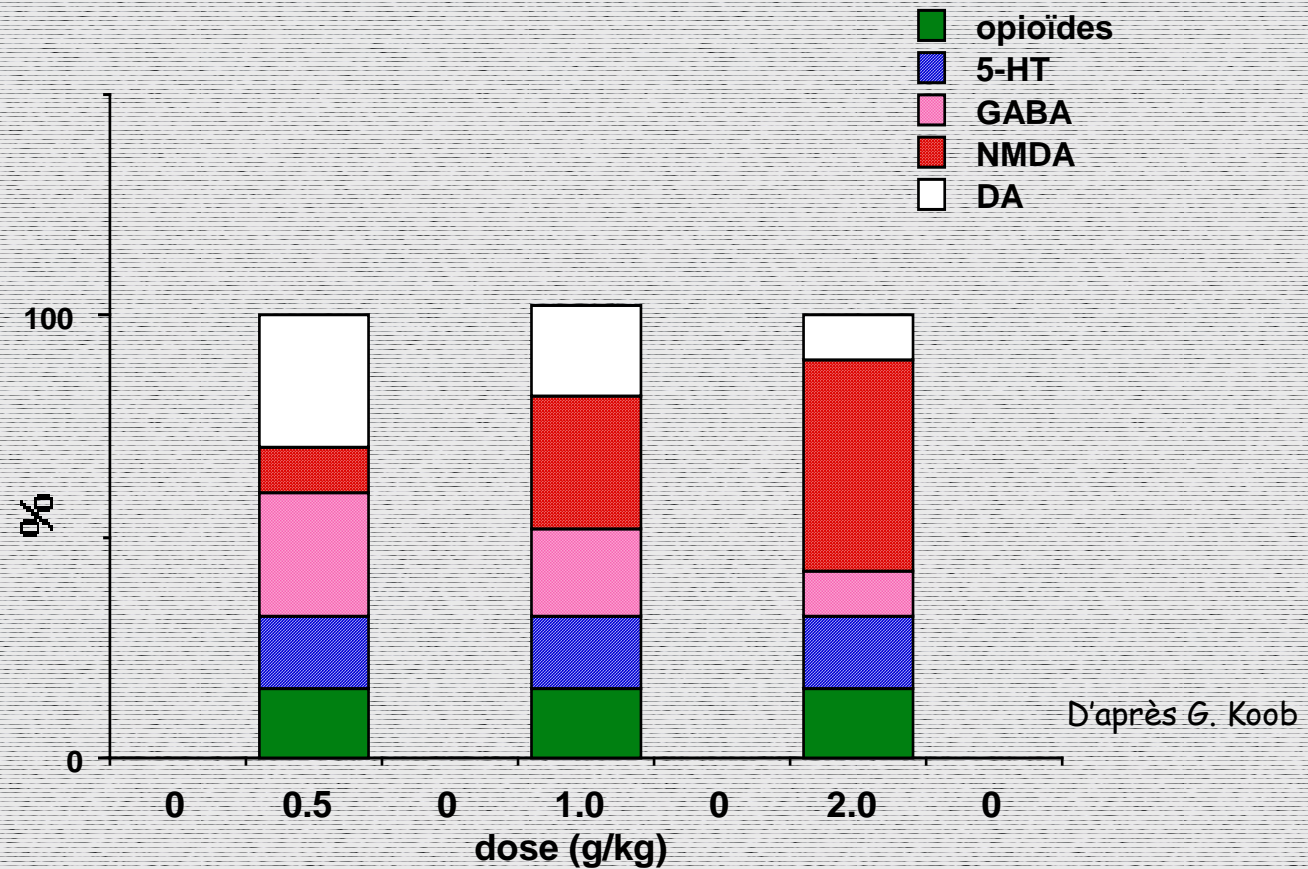
NEURONE POSTSYNAPTIQUE

INFORMATION

COMPORTEMENT

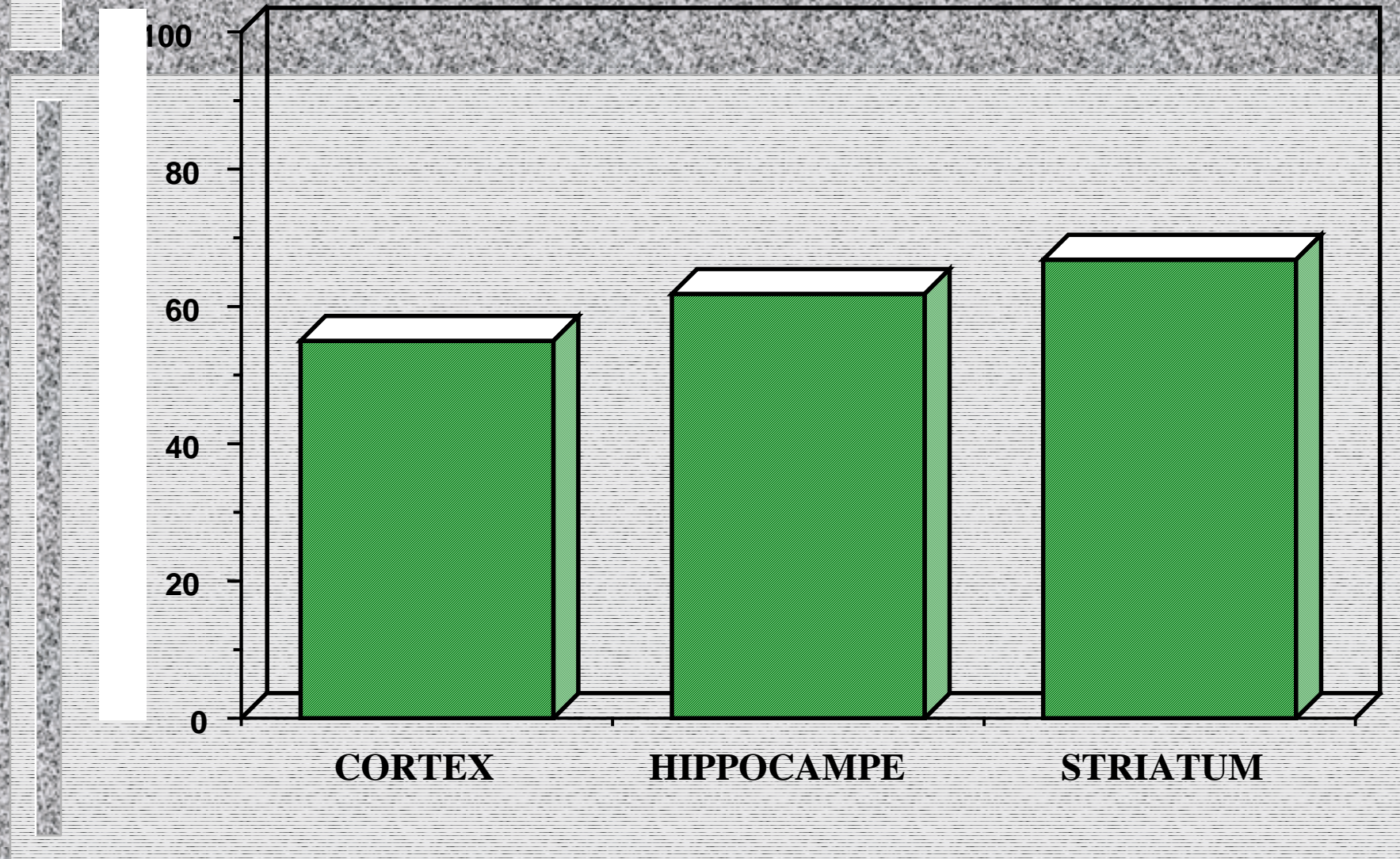


Approche neuropharmacologique des effets de renforcement de l'alcool

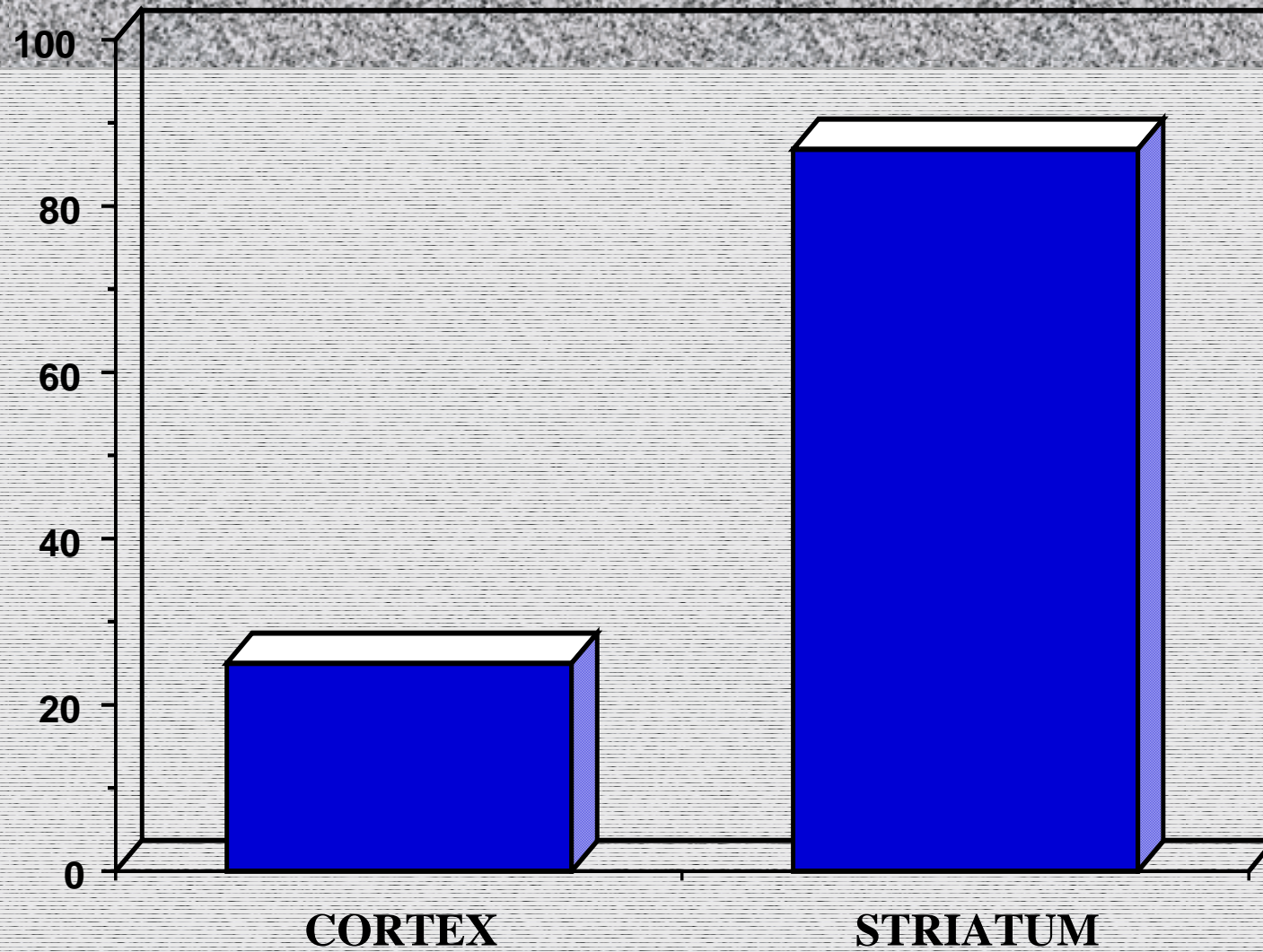


D'après G. Koob

Etat sérotoninergique cérébral après inhalation



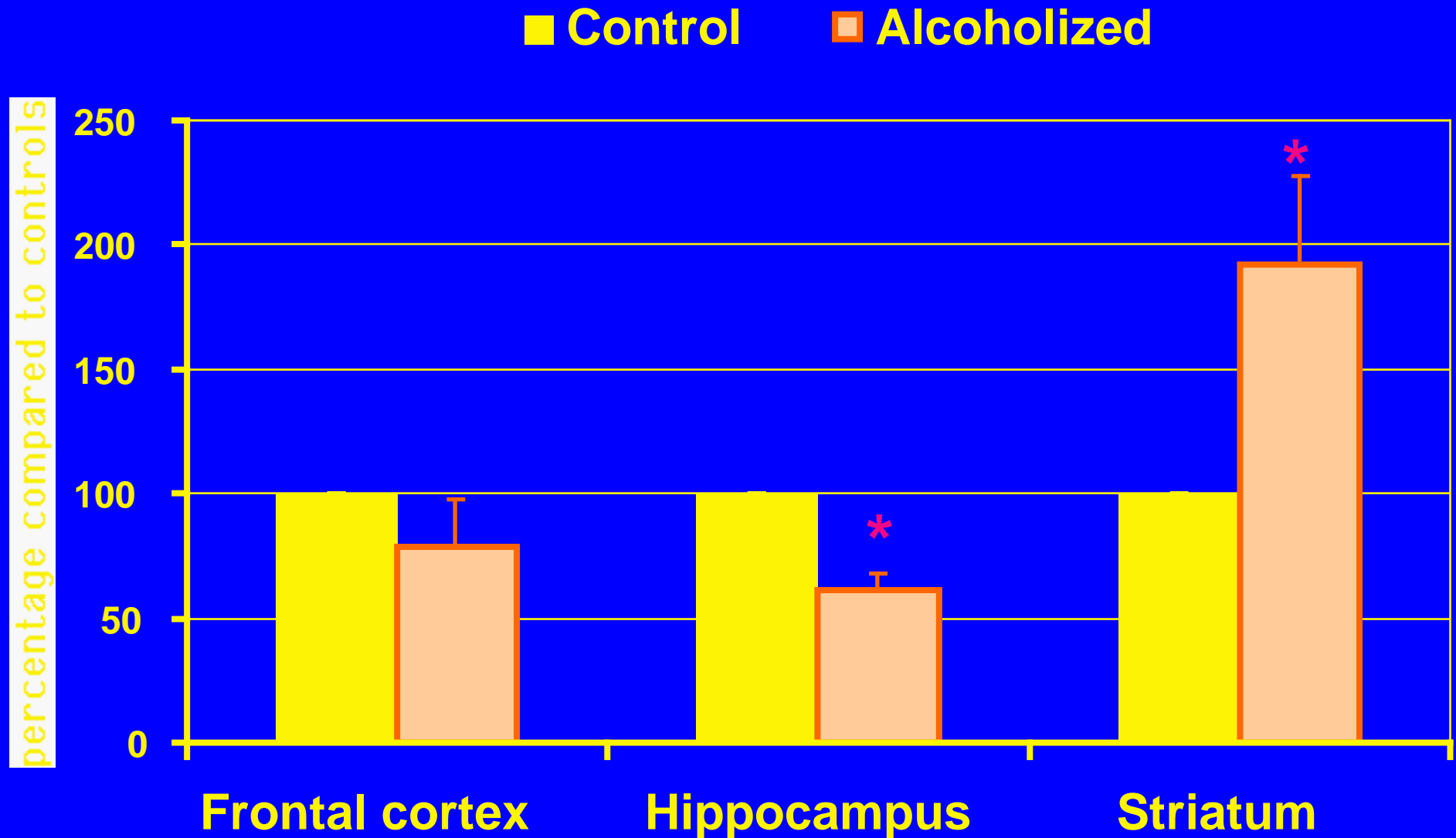
Etat dopaminergique cérébral après inhalation



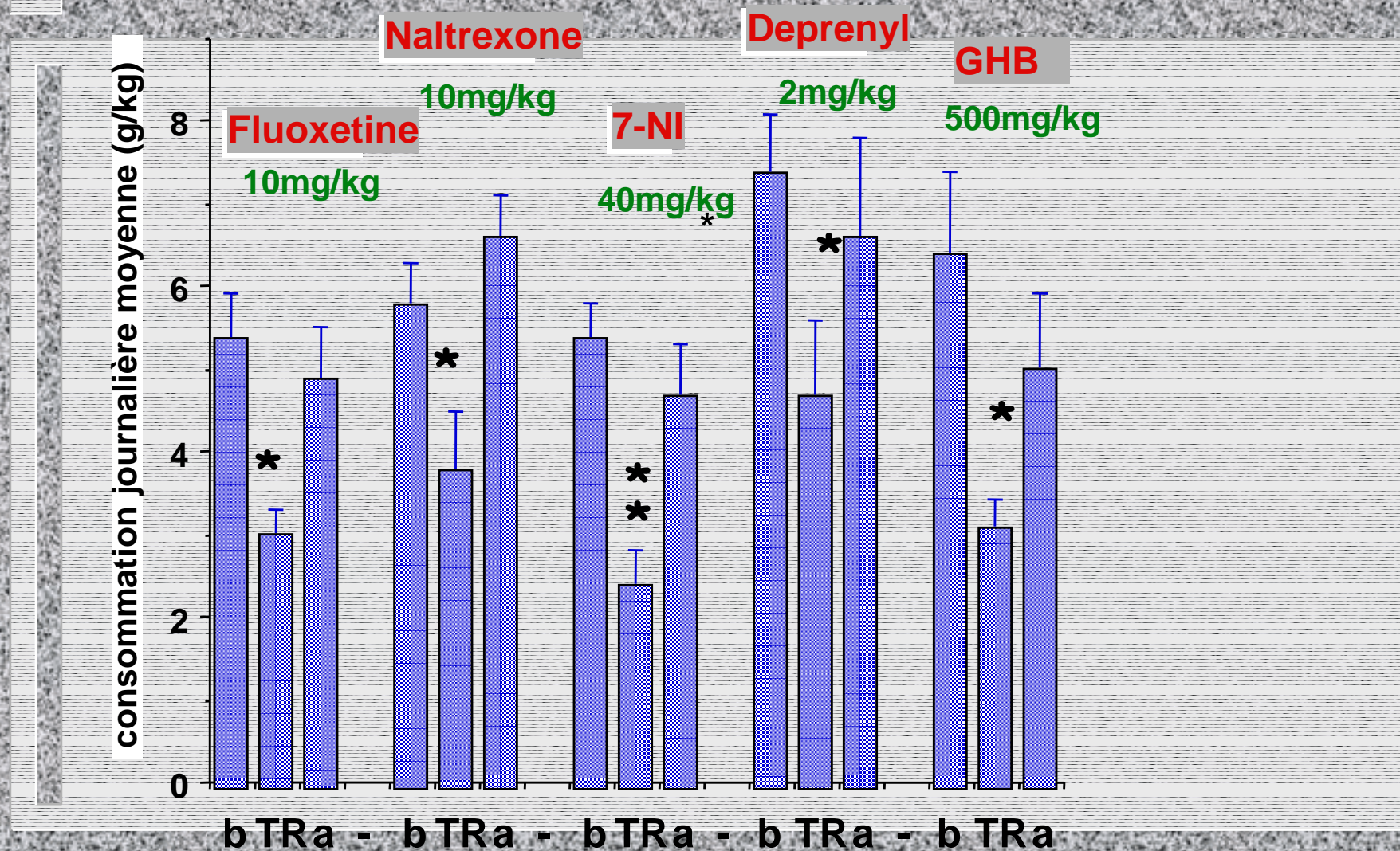
Intoxication alcoolique aiguë et chronique

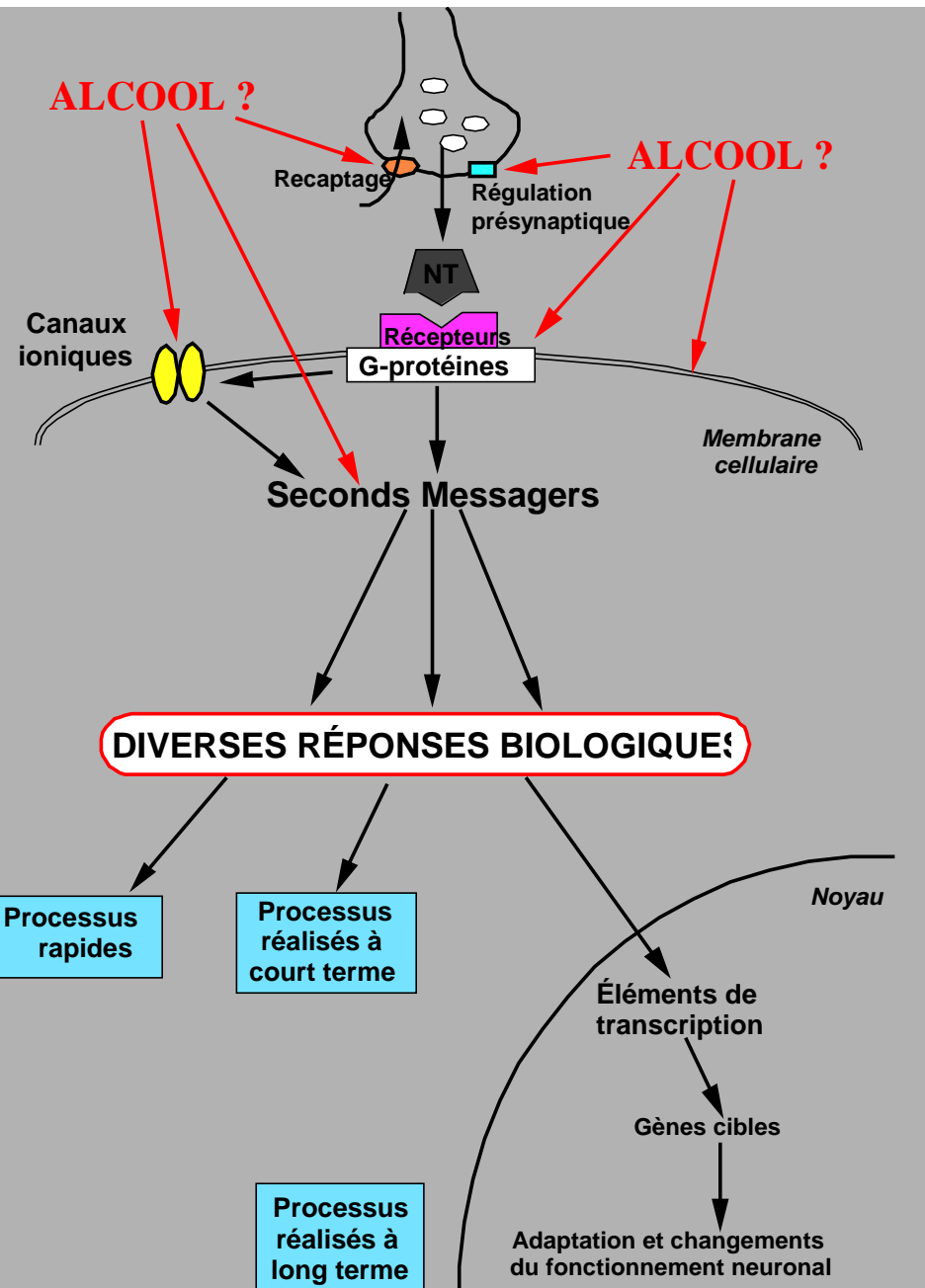
Traitement	Système inhibiteur GABA k Cl ⁻	Système excitateur NMDA k Ca ²⁺	EXCITABILITE NEURONALE
AUCUN	=	=	NORMALE
AIGU	+ +	-	HYPO
CHRONIQUE TOLÉRANCE	+	++	SUBNORMALE
SEVRAGE	=	++	HYPER

Rôle du monoxyde d'azote (NO): ARNm de la NOS1 après alcoolisation.



Différents effecteurs de la consommation d'alcool





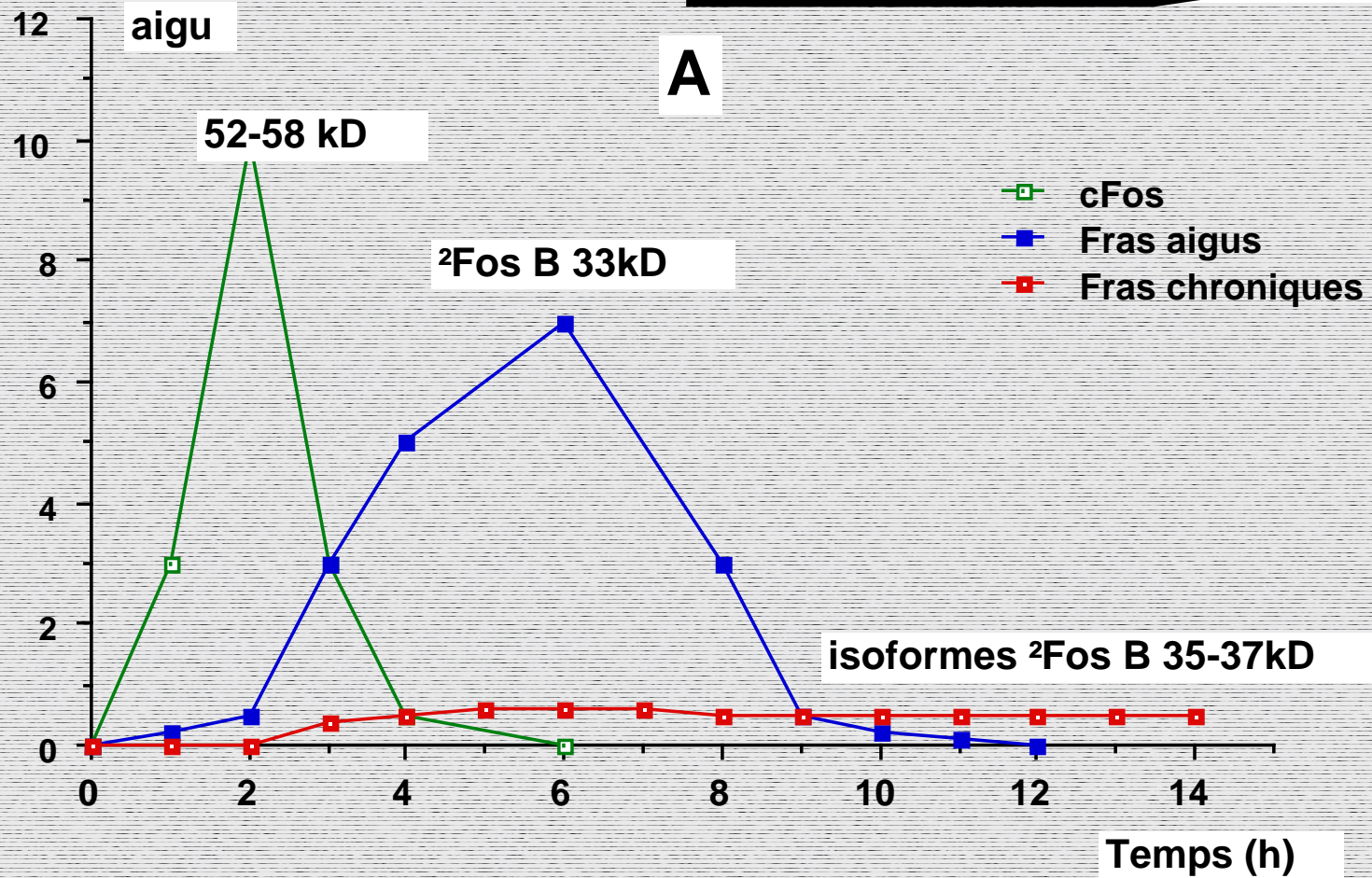
• **Conduite addictive:**
échappement au contrôle personnel. Tous les individus ne sont pas égaux devant le passage de l'usage à l'abus.

• **Facteurs de vulnérabilité:**
(génomiques plus que génétiques)

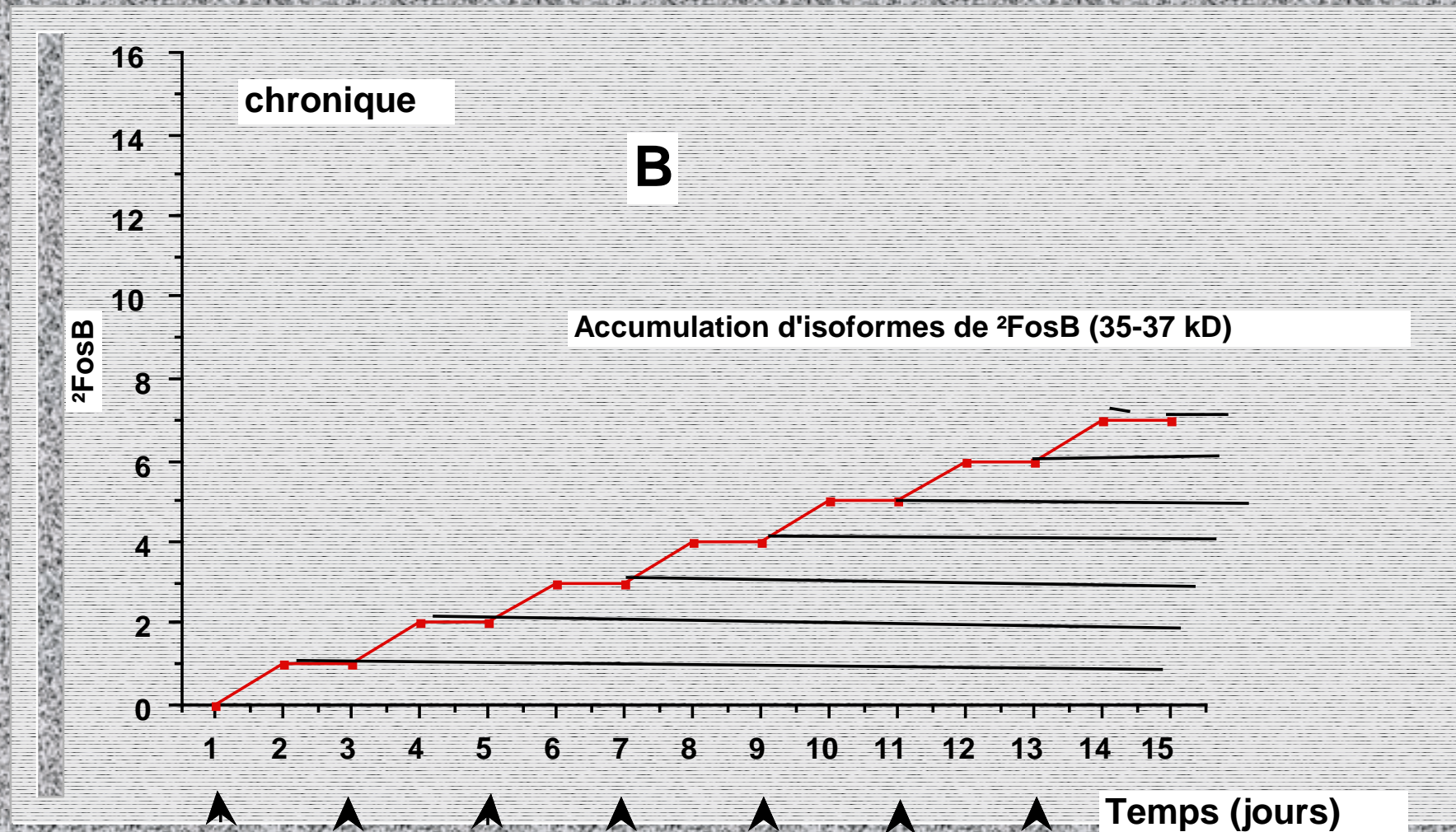
• **Rémanence de la dépendance:**

• Expression des gènes modifiée mais fort effet de l'environnement sur l'expression des gènes.

D'après Nestler E.J., PNAS, 2001



SUITE



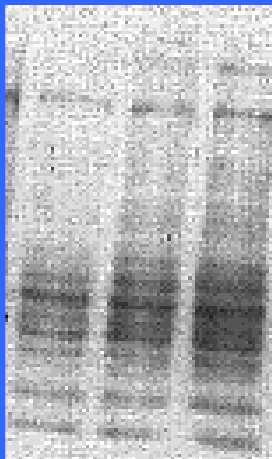
Retour au métabolisme?

- Après des études en collaboration avec le Pr H. Rouach sur l'hépatotoxicité modérée dans le modèles par inhalation, surtout du point de vue du stress oxydant...
- Une étude de l'oxydation des protéines dans le cerveau qui peut sous-tendre l'adaptation de la dépendance a été entreprise.....

PROTEINES CARBONYLEES

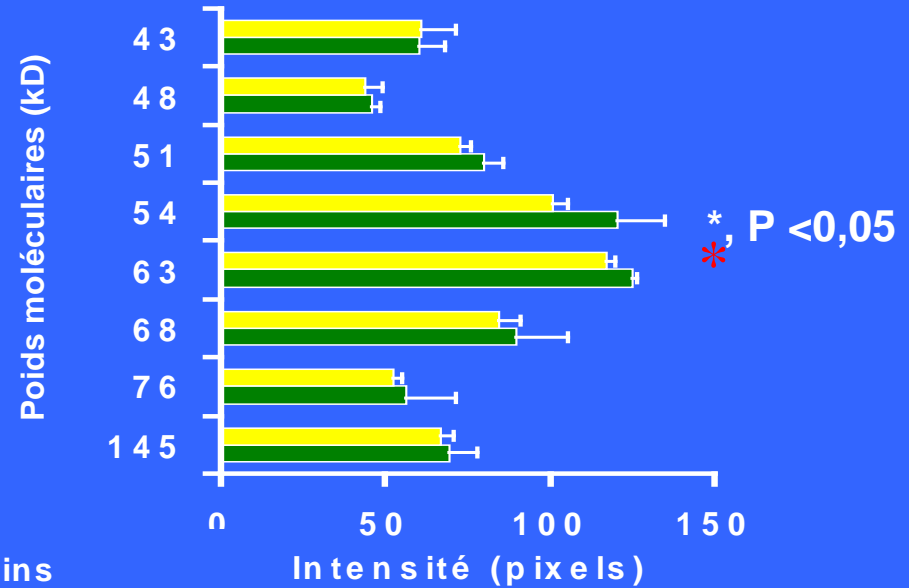
MODELE INHALATION

A

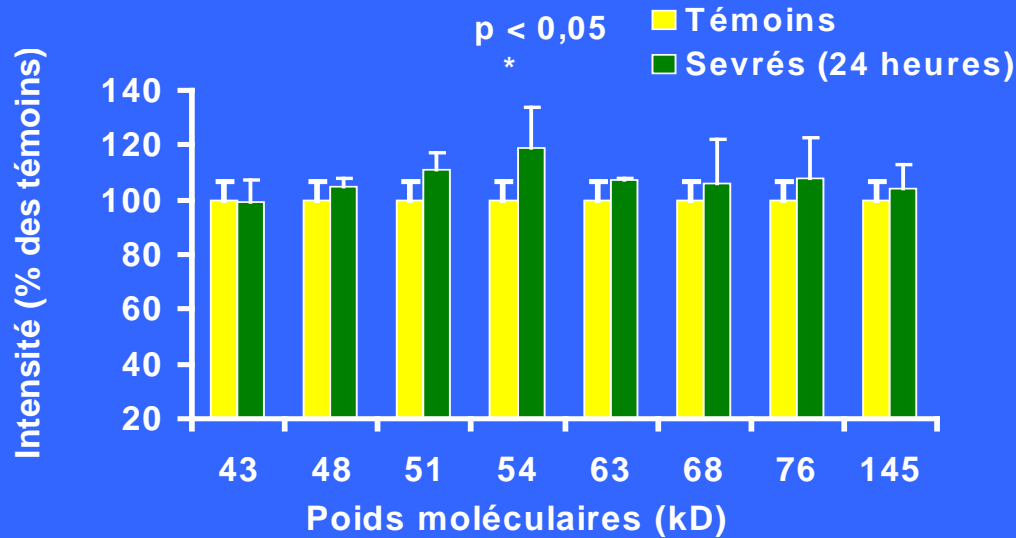


T S S

B



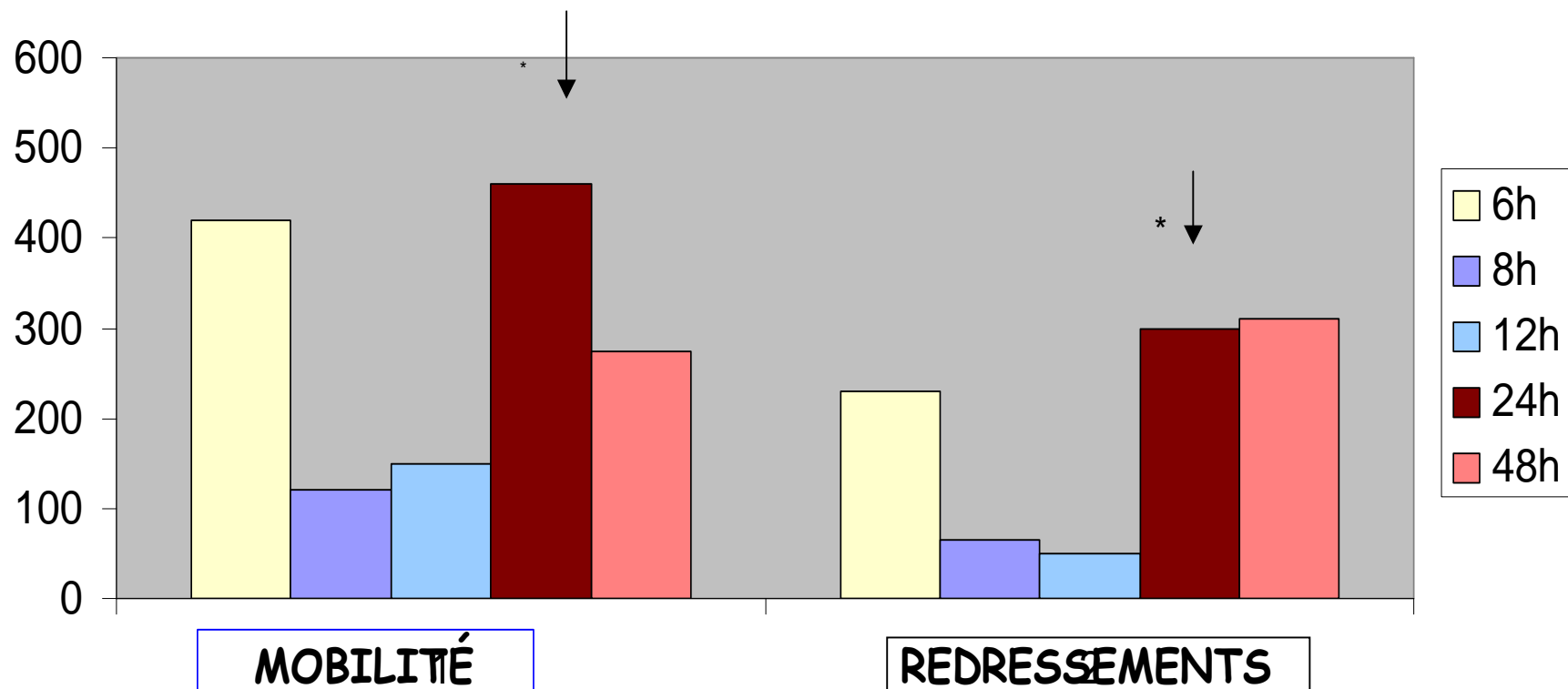
C



Les 24 heures de sevrage correspondent à une reprise d'une activité locomotrice post-sevrage ainsi qu'à une augmentation de l'ARNm de la NOS dans le striatum (Naassila et coll, 2003) et à des taux de glutamate cérébraux généralement accrus (Favalli et coll. 2002; Dachour & de Witte, 2003). Durant le sevrage, l'excitotoxicité est particulièrement exacerbée.

Evolution de l'activité motrice lors du sevrage

Temps après sevrage



PUISQU'IL FAUT CONCLURE.....

Augmentation significative (+19%) du contenu en groupements carbonyles au niveau d'une bande vers 54 kD traduisant la formation de radicaux libres chez les animaux, en manque, sevrés depuis 24 heures ainsi que la sensibilité particulière de certaines protéines striatales à l'oxydation.

On sait que l'activité de nombreux facteurs de transcription (CREB, AP1....) est altérée par le stress oxydant.

Le striatum est une zone cérébrale particulièrement importante dans les phénomènes de dépendance. Des modifications de l'expression de gènes dans les neurones striataux en réponse à une atteinte oxydative pourraient être impliquées dans l'installation et la persistance des phénomènes de tolérance et dépendance envers l'alcool.

