

Mémoire de Maîtrise en médecine No 770

**Impact d'une alcoolisation précoce sur le rat juvénile
et conséquences sur la consommation d'alcool à l'âge
adulte.**

*(Impact of an early alcoholization on juvenile rat and consequences on alcohol consumption
in adulthood)*

Etudiante

Emily Berthet

Tuteur

Prof. Olivier Halfon
SUPEA, CHUV

Co-tuteur

Dr. Benjamin Boutrel
Centre de neurosciences psychiatriques, Cery
SUPEA, CHUV

Expert

Prof. Jacques Besson
Psychiatrie communautaire

Lausanne, le 02.10.2012

Abstract

Contexte : l'adolescence est une période de transition au cours de laquelle l'enfant développe les capacités physiques et cognitives qui lui permettent de s'intégrer au monde adulte et qui se caractérise notamment par une prise de risque, une grande impulsivité et une constante recherche de sensations. Bien que des déterminants sociaux et familiaux entrent en jeu dans ce domaine, il y a également une composante neurobiologique importante. Les avancées techniques dans le domaine de l'imagerie ont permis de mettre en évidence plusieurs changements structurels à l'adolescence tels qu'un remodelage de la matière grise avec une perte de synapses plus ou moins importante selon la région observée et une augmentation de la myélinisation. En outre, le développement cérébral n'est pas uniforme dans le temps. En effet, la maturation du cortex préfrontal est ultérieure au développement du système limbique. Cet asynchronisme pourrait expliquer l'impulsivité des adolescents (consécutif à l'immaturité du cortex préfrontal) et leur comportement de recherche de sensation et/ou de prise de risque (consécutif au développement précoce du noyau accumbens notamment). Ces régions font également partie intégrante du système de récompense et modulent la motivation pour des récompenses naturelles et non-naturelles, comme l'alcool et d'autres drogues. L'émergence d'une consommation d'alcool excessive est justement préoccupante chez les adolescents. En 2007, l'étude ESPAD (The European School Survey Project On Alcohol and Other Drugs) menée auprès de jeunes de 15 à 16 ans relève que 41% des jeunes questionnés ont régulièrement bu jusqu'à l'ivresse dans les 12 mois précédant l'entretien. Les conséquences neuropsychologiques à long terme de ce comportement de « binge-drinking » commencent à alarmer le corps médical, mais l'interrogation demeure sur les risques de ce type de comportement vis-à-vis du développement d'un alcoolisme chronique à l'âge adulte.

Objectifs du travail : en s'appuyant sur une revue de la littérature, ce travail a pour objectif d'expliquer les comportements qui émergent à l'adolescence à la lumière des modifications neurobiologiques qui s'opèrent durant cette période critique. Au niveau expérimental, nous proposons d'évaluer la propension de rats juvéniles exposés précocement à de l'alcool à développer un comportement d'abus de consommation d'alcool à l'âge adulte en comparaison avec un groupe contrôle. Dans un deuxième temps nous souhaitons déterminer la propension des rats exposés précocement à de l'alcool à montrer une préférence pour l'alcool par rapport à la saccharine, puis par rapport à de l'eau en comparaison au groupe contrôle

Méthode : nous comparons deux groupes de rongeurs adolescents (âgés de 32 jours à 67 jours). Le groupe test (groupe E, n=8), qui est exposé par un accès *ad libitum* à une solution d'éthanol 10 % contenant de la saccharine 0.2%, ceci afin de limiter l'aspect gustatif aversif de l'éthanol. Et le groupe témoin (groupe S, n=8), qui est exposé par un accès *ad libitum* à une solution de saccharine 0.2%. Ce conditionnement se fait sur 13 semaines. Une fois atteinte l'âge adulte, les animaux sont ensuite entraînés à appuyer sur un levier afin de recevoir de l'éthanol (0,1 ml d'une solution à 10%). Nous nous proposons d'évaluer la quantité d'alcool ainsi consommée, puis la motivation des animaux pour obtenir de l'éthanol et enfin leur capacité de résistance à un choc électrique non douloureux mais aversif, lorsque celui-ci est associé à l'éthanol. Enfin, nous évaluerons, via un paradigme de choix à deux leviers, la propension des animaux à choisir de consommer volontairement de l'éthanol quand ils ont le choix entre de l'éthanol 10% et une solution de saccharine à différentes concentrations, puis entre de l'éthanol 10% et de l'eau.

Résultats : la phase de tests de comportements à risque d'abus ne permet pas de mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes. La phase de test de choix montre une diminution significative du pourcentage d'appuis sur le levier associé à la saccharine avec la diminution de la concentration de saccharine pour les deux groupes. Le groupe S a un pourcentage d'appuis sur le levier associé à l'éthanol significativement plus important que les rats du groupe E et a tendance à préférer l'éthanol pour une concentration de saccharine plus grande que le groupe E. Le groupe S montre également une préférence significative pour l'éthanol quand il n'a plus que le choix avec l'eau alors que le groupe E ne montre pas de préférence.

Conclusions : chez des rats élevés dans les mêmes conditions, la consommation précoce d'éthanol n'est pas un facteur de risque de comportements d'abus de consommation d'alcool à l'âge adulte. Cependant un phénomène dit de « sensibilisation croisée » entre le goût sucré et l'éthanol a été soulevé au cours de cette étude permettant de se questionner sur l'impact d'une consommation intermittente de substances au goût sucré à l'adolescence sur la consommation d'alcool à l'âge adulte.

Mots-clés : rats, adolescence, alcool, saccharine, système de récompense.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCTION | 4 |
| 2. ADOLESCENCE | 5 |
| 2.1 CHANGEMENTS PHYSIQUES, HORMONAUX ET COMPORTEMENTAUX | 5 |
| 2.2 CHANGEMENTS NEUROBIOLOGIQUES | 5 |
| 2.3 IMPULSIVITE, PRISE DE RISQUES ET CONSOMMATION DE DROGUES | 6 |
| 3. SYSTEME DE RECOMPENSE | 8 |
| 3.1 ROLE ET COMPOSANTES DU SYSTEME DE RECOMPENSE | 8 |
| 3.2 LA RECOMPENSE | 10 |
| 3.3 ROLE DE LA DOPAMINE | 10 |
| 4. DROGUES ET CERVEAU | 12 |
| 4.1 DEFINITIONS | 12 |
| 4.2 NEUROBIOLOGIE DE L'ADDICTION | 12 |
| 5. ALCOOL ET CERVEAU | 14 |
| 5.1 EPIDEMIOLOGIE | 14 |
| 5.2 ACTION PHARMACOLOGIQUE | 15 |
| 5.3 LES ADOLESCENTS ET L'ALCOOL | 16 |
| 6. BUT EXPERIMENTAL | 17 |
| 7. METHODOLOGIE | 17 |
| 7.1 SUJETS ET CONDITIONS D'HEBERGEMENT | 17 |
| 7.2 SUBSTANCES UTILISEES | 18 |
| 7.3 PHASE D'ACCES-LIBRE | 18 |
| 7.4 PHASE DE CONDITIONNEMENT OPERANT | 18 |
| 7.5 PHASE DE TESTS DE COMPORTEMENTS A RISQUE D'ABUS | 19 |
| 7.5.1 <i>Test d'alternance</i> | 19 |
| 7.5.2 <i>Test de progressive ratio</i> | 20 |
| 7.5.3 <i>Test de chocs électriques</i> | 20 |
| 7.6 PHASE DE CHOIX | 20 |
| 7.7 ANALYSE STATISTIQUE | 21 |
| 8. RESULTATS | 21 |
| 8.1 PHASE D'ACCES-LIBRE | 21 |
| 8.2 PHASE DE CONDITIONNEMENT OPERANT | 22 |
| 8.3 PHASE DE TESTS DE COMPORTEMENTS A RISQUE D'ABUS | 22 |
| 8.3.1 <i>Test d'alternance</i> | 23 |
| 8.3.2 <i>Test de progressive ratio</i> | 23 |
| 8.3.3 <i>Test de chocs électriques</i> | 24 |
| 8.4 PHASE DE CHOIX | 24 |
| 9. DISCUSSION | 26 |
| 10. CONCLUSION | 29 |
| 11. BIBLIOGRAPHIE | 31 |
| 12. ANNEXES | 35 |

1. Introduction

La consommation d'alcool chez adolescents est au centre de préoccupations de la société actuelle. L'alcool est de loin la drogue la plus consommée au sein de cette classe d'âge. Les adolescents boivent de plus en plus tôt et des quantités de plus en plus importantes, ce qui alarme le corps médical. Notamment avec le phénomène de *binge drinking*ⁱ qui est devenu très à la mode. Deux questions se posent alors face à ce nouveau phénomène : pourquoi boivent-ils autant et quelles sont les possibles conséquences d'une telle consommation sur leur développement cérébral et sur le risque de développer un alcoolisme chronique à l'âge adulte.

L'adolescence est une période de transition au cours de laquelle l'enfant développe les capacités physiques et cognitives qui lui permettent de s'intégrer au monde adulte. L'adolescence se caractérise notamment par une prise de risque, une grande impulsivité et une constante recherche de sensations. Bien que des déterminants sociaux et familiaux entrent en jeu dans ce domaine, il y a également une composante neurobiologique importante. Notamment un remodelage de la matière grise cérébrale avec une perte de synapses plus ou moins importante selon la région observée et une augmentation de la myélinisation. En outre, le développement cérébral n'est pas uniforme dans le temps. La maturation du cortex préfrontal est ultérieure au développement du système limbique et cet asynchronisme jouerait un rôle dans l'impulsivité des adolescents et leur comportement de recherche de sensation et/ou de prise de risque. Ces régions font également parties intégrantes d'un système particulier, appelé système de récompense, qui a pour rôle d'attribuer une composante motivationnelle et de plaisir à certains de nos comportements. Les drogues, y compris l'alcool, ont pour particularité de détourner ce système. On comprend alors mieux pourquoi l'adolescence est une période si sujette aux premières expérimentations de drogues.

Les effets immédiats de l'alcool sont entre autres: sensation de bien-être, détente, désinhibition mais aussi somnolence, ralentissement psychomoteur, trouble de la mémoire et de l'équilibre, voir même coma lors d'intoxications aiguës. L'alcool a également des conséquences à long-terme notamment sur le foie, le système digestif ou encore le cerveau. Une des particularités des adolescents est qu'ils sembleraient moins sensibles aux effets aversifs de l'alcool, ce qui leur permettrait d'en consommer plus qu'un adulte. Mais les conséquences sur un cerveau qui est encore en plein développement sont tout autres. Notamment un risque d'altération des fonctions cognitives à long-terme et un risque « d'ancrage » des circuits de la dépendance à l'âge adulte. A cela s'ajoute les coûts directs et indirects dus à la consommation d'alcool qui s'élèvent à plusieurs milliards de francs par année. Les coûts directs sous-entendent les frais de matériel et de soins et les coûts indirects, le manque à gagner dû aux incapacités de travail, liés à la maladie, à l'invalidité et aux décès prématurés. Ces coûts sont d'autant plus importants chez la population jeune. Tout cela rend le problème de la consommation d'alcool chez les adolescents en matière de prévention et de santé publique préoccupant.

Ce travail a donc pour but d'apporter des éléments de réponse à ces deux questions et peut-être d'amener des pistes en matière de prévention. En s'appuyant d'abord sur une revue de la littérature, qui a pour objectif d'expliquer les comportements qui émergent à l'adolescence à la lumière des modifications neurobiologiques qui s'opèrent durant cette période critique. Puis sur une partie expérimentale, dont le but est d'identifier les risques encourus par une population de rats juvéniles exposée précocement à de l'alcool vis-à-vis d'une perte de contrôle sur leur consommation à l'âge

ⁱ Le *binge drinking* est un mot anglais qu'on pourrait traduire en français comme une « alcoolisation massive ». Ce phénomène consiste à boire une quantité d'alcool importante dans un minimum de temps afin d'obtenir un état d'ivresse rapidement.

adulte et l'influence sur leur choix de consommation à l'âge adulte en comparaison avec une substance également très attractive chez les rats, la saccharine.

2. Adolescence

2.1 Changements physiques, hormonaux et comportementaux

L'adolescence est une période de la vie critique, une étape de transition entre l'enfance et l'âge adulte. C'est surtout une période de grands changements au niveau physique, hormonal, cognitif et comportemental.

La puberté est à l'origine des changements physiques et hormonaux observés à l'adolescence. Le but premier de la puberté est de rendre fonctionnel les organes sexuels. Elle est déclenchée par la libération par l'hypothalamus de la *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH), qui va alors induire la libération de deux hormones hypophysaires : la *Luteinizing Hormone* (LH) et la *Follicle-stimulating Hormone* (FSH). La LH et la FSH vont à leur tour provoquer la libération d'oestradiol par les ovaires chez la fille et de testostérone par les testicules chez le garçon. L'oestradiol et la testostérone vont permettre le développement des caractères sexuels primaires, c'est-à-dire des organes sexuels. Ce ne sont pas les seules hormones sécrétées, il y a également la *Dehydroepiandrosterone* (DHEA) sécrétée par la surrénale qui va induire l'adrénarchie. L'adrénarchie correspond à la mise en place chez l'adolescent des caractères sexuels secondaires, comme notamment la pilosité. Il y a également une libération augmentée de *Growth Hormone* (GH) qui sera à l'origine de la poussée de croissance observée à l'adolescence.

L'adolescence a également pour buts de permettre le développement et la maturation des fonctions cognitives et intellectuelles, l'autonomisation de l'individu ainsi que la formation d'une identité aussi bien sexuelle que morale ou encore vocationnelle. Les relations sociales jouent également un rôle important. En effet, avec le besoin d'autonomie, les jeunes adolescents s'éloignent de leurs parents et les dé-idéalisent et par ce fait, se tournent alors vers leurs pairs qui occupent une place centrale dans leur vie.

On retrouve également au niveau comportemental des caractéristiques très spécifiques à l'adolescence, comme la prise de risque, l'impulsivité ou encore la recherche de sensations. Ces comportements typiques de l'adolescence seraient liés aux changements neurobiologiques qui se produisent durant cette période.

2.2 Changements neurobiologiques

Le cerveau a atteint 90% de sa taille adulte à l'âge de 6 ans [1] mais il subit encore de nombreux changements structurels durant l'enfance et surtout durant l'adolescence. Les études animales et de neuro-imagerie, notamment l'IRM fonctionnelle et l'imagerie par tenseur de diffusion, nous ont aidé à mieux comprendre ces changements. Au début de la puberté, il y a une surproduction d'axones et de synapses suivi de ce qu'on appelle un *pruning*ⁱⁱ de ces synapses en fin d'adolescence [2]. Ce *pruning* permet de ne garder que les connexions cérébrales les plus utiles pour l'individu. En effet, via ce processus, les circuits neuronaux sont modelés pour s'adapter aux besoins de l'environnement

ⁱⁱ Le *pruning* est un terme anglais qu'on pourrait traduire en français par le terme « élagage ». Il décrit l'élimination de synapses cérébrales surabondantes.

conduisant à un comportement adulte mature [2]. Jusqu'à 50% des connexions synaptiques sont perdues à l'adolescence dans certaines régions corticales [3].

Ce *pruning* est également accompagné d'une augmentation de la myélinisation afin de rendre les connexions sélectionnées par le *pruning* plus efficaces [4]. Pour résumer, le volume de matière blanche augmente de manière linéaire avec l'âge à l'adolescence tandis que le volume de matière grise augmente jusqu'au début de l'adolescence pour diminuer ensuite jusqu'à l'âge adulte [5].

Ces changements structurels n'ont pas la même chronologie dans toutes les régions du cerveau. La maturation cérébrale s'effectue de manière caudo-rostrale. Les régions impliquant des fonctions primaires comme les systèmes moteurs ou sensoriels mûrissent plus tôt que les aires associées aux fonctions d'ordre supérieures [1]. Il y a une perte de matière grise corticale d'abord dans les aires sensorimotrices suivie par une perte dans le PFC. Le PFC est donc une des dernières régions à être mature. Ce *pruning* est également asynchrone entre les régions corticales et sous-corticales. Les régions sous-corticales dont le striatum, le NAc ou l'amygdale subissent un développement curviligne avec un pic entre 13 et 17 ans alors que les régions corticales dont le PFC subissent un développement linéaire, qui se prolonge durant l'adolescence et l'âge adulte [6].

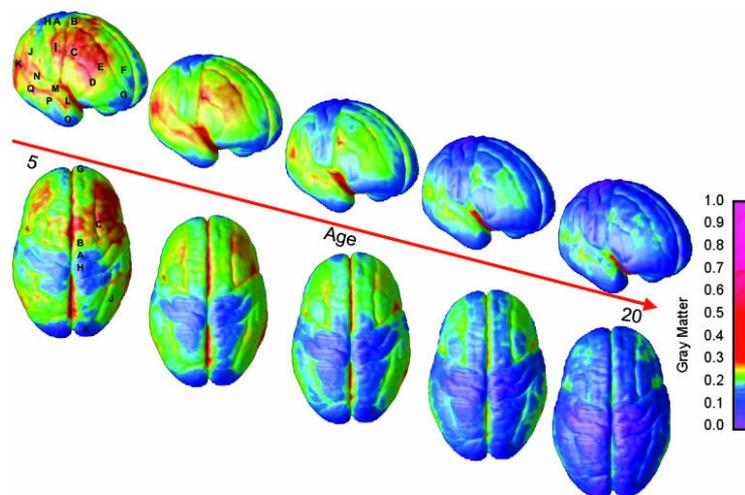


Figure 1 : Diminution du volume de matière grise avec l'âge dû au *pruning* des connexions neuronales avec la maturation retardée des régions frontales par rapport aux structures limbiquesⁱⁱⁱ

En plus des changements structurels observés, il y a également des changements neurochimiques, notamment au niveau de la transmission dopaminergique, qui est essentielle entre ces régions. Entre autre, le niveau de dopamine (DA) atteindrait un pic dans le PFC en fin d'adolescence puis se stabiliserait à l'âge adulte et l'expression des récepteurs DA dans le striatum serait également plus élevée au début de l'adolescence dû à une surproduction suivi d'un *pruning* avec élimination de plus d'un tiers de ces récepteurs durant l'adolescence, suggérant un remodelage maturationnel des systèmes moteur et de la récompense [2]. Ce remodelage dopaminergique expliquerait les changements dans la sensibilité à la récompense distincte entre les enfants et les adultes et l'hypersensibilité spécifique des adolescents [6].

2.3 Impulsivité, prise de risques et consommation de drogues

ⁱⁱⁱ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC419576/figure/fig3/>

L'impulsivité peut être définie comme une prédisposition d'un individu à des réactions rapides et non-planifiées en réponses à des stimuli internes ou externes sans prendre en compte les possibles conséquences négatives de ces réactions [7]. L'impulsivité est en principe soumise à un contrôle cognitif qui permet la suppression des actions et pensées inappropriées en faveur de celles orientées vers un but [8]. L'impulsivité diminue de manière linéaire depuis l'enfance et ceci dû au développement prolongé du PFC qui joue un rôle majeur dans le contrôle cognitif [6]. En plus du développement du PFC lui-même, il y a également des réglages dans les connexions entre le PFC et les ganglions de la base qui doivent être faits pour arriver chez un adulte mature au contrôle de l'impulsivité. Ainsi l'impulsivité qui caractérise le comportement des adolescents, serait issue d'un PFC partiellement immature et de connexions entre le PFC et les ganglions de la base suboptimales. En effet, le *pruning* permettrait entre autre un réglage fin et une fortification des connexions relevantes entre le PFC et les régions sous-corticales, dont les ganglions de la base, durant le développement et correspondrait à un meilleur contrôle cognitif [1].

Pour ce qui est de la réactivité émotionnelle et de la prise de risque qui est un autre trait de comportement important chez les adolescents, elle est normalement soumise à une modulation affective sous le contrôle du NAc et l'amygdale, qui évaluent les informations affectives et incitatives afin de produire la réponse émotionnelle la plus appropriée et qui jouent un rôle clé dans le système de récompense. Contrairement à l'impulsivité qui diminue plus ou moins linéairement avec l'âge, cette réactivité émotionnelle est plus grande durant l'adolescence que l'enfance ou l'âge adulte, dû à une hyperréactivité du système limbique sous-corticale [6]. L'adolescence se caractérise ainsi par un déséquilibre entre la région limbique sous-corticale et le PFC. Le système limbique étant plus mature gagnerait sur le système de contrôle préfrontal et aurait par conséquent une plus grande influence dans l'évaluation des récompenses et la réactivité émotionnelle [1] ce qui conduirait à une augmentation de la probabilité à s'engager dans des comportements risqués pour obtenir une récompense [9]. Ces changements développementaux peuvent être exacerbés par des différences individuelles dans l'activité de base du système limbique, ce qui rendrait certains adolescents plus vulnérables que d'autres [1].

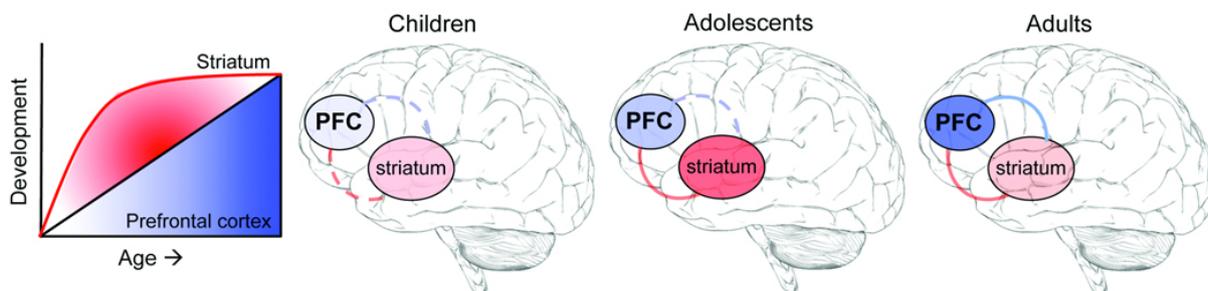


Figure 2 : Asynchronisme entre la maturation du cortex préfrontal et celle du striatum ventral^{iv}

Les caractéristiques comportementales qui découlent de ce déséquilibre sont propices à la recherche et à l'expérimentation de drogues, notamment durant la période de l'adolescence. En même temps, le cerveau durant cette période est en plein changement structurel, vulnérable aux facteurs environnementaux et il est entrain de mettre en place les connexions synaptiques les plus utiles pour sa vie future et les plus efficaces. Il est alors possible d'imaginer l'impact des drogues sur ce cerveau vulnérable et les conséquences pour l'avenir de l'adolescent, notamment la sélection de connexions du système de récompense liées à la recherche de drogue et ainsi ancrer dans la mémoire cérébrale ces connexions, conduisant potentiellement à un comportement de dépendance à l'âge adulte. En effet, les drogues ont en commun d'influencer la transmission dopaminergique

^{iv} <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3099425/figure/F1/>

mésolimbique, notamment au niveau du striatum ventral. L'utilisation de drogues pourrait exacerber une réponse au niveau du striatum ventral déjà augmentée, résultant en une augmentation des propriétés renforçatrices des drogues [6]. De plus, une consommation importante d'alcool durant l'adolescence interromprait le développement cortical de fonctions exécutives supérieures de manière à promouvoir un comportement impulsif continu, un abus d'alcool et un risque de dépendance [2]. Bien que l'influence de la culture, des pairs et de la famille contribue à la disponibilité et à l'expérimentation des drogues, les aspects socioculturels particuliers à la vie de l'adolescent n'expliquent pas entièrement la prise de drogue plus importante à cette période. Les facteurs génétiques et neurobiologiques individuels sembleraient diminuer le seuil d'exposition à la drogue nécessaire pour passer le cap d'une utilisation expérimentale à addictive [10].

3. Système de récompense

3.1 Rôle et composantes du système de récompense

Il existe certains circuits cérébraux particuliers en matière de comportement, appelés circuits de la récompense ou encore système de récompense. Il a pour but premier d'assurer la survie de l'espèce en attribuant une composante motivationnelle à certains comportements comme manger, boire ou encore se reproduire. En effet ces circuits neuronaux permettent de maintenir le contact de l'animal avec certains stimuli environnementaux et ainsi assurer sa survie en faisant en sorte que l'animal perçoive quelque chose d'agréable dans l'activité de ces circuits et ainsi renforcer ce comportement afin qu'il soit reproduit.

Certains stimuli activent le système de récompense de façon innée, comme la nourriture et produisent des réponses réflexes au niveau de l'organisme, sans apprentissage nécessaire. Ces stimuli sont appelés des stimuli inconditionnels. D'autres stimuli nécessitent un apprentissage pour activer le système de récompense. De manière générale deux types d'apprentissages sont à distinguer : le conditionnement Pavlovien^v et le conditionnement opérant^{vi}. La répétition de ces comportements appris associant stimuli et récompenses est alors appelée renforcement.

Les zones cérébrales responsables de ce système de récompense ont été découvertes dans les années 1954 par Olds et Milner [11]. Les auteurs ont placé des électrodes dans diverses zones cérébrales de rats et lorsque ces rats appuyaient sur un levier, une stimulation électrique était envoyée dans les électrodes. Ils ont réalisé que lorsque les électrodes étaient placées dans la région septale, au niveau du tractus mamillo-thalamique ou au niveau du cortex cingulaire, le rat appuyait plus sur le levier. Leur hypothèse était que les décharges dans ces régions cérébrales étaient des stimulus renforçateurs positifs ou récompenses et qu'elles provoquaient un mécanisme de renforcement positif qui poussait le rat à appuyer plus souvent sur le levier car il faisait l'association

^v Le conditionnement Pavlovien (ou classique) est une méthode d'apprentissage qui consiste en l'association entre un stimulus neutre et un stimulus inconditionné. Cette association va faire que le stimulus neutre devient un stimulus conditionné et engendre une réponse conditionnée, qui est la même que la réponse inconditionnée. Un exemple classique est celui du chien à qui on présente un steak (stimulus inconditionné) et qui salive (réponse inconditionnée). Si chaque fois que le steak lui est présenté une cloche sonne (stimulus neutre), le chien salivera (réponse conditionnée) en entendant le son de la cloche (stimulus conditionné) sans que le steak lui soit présenté.

^{vi} Le conditionnement opérant (ou Skinnerien) est une méthode d'apprentissage qui consiste à faire reproduire ou renforcer un comportement en ajoutant un stimulus appétitif (renforçateur) à la réponse au comportement. A noter que le renforçateur peut être un stimulus conditionné ou inconditionnel. Un exemple est celui d'un chien qui apprend à appuyer sur un levier en recevant une croquette (renforçateur) à chaque appui sur le levier.

entre appuyer sur le levier et ressentir du plaisir procuré par la décharge. Les régions cérébrales stimulées étaient donc responsables du plaisir ou de la récompense.

Avec l'avancée de la recherche, notamment de l'IRM fonctionnelle, les régions impliquées dans ce système de récompense ont été identifiées plus précisément :

L'aire tegmentale ventrale (ATV): région située au centre du mésencéphale où se trouve les corps cellulaires des neurones dopaminergique (DA) qui ont deux grandes voies de projections, la voie mésocorticale (au cortex préfrontal) et la voie mésolimbique (au noyau accumbens et l'amygdale). L'ATV reçoit des informations des aires sensorielles activées par le stimulus récompensateur ainsi que d'autres régions qui l'informent du niveau de satisfaction des besoins fondamentaux de l'organisme

Le noyau accumbens (NAc): groupe de neurones situés dans le cerveau antérieur. C'est la connexion DA entre l'ATV et le NAc qui va attribuer une certaine valeur motivationnelle inconsciente à un stimulus récompensateur. Le NAc contient également des hotspots hédoniques, responsables du plaisir inconscient généré par certains stimuli récompensateurs. Le NAc va donc repérer les comportements intéressants pour l'individu et les renforcer si nécessaire (en donnant un composante motivationnelle et agréable à l'action).

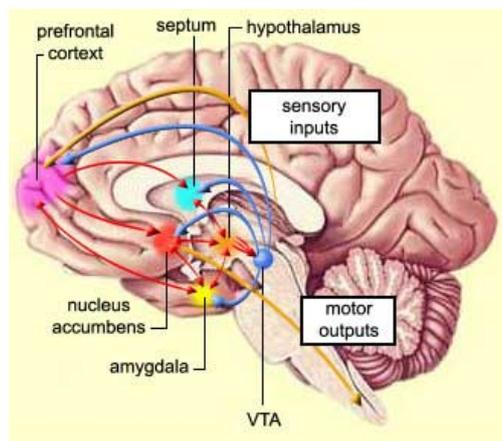


Figure 3 : Composantes du système de récompense^{vii}

Ce sont les deux composantes principales, qui entrent en interaction avec:

L'amygdale : noyau faisant partie du système limbique et qui joue un rôle central dans le processing émotionnel. Elle assure les processus qui donnent à l'expérience sensorielle liée à un stimulus sa signification émotionnelle. Elle joue également un rôle dans la mémoire émotionnelle via la *Long-Term Potentiation* (LTP). En plus du traitement des émotions, l'amygdale permet les apprentissages associatifs, notamment le conditionnement Pavlovien et elle jouerait surtout un rôle dans les apprentissages associatifs de type aversif.

L'hypothalamus : comme son nom l'indique, il est situé sous le thalamus au niveau du diencephale. Il a pour fonction principale de gérer la constance de notre environnement interne, aussi appelée homéostasie. Il agit sur le système nerveux autonome et le système endocrinien en induisant la libération de diverses hormones au niveau de l'hypophyse.

Le cortex préfrontal (PFC): il fait partie intégrante des lobes frontaux qui comprennent le cortex moteur, le cortex prémoteur et le cortex préfrontal. Le cortex préfrontal est essentiel pour l'élaboration et le contrôle de toute action volontaire. Son rôle dans le système de récompense est de déterminer si oui ou non un stimulus récompensateur engendrera un comportement et que ce comportement soit approprié à la situation. Le PFC est lui-même subdivisé en 3 régions majeures:

^{vii} <http://arch1design.com/blog/wp-content/uploads/2011/11/pleasure-center-of-brain.jpg>

1. *Cortex préfrontal latéral*: cette région est très développée chez l'humain et fournit un support cognitif pour l'organisation temporelle du comportement, du discours et du raisonnement [12].
2. *Cortex orbitofrontal (OFC)*: il est impliqué dans les processus affectifs et motivationnels. Cette partie du cortex préfrontal a plusieurs fonctions importantes dont la représentation de la valeur affective attribuée à un renforçateur (ou stimuli récompensateur), via une intégration multi-sensorielle, afin de choisir le comportement optimal [13].
3. *Cortex cingulaire antérieur*: ses fonctions sont complexes mais l'une d'elles est le traitement du conflit ou de l'erreur. En effet, il corrige les erreurs dans les réponses en cours dans les situations où plusieurs stimulus environnementaux prédissent des résultats de valeur récompensatrices différentes et ainsi prévenir la réponse à un stimulus non-récompensateur ou inapproprié [14].

3.2 La récompense

La question du rôle précis de chaque région du système de récompense reste encore peu claire. La récompense serait un mécanisme complexe qui pourrait être divisée en 3 composantes. Chaque composante serait traitée par des substrats neuro-anatomiques et neurochimiques différents à l'intérieur du système de récompense et chacune de ces composantes subirait un traitement conscient (cortical) et inconscient (sous-cortical) :

Liking: il s'agit de la composante hédonique de la récompense. C'est la sensation agréable qui est attribuée à certains stimuli sensoriels. Le plaisir peut être conscient via des mécanismes corticaux mais également inconscient via des *hotspots* hédoniques au niveau du NAc, du pallidum ventral et du noyau parabrachial [15]. Les systèmes neurochimiques en cause sont le système opioïde, le système endocannabinoïde et le système GABA-benzodiazépine [16]. Les drogues synthétiques seraient capable de *hijacker* ces systèmes cérébraux qui engendrent le plaisir.

Wanting: il s'agit de la composante motivationnelle de la récompense. C'est ce qui rend le stimulus attractif, ce qui poussera l'individu à entrer en contact avec le stimulus et obtenir la récompense que ça soit de manière consciente (buts déclaratifs) ou inconsciente (saillance incitative). Cette saillance incitative motivationnelle attribuée à une récompense est un processus généré par le système dopaminergique mésolimbique, plus précisément par les neurones à épines GABAergiques dans le NAc qui reçoivent la dopamine mésolimbique [17]. C'est également cette saillance incitative qui serait à l'origine du désir irrationnel qu'on peut retrouver chez les personnes dépendantes. La composante motivationnelle consciente est générée notamment par le cortex orbitofrontal et le cortex insulaire [17].

Learning: c'est la composante d'apprentissage de la récompense. C'est à dire tout ce qui est associations, représentations ou prédictions au sujet de la future récompense basés sur des expériences passées. Là aussi il y a une partie consciente avec des attentes explicites et cognitives et une partie inconsciente avec des apprentissages associatifs

3.3 Rôle de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur dérivé de la tyrosine. Il y a trois systèmes dopaminergiques principaux au niveau cérébral :

1. système nigostriatal : projections dopaminergiques entre la substance noire et le striatum, notamment les noyaux caudés et le putamen. Ce système a principalement une fonction motrice.
2. système tubéro-infundibulaire : projections dopaminergiques entre l'hypothalamus et l'hypophyse, qui ont pour rôle de réguler la sécrétion de prolactine
3. système méso-cortico-imbique : ce système comprend deux voies, la voie mésolimbique entre l'ATV et le NAc, le tubercule olfactif, le septum, l'amygdale et l'hippocampe et la voie mésocorticale,

entre l'ATV et le cortex préfrontal. C'est ce système qui est principalement impliqué dans le système de récompense et qui donc va nous intéresser ici.

Longtemps la dopamine a été décrite comme le neurotransmetteur responsable du plaisir lié à une récompense. Mais les recherches actuelles semblent montrer plutôt que la dopamine jouerait un rôle dans la composante motivationnelle d'une récompense. La composante même du plaisir dans le système de récompense (ou *liking*) serait en fait médiée plutôt par des neurotransmetteurs de types opoïdériques [18]. Le rôle de la dopamine dans la composante motivationnelle de la récompense est multiple et encore incomplètement compris.

Un des rôles certain de la DA est de coder pour la valeur motivationnelle d'un stimulus. En effet, c'est la DA qui va permettre de donner une valeur motivationnelle (aussi appelé « saillance incitative ») à un stimulus préalablement neutre, après qu'il ait été associé à une récompense. Une fois qu'un stimulus a été « marqué » d'une valeur motivationnelle, le stimulus deviendra attractif et chaque fois que l'individu sera en contact avec ce stimulus, il mettra en place des comportements dirigés vers un but, ce but étant l'obtention de la récompense [16-17]. Une fois que la valeur incitative motivationnelle attribuée à un stimulus a été établie, le stimulus devient autonome et peut alors promouvoir des préférences apprises et des comportements de consommation même si l'animal n'est pas dans un état interne approprié ou même si le système DA est bloqué pharmacologiquement [18]. A noter également que si le stimulus qui a été marqué d'une valeur incitative motivationnelle est présenté plusieurs fois sans que l'individu obtienne une récompense, sa valeur incitative subira une extinction, c'est-à-dire un désintérêt [20].

En plus de coder pour la valeur motivationnelle d'un stimulus, la DA serait au centre des processus de renforcement. En effet, des expériences ont montré que si le système DA est bloqué pharmacologiquement chez des animaux, ils n'avaient plus la capacité d'apprendre à appuyer sur un levier pour obtenir une récompense [19]. Ainsi donc l'un des rôles crucial de la DA serait de renforcer un comportement après qu'une association stimulus-récompense ait été expérimentée.

Récemment un autre rôle a été mis en avant en ce qui concerne la DA. Elle coderait également pour la prédiction d'une récompense. Plus précisément même, l'erreur dans la prédiction par l'organisme de ce qui est attendu, afin de mettre à jour nos comportements [21]. Une récompense qui est meilleure que ce qui a été prédit provoque une activation de la réponse dopaminergique (décharge phasique en « burst »), une récompense qui a été prédite de manière appropriée ne provoque pas d'activation (décharge tonique) et une récompense qui est moins bonne que ce qui a été prédit induit une dépression dans la réponse dopaminergique (pause dans la décharge tonique) [22-23]. La DA aurait donc pour rôle d'informer le cerveau de la différence entre la récompense attendue et ce qui est effectivement reçu et elle serait essentiellement libérée lorsqu'un comportement en réponse à un stimulus aboutirait à des conséquences inattendues et positives. La libération de DA reviendrait à son niveau de base par la suite avec la répétition du stimulus et du comportement, les conséquences de ce comportement n'étant plus inattendues mais connues de l'organisme. Ce phénomène est appelé habituation [25].

Le dernier rôle qu'on peut attribuer à la dopamine est celui de la mémorisation. En effet, le renforcement et la consolidation sont liés à la mémorisation de comportements suite à l'association entre un stimulus et une récompense. Cette mémorisation se ferait via la LTP médiée par la DA dans de nombreuses régions cérébrales, dont l'hippocampe, mais aussi dans le striatum dorsal, l'amygdale et le cortex frontal [18].

4. Drogues et cerveau

4.1 Définitions

La consommation de drogues est généralement associée à plusieurs termes, qu'il semble bon de définir ici. D'abord le terme dépendance qui décrit plutôt les phénomènes physiologiques liés à l'usage de drogues alors que le terme addiction lui prend plutôt en compte les phénomènes comportementaux. La dépendance et l'addiction sont essentiellement centrées sur la consommation alors que l'abus touche surtout aux conséquences liées à l'usage (notamment les conséquences sociales et légales).

L'addiction est une maladie ou plutôt un syndrome, selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM). Ce syndrome est défini par plusieurs critères listés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Critères de dépendance, adaptés du DSM-IV^{viii}

| Critères | Définition |
|----------|---|
| 1. | Tolérance, définie comme <ol style="list-style-type: none"> a. le besoin de consommer une quantité de substance qui augmente de façon marquée pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré b. la diminution marquée de l'effet quand la même quantité de substance est consommée de manière continue |
| 2. | Sensation de manque, se manifestant par <ol style="list-style-type: none"> a. un syndrome de sevrage caractéristique pour la substance b. la même substance est consommée pour arrêter ou éviter les symptômes de sevrage |
| 3. | La substance est souvent consommée en grande quantité ou durant une période plus longue que prévue |
| 4. | Désir persistant ou efforts infructueux pour contrôler ou arrêter la consommation de la substance |
| 5. | Importante quantité de temps passée dans les activités nécessaires pour obtenir la substance, la consommer ou se remettre de ses effets |
| 6. | Des activités sociales ou récréationnelles ont été abandonnées ou réduites à cause de l'usage de la substance |
| 7. | L'usage de la substance est continué malgré que la personne a conscience qu'elle a un problème physique ou psychologique qui a été causé ou exacerbé par la substance |

Le DSM ne fait pas de distinction précise entre la dépendance et l'addiction. Les critères 1 et 2 touchent essentiellement au domaine de la dépendance physiologique alors que les critères 3 à 7 touchent plutôt aux phénomènes comportementaux et donc à l'addiction à proprement dit.

4.2 Neurobiologie de l'addiction

L'addiction de manière générale peut être vu comme un processus d'apprentissage associatif et implicite de type mal-adaptatif. Ces altérations des mécanismes d'apprentissages cérébraux induites par les drogues vont influencer les processus de motivation et de prise de décision. Beaucoup d'auteurs parlent de détournement du système de récompense par les drogues, ou plutôt de détournement de son but premier, car les drogues, contrairement aux récompenses naturelles, n'ont pas pour but de servir un besoin biologique.

Il a été vu précédemment que les comportements qui engendrent l'obtention d'une récompense tendent à persister et à se répéter à travers le temps. C'est ce qu'on appelle la consolidation ou le renforcement positif. Ces comportements deviennent alors généralisés et automatiques. A noter

^{viii} American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 4e éd., texte révisé, version internationale avec les codes CIM-10. Issy-les-Moulineaux: Masson, 2005.

également que ces comportements suite aux expériences faites, peuvent être déclenchés par d'autres stimuli ou indices que la récompense elle-même, c'est ce qu'on appelle l'apprentissage associatif. Les drogues agissent également comme des récompenses, bien que non-naturelles, et engendrent donc les mêmes mécanismes d'apprentissage associatif et de renforcement. La différence dans les comportements de recherche de drogue par rapport aux récompenses naturelles, c'est le pouvoir attractif puissant de cette récompense qui tend à supplanter tous les autres buts et à motiver l'individu à l'obtenir malgré des conséquences négatives importantes. C'est le propre même de l'addiction.

Bien que chaque drogue ait son action propre sur le cerveau, toutes les drogues, par des mécanismes différents suivant le type de drogue, augmentent la DA dans le NAc et c'est de là que vient leur propriété de récompense [24]. Cette augmentation de DA dans le système de récompense engendre un puissant signal d'apprentissage qui va favoriser une prochaine consommation. Il a été vu précédemment que les stimuli environnementaux avec des conséquences inattendues et positives déclenchaient une activation de la réponse dopaminergique phasique et que par la suite la libération de DA revenait à son niveau de base avec la répétition du stimulus et du comportement, les conséquences n'étant plus inattendues, ce phénomène s'appelle l'habituation. Tous les stimuli générateurs d'une libération dopaminergique phasiques qu'ils soient naturels ou artificiels sont soumis à ce phénomène d'habituation. Les drogues se distinguent cependant par un autre phénomène, appelé sensibilisation. Ce phénomène s'explique par le fait qu'une augmentation de la fréquence de consommation de l'individu engendrera une augmentation de l'importance du signal dopaminergique. Ainsi la valeur de la consommation de la substance addictive est surévaluée par rapport à la valeur d'une récompense naturelle, ce qui expliquerait la valeur motivationnelle et attractive particulièrement puissante des drogues.

Un autre caractère intéressant de l'état addictif, est l'importance accordée aux indices liés à la consommation de drogue et leur rôle dans les rechutes. Ces indices sont ancrés profondément dans la mémoire et ont un pouvoir associatif si puissant, qu'ils peuvent à eux seuls déclencher la motivation pour rechercher la récompense et ceci même après des années d'abstinence. Ces indices auraient le pouvoir de déclencher des comportements spécifiques, automatiques et appris, sans même que l'individu s'interroge sur le but réel de ce comportement. Apprendre la signification d'un indice, sa valeur et son lien avec une possible récompense et relier cette information avec une réponse comportementale appropriée nécessite le stockage de voies spécifiques d'information dans le cerveau [23]. Un des systèmes évoqué comme potentiellement responsable de ce stockage est le système glutamatergique. En effet, le stockage d'informations spécifiques au sujet d'un indice, ses représentations sensorielles, l'évaluation de sa signification et la réponse motrice apprise par rapport à cet indice nécessite des circuits qui supportent une neurotransmission précise, de type point à point, comme c'est le cas avec le glutamate par exemple. Et ça serait les interactions entre les neurones à glutamate et DA dans des structures comme le NAc, le PFC, l'amygdale et le striatum dorsal qui réuniraient ensemble des informations sensorielles spécifiques ou des séquences d'actions spécifiques à un indice avec des informations concernant l'état motivationnel de l'organisme et la saillance incitative d'indices dans l'environnement [23].

La question demeure sur comment ces associations entre indices et récompenses sont si puissantes et comment elles restent ancrées dans le cerveau de personnes dépendantes à long-terme, voir même pour toute une vie. Une des hypothèses les plus plausibles est celle de la plasticité synaptique et de la LTD/LTP dans le NAc et d'autres régions cibles des neurones DA mésolimbiques [26]. En effet la sur-stimulation DA induite par les drogues conduirait à la réorganisation de circuits neuronaux en altérant l'expression de gènes et de protéines dans les neurones qui reçoivent ces signaux et ainsi produirait des altérations à long-terme dans la fonction neurale et dans le remodelage de circuits neuronaux [23]. Un des gènes potentiels identifié responsable de ces changements à long-terme est le facteur de transcription delta FosB. Ce facteur de transcription est surexprimé dans le NAc et le

striatum dorsal en réponse aux drogues addictives et va engendrer l'activation de gènes responsables de modifications structurelles dans les neurones [23]. Il jouerait donc un rôle dans les altérations à long-terme de la réponse comportementale augmentée aux récompenses et aux indices liés aux récompenses chez les personnes dépendantes (on peut parler de sensibilisation à long-terme).

Le cortex préfrontal, et notamment l'OFC joue également un rôle important dans l'addiction, plus précisément dans les notions de *craving*^{ix} et de perte de contrôle qui caractérisent l'addiction. Une exposition répétée à la drogue causerait une dysfonction de la boucle striato-thalamo-orbitofrontal et aurait pour conséquence qu'une réponse conditionnée serait déclenchée quand l'individu est exposé à la drogue ou à des stimuli reliés à la drogue qui activent ce circuit et résulte en un besoin intense d'obtenir la drogue et une auto-administration compulsive de la drogue [27]. Ces anomalies à long-terme de l'OFC font qu'une réactivation d'une prise compulsive de drogue peut avoir lieu même après des longues périodes d'abstinence comme résultat d'une activation du circuit de la récompense par l'exposition soit à la drogue elle-même soit aux stimuli conditionnés liés à la drogue [27]. Certains auteurs parlent également d'une « hypofrontalité » avec une diminution du métabolisme de base du PFC durant les phases de manque ou quand l'individu n'est pas exposé à la drogue et une augmentation du métabolisme durant le *craving* induit par les indices liés aux drogues. C'est par ailleurs ces changements exagérés dans le métabolisme frontal qui pourraient contribuer au pouvoir motivationnel remarquable des indices liés aux drogues [28].

Les phénomènes de tolérance et de manque qui sont reliés à la dépendance plutôt qu'à l'addiction a proprement dit, s'expliquent par le fait que l'usage répété de drogue engendre une adaptation homéostatique de l'organisme. En effet l'organisme va mettre en place de nombreux processus adaptatifs, notamment au niveau du système de récompense, où pour contrer la sur-stimulation DA induite par la consommation répétée de drogue, le cerveau va s'adapter en déplaçant les récepteurs DA à l'intérieur des neurones et ainsi diminuer les signaux d'apprentissage [29]. Il existe également d'autres processus adaptatifs au niveau moléculaire comme la sur-activation de la protéine CREB dans le système de récompense qui va provoquer une inhibition des neurones à DA. En effet, des drogues comme la cocaïne ou l'amphétamine stimuleraient les récepteurs DA de type D1 dans le NAc et le striatum dorsal et cette activation des récepteurs D1 provoquerait une phosphorylation de la protéine CREB qui va engendrer l'expression du gène de la prodynorphine. Les peptides de dynorphine (qui sont des opioïdes endogènes) vont ensuite agir sur les collatérales atonales des neurones du striatum et inhiber la libération de DA et donc diminuer la réponse du système dopaminergique [25]. La sensation de manque s'explique elle par le fait que le cerveau n'arrive pas à s'adapter immédiatement à l'arrêt de la consommation et donc il y a un déséquilibre par rapport aux neurones qui se sont adaptés à la présence de psychotropes.

5. Alcool et cerveau

5.1 Epidémiologie

L'adolescence est une phase de la vie caractérisée entre autre par le début des expérimentations en matière de drogues. L'alcool est la drogue la plus consommée chez les adolescents. En 2007, l'étude ESPAD (*The European School Survey Project On Alcohol and Other Drugs*) menée auprès de jeunes suisses de 15 à 16 ans relève que 85% des jeunes questionnés ont consommé de l'alcool dans les 12 mois précédant l'entretien, et que 41% de ces jeunes ont régulièrement bu jusqu'à l'ivresse [30]. Selon l'enquête santé Suisse de 2007, 47% des jeunes hommes de 15 à 24 ans consomment de

^{ix} Le *craving* est un terme anglais qui décrit un désir irrésistible et intense de consommer une substance

l'alcool 1-2 fois par semaine et 31.8% des jeunes filles [31]. Ce qui est particulièrement inquiétant est que si en regardant les 30 dernières années, la consommation a presque doublé chez les garçons, voir même triplé chez les filles, notamment en matière de spiritueux et de bière.

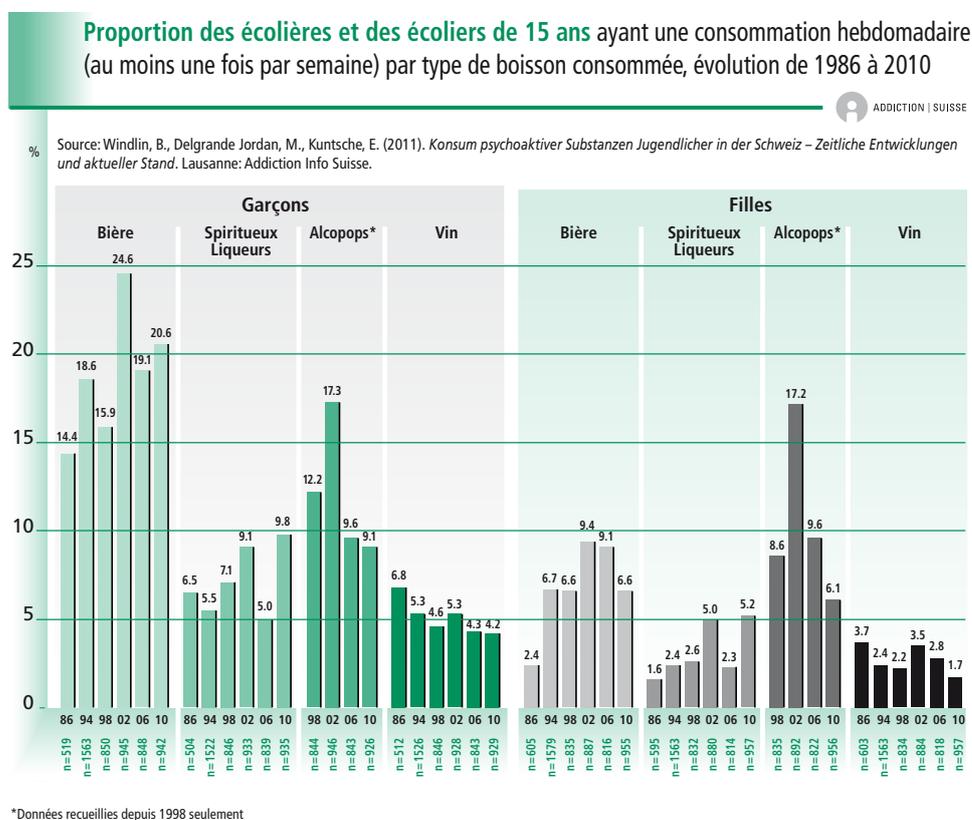


Figure 4 : Proportion des écoliers et des écolières de 15 ans ayant une consommation hebdomadaire (au moins une fois par semaine) par type de boisson consommée, évolution de 1986 à 2010^x

5.2 Action pharmacologique

L'alcool est considéré d'un point de vue pharmacologique comme faisant partie de la classe des sédatifs ou « ralentisseurs », au même titre que les opiacés par exemple. De manière générale l'éthanol active les neurones inhibiteurs GABA et inhibe les neurones excitateurs à glutamate, ce qui produit un ralentissement du SNC conduisant aux effets de l'alcool comme la relaxation, la somnolence, le ralentissement psychomoteur, ...etc. Selon la dose ingérée on peut même aboutir au coma. L'éthanol a également un effet propre sur l'hippocampe, expliquant les phénomènes d'amnésie liés à la consommation d'alcool. Et comme toutes les drogues, l'éthanol agit également sur le système de récompense en inactivant les neurones inhibiteurs des neurones dopaminergiques conduisant à une augmentation de la libération de DA dans le système de récompense lors d'une consommation d'alcool. Cette augmentation de la libération de DA va être perçue comme un signal hédonique et par conséquent comme un signal d'apprentissage, donnant lieu à un renforcement de ce comportement

En cas de consommation chronique d'alcool, le cerveau va devoir trouver une nouvelle homéostasie en essayant de diminuer l'activité des neurones inhibiteurs et d'augmenter l'activité des neurones excitateurs, ce qui va conduire aux phénomènes de tolérance bien connus dans les troubles addictifs.

^x Addictions suisse - <http://www.addictionsuisse.ch/infos-und-fakten/alkohol/jugendliche/>

L'individu devra alors consommer de plus grandes quantités de la substance afin d'en ressentir les mêmes effets. Lors d'un arrêt brusque de la consommation, le cerveau sera encore durant un certain temps dans cet état de nouvelle homéostasie et se retrouvera donc hyper-excité avec les symptômes du sevrage qui sont l'agitation, l'anxiété, les tremblements, voir même des crises d'épilepsie ou un delirium tremens qui associe hallucinations, fièvre, tachycardie, hypertension et qui peut conduire au décès de la personne.

5.3 Les adolescents et l'alcool

Que ça soit chez les humains ou pour ce qui est des modèles animaux, les adolescents consomment volontairement plus d'alcool que les adultes [3]. La consommation plus grande des adolescents par rapport aux adultes peut être expliquée à la fois par les changements neurocomportementaux qui s'opèrent à l'adolescence, comme la prise de risque, la recherche de sensation, l'attrait pour les récompenses immédiates, et également par le fait que les adolescents semblent être moins sensibles aux effets aversifs de l'alcool qui seraient sensés modérer leur consommation. En effet, les études sur les animaux ont montré que les rats adolescents sont moins sensibles aux effets indésirables de l'alcool comme la sédation, le ralentissement moteur, l'inhibition sociale ou encore l'effet « gueule-de-bois » [6]. On comprend mieux alors le phénomène de *binge drinking* qui a un grand succès chez les adolescents actuellement.

Le paradoxe est que le cerveau des adolescents est quant à lui plus sensible à certain effets toxiques de l'alcool. Les rats adolescents sont plus sensibles que les rats adultes à l'interruption de la plasticité cérébrale induite par l'alcool, notamment en ce qui concerne la LTP, et aux effets sur la mémoire. Il y a une plus grande inhibition induite par l'éthanol du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui médie les potentiels synaptiques et la LTP dans l'hippocampe [32]. Une exposition répétée à des doses toxiques causerait également une augmentation de la taille des épines dendritiques, ce qui suggère une modification de circuits cérébraux qui stabiliseraient les comportements addictifs [33]. Des études de neuro-imagerie ont montré des preuves semblables chez l'humain, d'altération des structures cérébrales et de leur fonction chez les adolescents humains dépendants ou abusants de l'alcool [6]. Notamment une diminution du volume frontal et de l'hippocampe et des altérations des microstructures de la matière blanche [34-36]. Ces changements structurels auraient des conséquences cognitives et comportementales à court-terme et à long-terme.

En plus de leur sensibilité moindre aux effets aversifs de l'alcool, il y a également une sensibilité augmentée chez les adolescents à certains effets attractifs de l'alcool, comme notamment la facilitation des comportements sociaux [37]. Cet effet est particulièrement important connaissant le rôle primordial que jouent les relations avec les pairs à l'adolescence. Sans oublier l'effet récompensateur de l'alcool qui est particulièrement recherché à l'adolescence. Ristuccia et Spear ont cherché à analyser la réponse du système nerveux autonome à l'éthanol chez des rats adolescents versus des rats adultes. L'importance de la tachycardie était alors corrélée à la mesure subjective de l'effet récompensateur de l'éthanol. Les résultats ont montré que seuls les rats adolescents se sont administrés assez d'éthanol pour montrer une augmentation significative de leur fréquence cardiaque qui excédait celle en réponse à la solution sucrée de contrôle [38]. Il a également été montré qu'une administration intermittente d'alcool durant l'adolescence induit des changements dans la neurotransmission dopaminergique et glutamatergique. Ces changements peuvent induire un remodelage de la chromatine et une plasticité anormale dans les processus d'apprentissage liés aux récompenses, événements qui peuvent contribuer aux conséquences à long-terme d'abus d'alcool et à la vulnérabilité des adolescents aux addictions [39]. En effet, les taux de base de DA extracellulaire ainsi que de récepteurs D1 et D2 sont plus élevés chez les adolescents que chez les adultes [39] et l'éthanol augmente de manière dose-dépendante la libération de DA dans le NAc [40], une région qui a un rôle fondamentale dans le mécanisme de l'addiction. Ce qui suggère que l'activité élevée et la

sensibilisation du système DA durant l'adolescence pourrait médier la probabilité augmentée à s'engager dans une initiation aux drogues durant l'adolescence et augmenter le risque de développer une dépendance à l'âge adulte.

Ainsi une insensibilité génétique aux effets aversifs et toxiques de l'alcool, combinée avec un début de consommation d'alcool tôt durant l'adolescence et un environnement préalablement stressant pourraient jouer comme triples facteurs menant à un taux élevé de consommation d'alcool ce qui au final place l'adolescent sur une trajectoire pour des problèmes d'alcoolisme à l'âge adulte [3].

6. But expérimental

Notre objectif est d'identifier les risques encourus par une population de rats juvéniles exposée précocement à de l'alcool vis-à-vis d'une perte de contrôle sur leur consommation à l'âge adulte. En ciblant les critères diagnostiques transposables aux rongeurs (perte de contrôle sur la recherche de consommation, motivation exacerbée à consommer, consommation malgré des conséquences négatives), nous souhaitons déterminer si une consommation précoce d'alcool, au sein d'un groupe de rats élevés dans les mêmes conditions et en absence de toute forme de stress, est suffisante pour précipiter une perte de contrôle sur leurs futures consommations. Dans un deuxième temps nous souhaitons déterminer, via un paradigme de choix entre de la saccharine et de l'alcool, la propension des rats exposés précocement à de l'alcool à montrer une préférence pour l'alcool par rapport à la saccharine, dont l'effet addictif et attractif chez les rats est bien connu, puis par rapport à de l'eau en comparaison au groupe contrôle.

Nous nous permettons d'utiliser le modèle animal car de nombreuses études ont montré des similitudes entre l'adolescent humain et le rat adolescent. Bien qu'aucune autre espèce ne montre la grande complexité que présente le cerveau humain, il y a des similitudes considérables entre les adolescents humains et les adolescents d'autres espèces de mammifères en terme de développement et de contraintes génétiques, ainsi que dans les caractéristiques comportementaux (comme par exemple les changements dans l'interaction sociale, la recherche de sensation ou la prise de risque), neuronaux et hormonaux, qui fournissent des preuves suffisantes sur la validité du modèle animal comme outil pour étudier les différents aspects de cette phase de transition développementale [41].

7. Méthodologie

7.1 Sujets et conditions d'hébergement

Nous avons utilisés 2 groupes de rats Wistar mâles, dont les couples reproducteurs proviennent de l'élevage Charles River Laboratoire, accréditation n° 1999. Les rats utilisés sont tous nés sur le site de Cery. Nous avons sélectionnés 16 rats adolescents. Ils ont été hébergés dans des cages de 60x38x20cm, où ils ne sont jamais privés d'eau ni de nourriture. Ils sont au maximum 6 rats adolescents par cage. A l'âge adulte, ils sont hébergés dans des cages de 43x27x19 cm où ils sont 2 rats par cage.

La pièce est dans un cycle de lumière inversé avec la lumière entre 20h et 8h et l'obscurité entre 8h et 20h. C'est durant la période d'obscurité, où les rats ont une vigilance maximale, que les expériences ont été effectuées. La pièce est maintenue à une température constante de $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Les rats adolescents mâles ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes, le groupe S (saccharine) qui est le groupe contrôle et le groupe E (éthanol) comprenant respectivement n=8 et n=8 individus. Le rat numéro 4, faisons partie du groupe E, a été exclu tôt au cours de l'expérience

durant la phase de conditionnement opérant, car son travail était insatisfaisant par rapport aux autres rats et il ne répondait pas aux critères de stabilité, montrant qu'il avait acquis le principe du conditionnement.

7.2 Substances utilisées

La solution de saccharine (sacc) utilisée durant la phase d'accès libre et la phase de choix est une solution de saccharine 0,2 % (2 g de saccharine pour 1L d'eau).

La solution d'éthanol (EtOH) utilisée durant les différentes phases de l'expérience est de l'alcool 10% poids/volume qui est préparé à partir d'éthanol 94% et d'eau du robinet.

7.3 Phase d'accès-libre

Durant cette période où les rats étaient adolescents (à partir de P32 jusqu'à P67), les rats du groupe S ont été soumis à une accès-libre 2h par jour, par cage individuelle, à un biberon de solution de sacc 0,2 % et les rats du groupe E à une solution de EtOH 10% p/v + sacc 0.2%. La saccharine a été ajoutée à l'éthanol car pour les rats le goût de l'éthanol est relativement aversif et donc la saccharine nous a permis de masquer ce goût dans un premier temps, afin que les rats acceptent de consommer de l'éthanol. Tous les rats durant ces périodes d'accès-libre avaient également un accès-libre à de l'eau, du fait que la saccharine et surtout l'éthanol, ont des propriétés déshydratantes.

Cette phase d'accès-libre a duré cinq semaines du lundi au vendredi. Le but étant d'engendrer un comportement de consommation de type compulsif vis-à-vis de la saccharine pour le groupe contrôle et de l'éthanol pour le groupe test. Les rats ont été pesés avant chaque séance afin de déterminer leur courbe de croissance, et leur consommation de sacc, respectivement d'EtOH + sacc, a été mesurée en grammes par la pesée des biberons avant et après la séance. La marge d'erreur de cette consommation, correspondant à une perte fixe de liquide lors du retournement des biberons, a été estimée à 1,55 g/biberon/séance en effectuant une séance témoin avec n=16 cages.

Durant les week-ends, du vendredi soir au dimanche soir, chaque groupe de rat avait un accès-libre continu à la solution de sacc, respectivement d'EtOH + sacc ainsi qu'un accès-libre à un biberon d'eau. Cependant, durant les week-ends les rats n'étaient pas placés dans des cages individuelles mais dans leur cage habituelle. La consommation totale de chaque groupe de rat a également été mesurée même si il est difficile d'extrapoler la consommation individuelle de chaque rat. Le but de cette manœuvre étant de favoriser une sensation de *craving* chez les rats et ainsi de renforcer le comportement de consommation de type compulsif.

7.4 Phase de conditionnement opérant

Une fois atteint l'âge adulte (P47), les rats des deux séries ont appris à travailler pour la solution de sacc 0,2%. Ils ont appris à appuyer sur un levier pour obtenir de la saccharine et ainsi ils ont fait l'association entre le fait d'appuyer sur le levier et l'obtention de la récompense. Ce concept est appelé conditionnement opérant. Cette phase de conditionnement s'est effectuée dans les chambres d'auto-administration (Med Associates) de 32x24x25 cm, munies de 1 levier rétractable situé à la droite de la cage à une hauteur de 6 cm du sol de la chambre et d'une dimension de 4.5x1.5cm. Une lumière se situe juste au-dessus du levier et cette lumière s'allume quand le rat appuie sur le levier, signalant une récompense qui va arriver (stimulus conditionné). A côté du levier et à 2.5cm du sol se situe le compartiment de récolte de récompense mesurant 5x5cm. Un bras articulé plongé dans une solution de sacc 0.2%, permet de distribuer cette solution grâce à une petite cuillère à raison de 0,06 ml de liquide par appui de levier. Chaque chambre est également équipée d'une ventilation. Elles

sont insonorisées et plongées dans l'obscurité via des portes qu'on peut refermer devant la chambre afin d'éviter tout biais extérieur.

Quand le rat appuie sur le levier, une lumière s'allume au-dessus du levier et le bras articulé dépose 0,06 ml de solution dans le compartiment de récolte de récompense. S'ensuit une période de *timeout* de 10 seconde où le bras articulé reste dehors mais est inactif et la lumière est éteinte, donc même si le rat appuie sur le levier durant ces 10 secondes, il ne reçoit pas de nouvelles récompenses. Ceci permet au rat de faire le lien entre le levier et la récompense. Au fur et à mesure que les rats progressent, la période de *timeout* est raccourcie jusqu'à arriver à 4 secondes.

Une fois que les rats ont assimilé le concept, la solution de sacc 0,2% a progressivement été modifiée en augmentant la quantité d'EtOH 10% et en diminuant la quantité de sacc 0,2% pour au final obtenir une solution avec uniquement de l'EtOH 10% et ainsi que les rats ne travaillent plus que pour de l'éthanol, c'est ce qu'on appelle la *fading procedure*. Cette phase d'adaptation a duré 5 semaines à raison de 30 minutes par jour et a débuté pendant la phase d'accès libre. Les rats ont travaillé ensuite durant 68 sessions avec uniquement une solution d'EtOH 10% (cf. voir tableau 2). Ainsi nous avons pu observer l'évolution de la consommation volontaire des rats vis-à-vis de l'éthanol.

| Session | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21-89 | |
|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|---|
| Sacc | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| EtOH | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| | | | |
|---|-----------------|---|---------|
| ■ | Saccharine 0,2% | ■ | EtOH 8% |
| ■ | Saccharine 0.1% | ■ | EtOH 5% |
| ■ | EtOH 10% | | |

Tableau 2 : Fading procedure

On estime que les rats sont suffisamment entraînés et donc stables quand les résultats entre 3 sessions consécutives pour ce qui est des appuis sur le levier varient de maximum +/- 20%.

7.5 Phase de tests de comportements à risque d'abus

Cette phase de test a pour but d'évaluer, chez les deux séries de rats entraînées jusqu'à présent, si ils répondent à des critères de risque d'abus. Pour cela nous nous sommes basés sur 3 critères du DSM IV en ce qui concerne la définition d'un comportement à risque d'abus chez l'humain et nous les avons transposés chez le rat.

7.5.1 Test d'alternance

Avec ce test, nous testons le premier critère qui est la perte de contrôle sur le geste. La perte de contrôle sur le geste se caractérise par le fait qu'un individu qui est dans une phase de consommation de substance est incapable de contrôler ou d'arrêter sa consommation. Pour transposer ce critère sur le rat, nous utilisons un test dit « test d'alternance » où durant les sessions d'entraînement habituelles, une période est insérée durant laquelle quand le rat appuie sur le levier, il ne reçoit pas de récompense. Durant ces sessions il y a une alternance entre 8 minutes de disponibilité de EtOH 10% avec une période de *timeout* de 4 secondes comme lors des expériences précédentes et 4 minutes d'extinction, où quand le rat appuie sur le levier, rien ne se passe (le bras articulé est rentré, la ventilation est également éteinte, ainsi que la lumière au-dessus du levier). Ce test a été effectué durant 2 sessions (les sessions 90 et 92) et a duré 36 minutes. Ainsi les différents comportements des rats sont comparés, entre ceux qui comprennent et arrêtent d'appuyer, ceux qui

ne comprennent pas et ceux qui comprennent mais continuent d'appuyer durant la période d'extinction, ce qui démontre une perte de contrôle.

7.5.2 Test de progressive ratio

Avec ce test, nous testons le deuxième critère qui est la motivation exacerbée à consommer. Pour tester la motivation des rats à obtenir la récompense nous avons utilisé le test dit « test de progressive ratio ». Dans ce test, l'animal doit appuyer de plus en plus sur le levier selon une suite exponentielle pour obtenir la récompense (1,2,4,6,9,12,15,20,25,32,40,50,62,77,...). Ce test a été effectué durant deux sessions (les sessions 91 et 93), qui ont duré maximum 90 minutes mais si le rat n'appuyait pas pendant 30 minutes, la session s'achevait. Cela nous permet de mesurer quels animaux sont les plus motivés pour obtenir la récompense.

7.5.3 Test de chocs électriques

Avec ce dernier test, nous testons le troisième critère qui est la persistance de la consommation malgré les conséquences négatives. Ce critère est certainement un des effets les plus délétères dans les troubles de dépendance. Pour l'évaluer chez le rat, nous avons utilisé le test dit « test de chocs électriques ». A chaque fois que le rat appuie le levier, la lumière s'allume et il reçoit sa récompense comme d'habitude. Mais après avoir reçu sa récompense, il reçoit un léger choc électrique (25mA) au travers de la grille de la cage. Les chocs électriques ne sont pas douloureux mais produisent une gêne non-négligeable. Ainsi nous pouvons comparer quels rats persévèrent dans leur recherche de récompense malgré le choc électrique et lesquels s'arrêtent. Ce test a eu lieu durant deux sessions de 30 minutes chacune sur deux jours (les sessions 94 et 95).

7.6 Phase de choix

Le test du choix nous permet de comparer la consommation de sacc 0.2% vs la consommation d'EtOH 10% entre les 2 séries de rats. Les concentrations de la solution de saccharine sont diminuées au cours des sessions pour arriver à la fin à une concentration de 0%. Les animaux ont alors plus que le choix entre de l'eau pure et de l'EtOH10% (cf. voir tableau 3). Cette procédure s'est faite dans des chambres d'auto-administration avec une configuration différente de celles dont les animaux avaient l'habitude. Ces cages d'auto-administration diffèrent de celles pour le conditionnement opérant et pour les tests de comportements à risque d'abus par le fait qu'un des leviers est à côté du compartiment de récolte de récompense (paroi droite de la chambre) et que le 2^e est en face (paroi gauche de la chambre). Nous avons donc décidé d'associer le levier sur la paroi gauche de la chambre à la saccharine car il demande au rat de faire un effort supplémentaire et ainsi d'éviter un biais trop important associant la proximité du levier au compartiment de récolte de récompense et la préférence naturelle pour la saccharine. Les deux leviers sont situés à une hauteur de 6 cm du sol de la chambre et ont une dimension de 4.5x1.5cm. Une lumière se situe juste au-dessus de chaque levier et cette lumière s'allume quand le rat appuie sur le levier, signalant une récompense qui va arriver (stimulus conditionné). A côté du levier de droite et à 2.5cm du sol se situe le compartiment de récolte de récompense mesurant 5x5cm. Dans ces chambres d'auto-administration il n'y a pas de bras articulé. La récompense est délivrée dans le compartiment de récompense par une seringue, installé sur un pousse seringue dont le mécanisme est déclenché lors d'un appui sur le levier et la seringue est reliée à un cathéter qui amène la récompense dans le compartiment de récolte de récompense. Ce compartiment est divisé en deux, avec chacun des côtés associés à un levier. Chaque chambre est également équipée d'une ventilation, est insonorisée et plongée dans l'obscurité via des portes qu'on peut refermer devant la chambre afin d'éviter tout biais extérieur. Comme pour les autres chambres d'auto-administration, il y a un temps de *timeout* de 4 sec après la délivrance de la récompense.

Nous avons donc fait 10 sessions de 30 minutes chacune avec un seul levier (l'autre étant rétracté) et une seule récompense, qui était une solution de sacc 0,2%. Ces 10 sessions avaient deux buts : permettre aux rats de s'habituer aux nouvelles chambres d'auto-administration et permettre aux rats de se réhabituer au goût de la saccharine car ils n'en avaient plus consommé depuis plus de 2 mois. Après ces 10 sessions, nous avons effectué 1 session avec uniquement de l'EtOH 10% et le levier de droite, donc à côté du compartiment de récolte de récompense. Le but étant que les rats associent le levier de gauche à la saccharine et le levier de droite à l'éthanol. Nous avons alors commencer les sessions avec les deux leviers et donc la phase de choix entre la solution de saccharine à diverses concentrations et l'EtOH 10%. Le test de choix à proprement dit a été effectué durant 10 sessions de 30 minutes chacune.

| Session | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | |
|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Sacc (levier G) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | □ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| EtOH (levier D) | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

| | | | |
|---|------------------|---|--------------------|
| ■ | Saccharine 0.2% | ■ | Saccharine 0.0125% |
| ■ | Saccharine 0.1% | ■ | EtOH 10% |
| ■ | Saccharine 0.05% | | |

Tableau 3 : Concentrations des solutions de saccharine (levier gauche) et d'EtOH (levier droit) au cours des 21 sessions du « test de choix »

7.7 Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes pour l'ensemble des rats du groupe E (éthanol) et pour l'ensemble des rats du groupe S (saccharine) +/- ESM (erreur standard à la moyenne). Pour les analyses statistiques nous avons fait une ANOVA à un facteur ou répétée et en cas de significativité, nous avons complété l'ANOVA par un test de comparaison post-hoc PLSD (« *Protected Least Significant Difference* ») de Fisher. Le seuil de significativité est de 0.05.

8. Résultats

8.1 Phase d'accès-libre

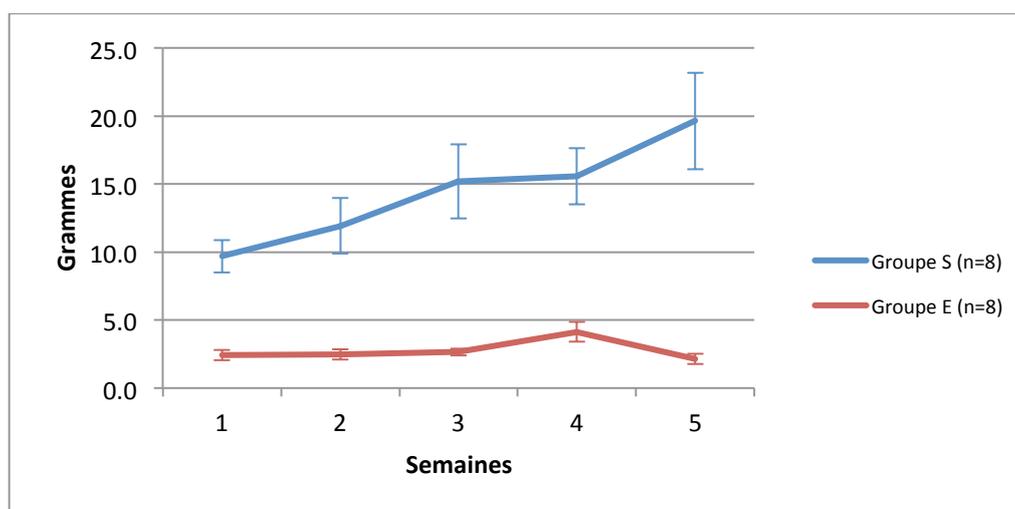


Figure 5: Consommation moyenne hebdomadaire pour l'ensemble des rats des groupes S et E

La figure 5 nous montre l'évolution de la consommation moyenne hebdomadaire de solution EtOH 10% + sacc 0,2% pour le groupe E et de solution de sacc 0,2% pour le groupe S lors de la phase

d'accès libre. Cette quantité consommée en grammes a été mesurée via la pesée des biberons une fois par semaine. L'analyse ANOVA répétée montre un effet significatif du facteur groupe (effet groupe : $F(1,14) = 37.698$, $p < 0.0001$), le groupe S consomme donc significativement plus de saccharine que le groupe E ne consomme d'éthanol + saccharine. Elle montre également une augmentation significative de la quantité consommée de saccharine en grammes au cours des semaines (effet temps : $F(4 ; 56) = 6.714$, $p < 0.002$) pour le groupe S et qu'il y a bien une interaction significative entre les deux, c'est-à-dire que ce n'est pas dû au hasard si la quantité consommée de saccharine augmente au fil des semaines alors que la quantité de éthanol reste relativement stable (effet temps x groupe : $F(4 ; 56) = 6.468$, $p < 0.0002$). En effet la quantité d'éthanol + saccharine consommée par le groupe E augmente légèrement les 4 premières semaines suivi d'un effondrement entre la 4^e et la 5^e semaine.

8.2 Phase de conditionnement opérant

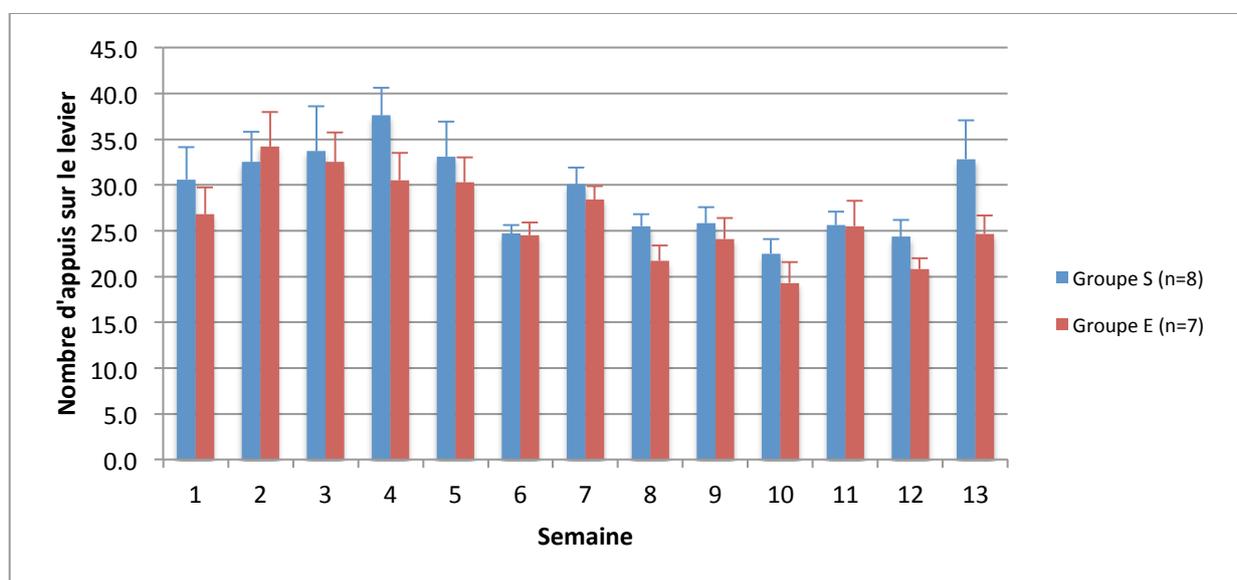


Figure 6 : Nombre d'appuis sur le levier actif moyennés sur 4 sessions par semaine pour l'ensemble des rats des groupes S et E

Le figure 6 nous montre le nombre d'appuis sur le levier moyennés sur 4 sessions par semaine à raison de 30 minutes par jour pour l'ensemble des rats du groupe S et E. Sur ce graphique nous ne montrons que les sessions où les rats appuyaient sur le levier pour obtenir de l'EtOH 10%. Pour les deux groupes de rats, le nombre d'appuis sur le levier est relativement stable entre les semaines (pas d'augmentation de la consommation au fur et à mesure des semaines) en prenant en compte la variabilité interindividuelle. Il semblerait également le groupe S aurait tendance à appuyer plus sur le levier que le groupe E, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative (effet groupe : $F(1,13)=2.007$, $p < 0.1801$). A noter que le rat n°4 faisant partie du groupe E a été exclu durant cette partie de l'expérience car son travail était insatisfaisant par rapport aux autres rats et il ne répondait pas aux critères de stabilité, montrant qu'il avait acquis le principe du conditionnement. Le groupe E contiendra donc $n = 7$ individus pour la suite de l'expérience.

8.3 Phase de tests de comportements à risque d'abus

8.3.1 Test d'alternance

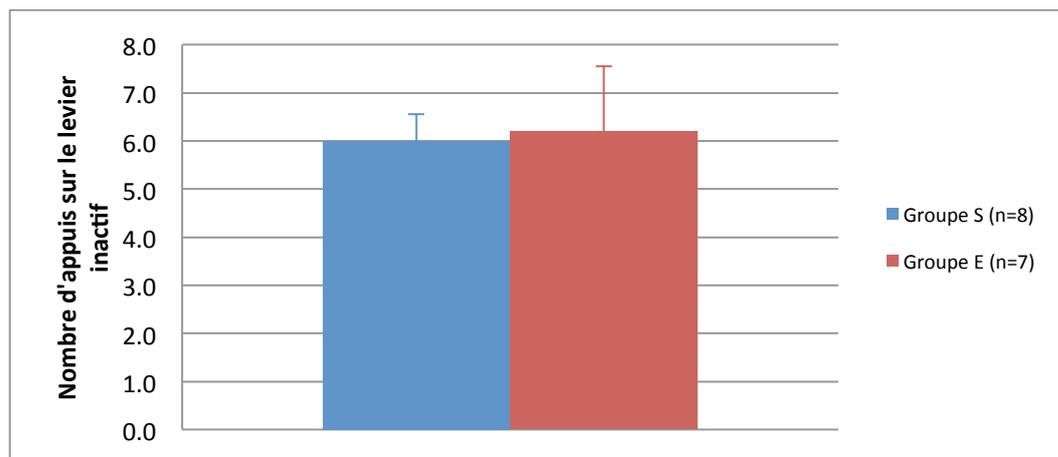


Figure 7 : Nombre d'appuis sur le levier actif durant la période d'inactivité moyennés sur les 2 sessions pour les 2 groupes de rats

La figure 7 nous montre le nombre d'appuis sur le levier actif durant la période d'inactivité de 4 minutes moyennés sur les deux sessions pour les deux groupes de rats. Les rats du groupe S ont appuyé sur le levier durant la période d'inactivité 6.0 ± 0.6 fois alors que les rats du groupe E ont appuyés 6.2 ± 1.3 fois. Cette différence est minime et n'est pas statistiquement significative (effet groupe : $F(1,13) = 0,028$, $p < 0.870$). Les rats du groupe E n'auraient donc pas une plus grande propension à avoir une perte de contrôle sur le geste que les rats du groupe S.

8.3.2 Test de progressive ratio

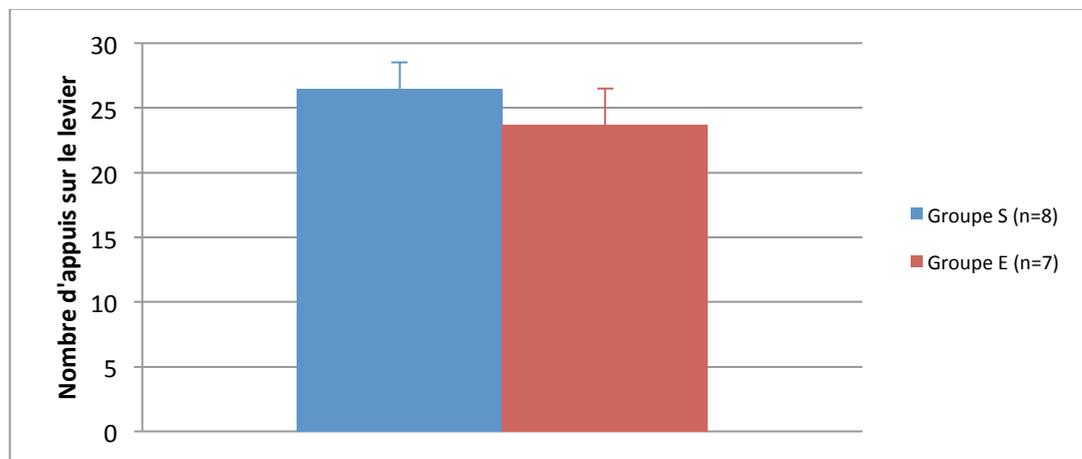


Figure 8 : Nombre d'appuis sur le levier actif moyennés sur les 2 sessions pour les 2 groupes de rats

La figure 8 nous montre le nombre d'appuis sur le levier actif moyennés sur les 2 sessions pour les 2 groupes de rats. Ici les rats devaient appuyer selon une suite exponentielle sur le levier pour obtenir la récompense (1,2,4,6,9,12,15,20,25,32,40,50,62,77,...). La différence d'appuis entre les deux groupes de rats est extrêmement faible, 26.5 ± 2 pour le groupe S et 23.7 ± 2.8 pour le groupe E. Cette différence n'est pas statistiquement significative (effet groupe : $F(1,13) = 0.769$, $p < 0.397$). Si l'on prend le nombre de récompenses obtenues moyennés sur les 2 sessions pour les 2 groupes de rats, les deux groupes de rats ont obtenus 4.6 ± 0.2 récompenses. Les deux groupes de rats ont donc appuyé environ 25 fois et ont obtenus 4.6 récompenses avant d'arrêter. Aucun des deux groupes ne montre donc une plus grande motivation que l'autre pour obtenir sa récompense.

8.3.3 Test de chocs électriques

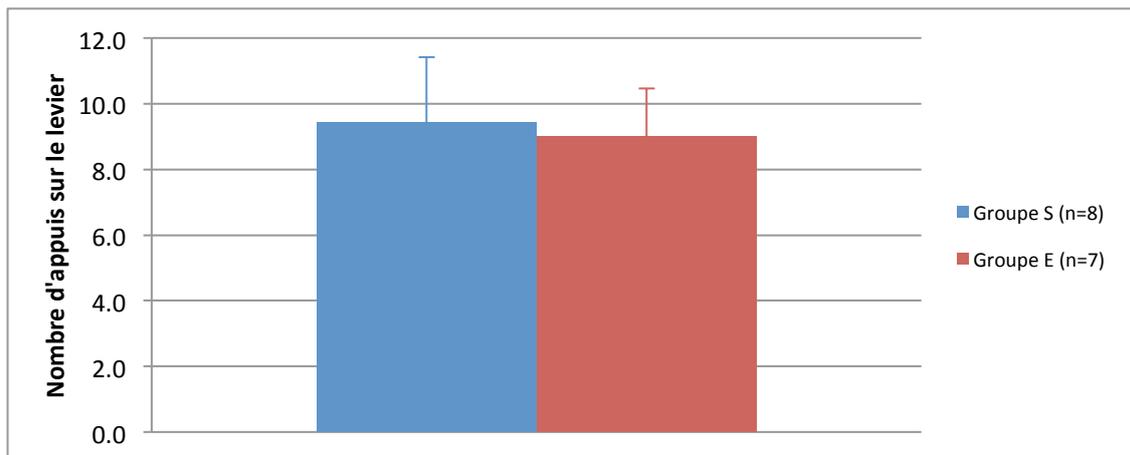


Figure 9 : Nombre d'appuis sur le levier actif moyennés sur les 2 sessions pour les 2 groupes de rats

La figure 9 représente le nombre d'appuis sur le levier actif moyennés sur les 2 sessions effectuées pour les 2 groupes de rats. Pour rappel, durant ce test, les rats recevaient un choc électrique de 25 mA après chaque obtention de récompense. Les rats du groupe S ont effectué 9.4 ± 2.0 appuis sur le levier et les rats du groupe E 9.0 ± 1.5 . Comparé aux résultats de la dernière semaine de conditionnement où les rats du groupe S appuyaient en moyenne 32.8 ± 4.2 fois et les rats du groupe E en moyenne 24.7 ± 2.0 , pour les deux groupes les chocs électriques ont un effet aversif avec une diminution du nombre d'appuis sur le levier. Cependant il n'y a pas de différence significative entre le groupe E et le groupe S (effet groupe : $F(1,13) = 0.35$, $p < 0.855$).

8.4 Phase de choix

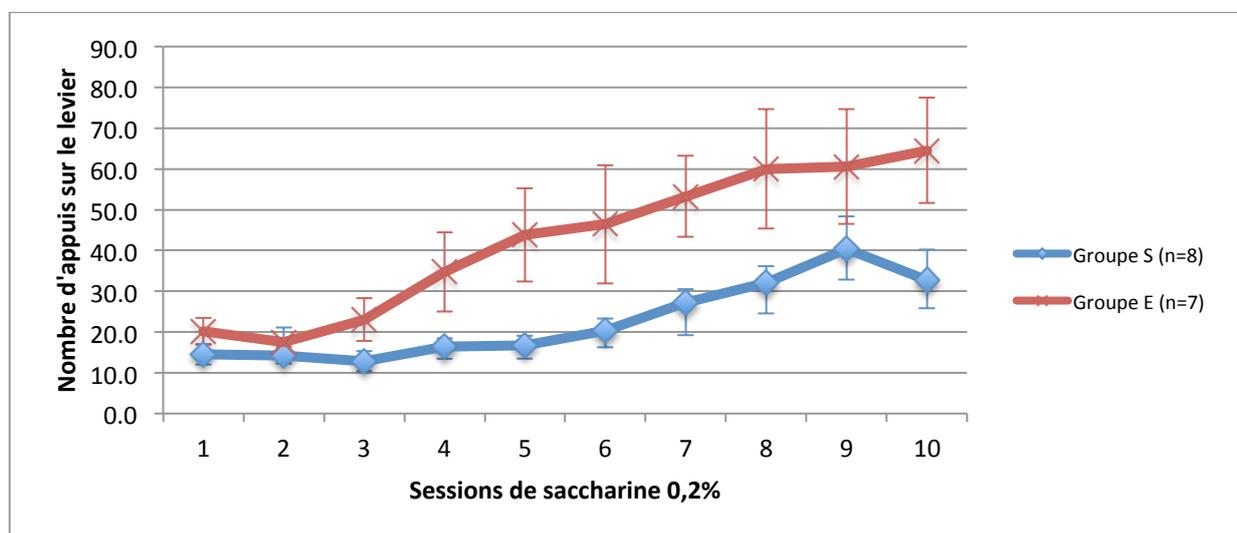


Figure 10 : Nombre d'appuis sur le levier gauche (sacc) actif par session pour chacun des 2 groupes de rats

La figure 10 nous montre le nombre d'appuis sur le levier actif pour les deux groupes de rats, pour les dix sessions de sacc 0.2% qui ont été effectuées avant le test de choix. Pour rappel, ces dix sessions avaient pour but de réhabituer les rats à la saccharine et de leur apprendre à utiliser de nouvelles chambres d'auto-administration. Durant ces dix sessions, seul le levier gauche associé à la sacc 0.2% était sorti. Les rats du groupe E ont tendance à appuyer plus sur le levier que le groupe S et cette différence est statistiquement significative (effet groupe : $F(1,13) = 6,127$, $p < 0.0279$). Les deux groupes de rats augmentent leur nombre d'appuis au fil des sessions et donc augmentent leur

consommation de saccharine (effet temps : $F(9,117) = 12.750, p < 0.001$). Il n'y a cependant pas de différence significative pour ce qui est de l'interaction entre l'effet groupe et l'effet temps (effet groupe x temps : $F(9,117) = 1.828, p < 0.0702$), il n'y a donc pas de différence significative dans l'augmentation du nombre d'appuis au fil des sessions entre les deux groupes. A noter que jusqu'ici quand il s'agissait de travailler pour de l'EtOH 10% (conditionnement opérant) c'est le groupe S qui semblait plus enclin à appuyer sur le levier, bien que ça ne soit pas significatif, alors que maintenant qu'il s'agit de travailler pour de la sacc 0.2%, les rats du groupe E semblent plus motivés à travailler.

En ce qui concerne le test de choix à proprement dit, l'analyse ANOVA répétée nous montre que pour une concentration de sacc de 0.2%, les rats du groupe E appuient plus sur le levier droit (EtOH) que les rats du groupe S, que pour une concentration de sacc de 0.1%, les deux groupes de rats appuient autant de fois sur le levier droit (EtOH) et qu'à partir d'une concentration de sacc de 0.05%, l'effet s'inverse et c'est les rats du groupe S qui appuient plus sur le levier droit (EtOH) que les rats du groupe E. Cependant la différence entre les deux groupes n'est pas significative (effet groupe : $F(1,13) = 0.106, p < 0.7500$). Ainsi donc plus la concentration de saccharine est faible, plus les rats du groupe S auront tendance à appuyer sur le levier droit (EtOH). Pour les rats du groupe E c'est différent, ils présentent une courbe en parabole inversée avec un nombre d'appuis le plus élevé pour la concentration de saccharine la plus importante et la plus faible. L'augmentation du nombre d'appuis sur le levier droit (EtOH) avec la différence de concentration de saccharine pour les deux groupes n'est pas significative (effet concentration : $F(4,152) = 0.685, p < 0.6054$). Il n'y a pas non plus de différence significative dans l'interaction de l'effet groupe avec l'effet concentration (effet concentration x groupe : $F(4,152) = 0.977, p < 0.4279$). Aucun des deux groupes de rats n'augmente donc significativement plus son nombre d'appuis sur le levier droit (EtOH) lors de la diminution de la concentration de saccharine par rapport à l'autre groupe.

Pour ce qui est du levier gauche (sacc), les résultats montrent que pour les deux groupes de rats le nombre d'appuis diminue avec la diminution de la concentration de saccharine. La différence entre les groupes n'est pas significative (effet groupe : $F(1,13) = 4.467, p < 0.0545$). La diminution du nombre d'appuis avec la diminution de la concentration de saccharine est significative (effet concentration : $F(4,152) = 11.152, p < 0.0001$). Et il n'y a pas de différence significative dans l'interaction entre les deux facteurs (effet concentration x groupe : $F(4,152) = 1.374, p < 0.2557$).

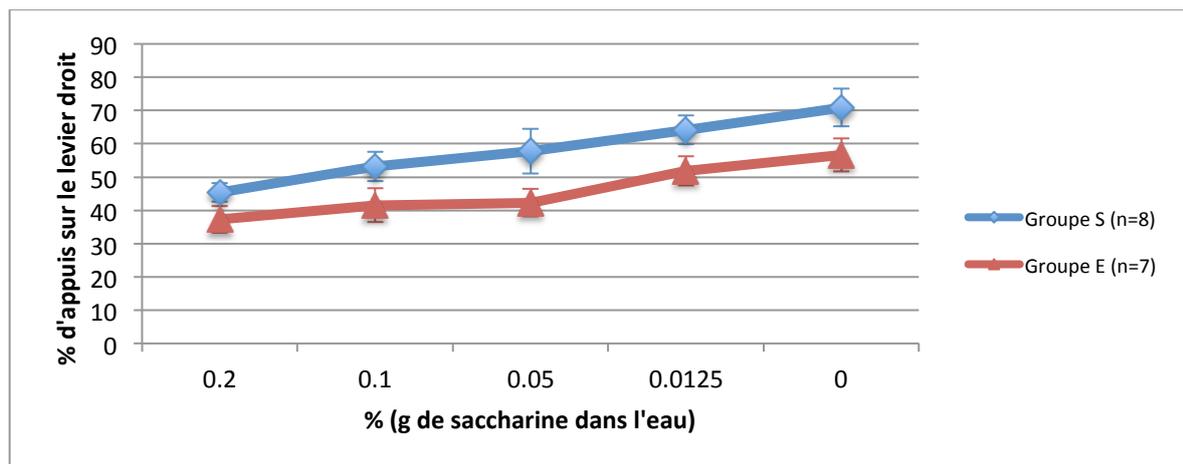


Figure 12 : Pourcentage d'appuis sur le levier droit (EtOH) actif par concentration de solution de saccharine pour les 2 groupes de rats

Si l'on prend les valeurs obtenues sous forme de pourcentage d'appuis sur le levier droit (EtOH) par rapport au nombre d'appuis total sur les deux leviers pour chaque groupe de rats aux différentes concentrations de saccharine, nous obtenons ce graphique (figure 12) qui nous montre plusieurs points importants : le premier point est que comme pour les phases précédentes de l'expérience les

rats du groupe S semblent plus enclin à travailler pour de l'EtOH 10% que les rats du groupe E avec un pourcentage d'appuis sur le levier de droit (EtOH) plus important que les rats du groupe E. Cette différence est significative (effet groupe : $F(1,13) = 5.721, p < 0.0326$). Ce n'est donc pas dû au hasard que le groupe S appuie plus souvent sur le levier droit (EtOH) que le groupe E. Et par conséquent, le groupe E appuie significativement plus sur le levier gauche (sacc) que le groupe S. Un autre point important est que le pourcentage d'appuis sur le levier droit (EtOH), pour les deux groupes, augmente avec la diminution de la concentration de la solution de saccharine (effet concentration : $F(4,52) = 11.442, p < 0.0001$). Et par conséquent que le pourcentage d'appuis sur le levier gauche (sacc), pour les deux groupes, diminue avec la diminution de la concentration de la solution de saccharine. Il n'y a pas d'interaction significative entre l'effet groupe et l'effet concentration (effet groupe x concentration : $F(4,52) = 0.292, p < 0.8820$).

Une analyse séparée pour chacun des groupes montre que les rats du groupe S, pour une concentration de sacc de 0.2%, effectuent 4.5 appuis sur 10 pour l'EtOH 10% et qu'à partir d'une concentration de sacc de 0.05%, il tendent à préférer l'EtOH 10% avec environ 5.8 appuis sur 10 pour l'EtOH 10%. Pour une concentration de 0.0125% cette tendance augmente avec 6.4 appuis sur 10 pour l'EtOH 10% ($t(7) = 2.995, p < 0.201$) et enfin quand les rats n'ont plus que le choix entre de l'EtOH 10% et de l'eau, la préférence est significative pour l'EtOH 10% avec environ 7.1 appuis sur 10 pour l'EtOH 10% ($t(7) = 4.987, p < 0.0016$). Pour ce qui est du groupe E par contre, pour une concentration de sacc de 0.2% on a environ 3.7 appuis sur 10 pour l'EtOH 10% puis ce nombre d'appuis est plus au moins stable au fil des dilutions jusqu'à une concentration de sacc de 0.0125% où là les rats du groupe E ne semblent pas montrer de préférence (5.2 appuis sur 10 pour l'EtOH 10%). Arrivé au stade du choix entre de l'eau et de l'EtOH 10%, ils ne montrent également pas de préférence, avec 5.7 appuis sur 10 pour l'EtOH 10% ($t(6) = 1.248, p < 0.2587$). Les rats du groupe S montrent donc une préférence pour l'EtOH 10% à des concentrations plus importantes de sacc que les rats du groupe E et quand il s'agit de choisir entre de l'eau et de l'EtOH 10%, les rats du groupe S préfèrent significativement l'EtOH 10% alors que les rats du groupe E ne montrent pas de préférence.

9. Discussion

L'analyse des résultats de la phase d'accès-libre montre plusieurs points intéressants. Le premier est que la solution de sacc 0.2% semble avoir un effet clairement attractif sur la consommation des rats du groupe S. En effet, leur consommation est largement supérieure à la consommation d'EtOH 10% + sacc 0.2% par les rats du groupe E et leur consommation augmente au fil des semaines. De nombreuses études ont mis en évidence le caractère renforçateur du goût sucré et son effet sur le système de récompense [42-44]. Dans certaines circonstances, le goût sucré surpasserait même l'effet récompensateur de la cocaïne [45]. A noter que cette augmentation de la consommation de saccharine ne peut pas être expliquée seulement par l'augmentation du poids des rats adolescents au fil des semaines, car les deux courbes de poids pour les rats du groupe S et du groupe E s'avèrent être parfaitement superposables (voir Annexe 1).

Un deuxième point intéressant est que la solution d'EtOH 10% + sacc 0.2% ne semble pas avoir un pouvoir attractif comparable sur les rats du groupe E. En effet, leur consommation n'augmente que très peu durant les quatre premières semaines avec même un effondrement de la quantité consommée entre la quatrième et la cinquième semaine. Cet effondrement pourrait entre autre être expliqué par l'âge des rats du groupe E. En effet, après la quatrième semaine d'accès-libre, les rats étaient déjà âgés de P60, ils sortaient donc de l'adolescence et entraient dans l'âge adulte. Il a été démontré que les rats adolescents consomment plus d'éthanol que les rats adultes, ceci particulièrement pour des concentrations d'éthanol élevées (10% p/v) comme ici [46-48]. Cette transition entre l'adolescence et l'âge adulte pourrait donc expliquer en partie cet effondrement.

Durant la phase de conditionnement, les rats du groupe S semblent de manière générale plus enclin à travailler pour de l'EtOH 10% que les rats du groupe E. On aurait pu penser que les rats du groupe E auraient tendance appuyer plus sur le levier que rats groupe S étant donné qu'ils sont déjà habitués à l'EtOH 10%, mais ce n'est pas le cas. Une explication possible à ces résultats serait l'effet de l'attrait de la nouveauté. En effet, les rats du groupe S découvrent l'EtOH 10% pour la première fois et le caractère nouveau de cette solution l'emporterait sur son goût aversif. Au contraire des rats du groupe E qui ont déjà connu ce goût, même si lors de l'adolescence le goût était « masqué » par l'ajout de sacc 0.2%.

Ces résultats sont compatibles avec ceux obtenus lors de la suite de l'expérience avec les tests d'alternance, de *progressive ratio* et de chocs. Pour ces trois tests qui avaient pour but de mettre en avant un comportement à risque d'abus par l'un des deux groupes de rats, l'analyse des résultats montre que les rats qui ont consommé de l'EtOH 10% durant l'adolescence ne sont pas plus enclin à avoir un comportement à risque d'abus vis-à-vis de l'EtOH 10% que les rats qui ont consommé de la sacc 0.2%. C'est même le groupe S qui aurait tendance à être plus motivé que le groupe E, même si cette tendance est minime et non statistiquement significative. Ainsi, aucun des deux groupes de rats ne montre un comportement à risque d'abus, selon les critères que nous avons utilisé durant cette expérience. Une consommation d'alcool durant l'adolescence ne serait donc pas un facteur de risque de comportement à risque d'abus à l'âge adulte, chez le rat.

Durant la phase d'entraînement avant le test de choix, l'analyse des résultats a montré que sur les dix sessions effectuées, c'est les rats de groupe E qui sont significativement plus motivés à travailler pour de la sacc 0.2% par rapport aux rats du groupe S. Ce revirement de situation pourrait également être expliqué par l'effet de l'attrait de la nouveauté. En effet, c'est la première fois de l'expérience que les rats du groupe E ont la possibilité de consommer de la sacc 0.2%, alors que les rats du groupe S ont consommé durant toute leur adolescence. Ici encore, il y a l'aspect attractif et addictif de la saccharine avec pour les deux groupes une consommation qui augmente au fil des sessions de manière significative.

Au moment du test de choix à proprement dit, la diminution de la concentration de saccharine a pour effet que pour les deux groupes de rats le nombre d'appuis sur le levier gauche associé à la saccharine diminue significativement. Par contre pour le levier droit associé à l'éthanol, la diminution de la concentration de saccharine fait que pour les deux groupes de rats le nombre d'appuis sur le levier droit augmente mais pas de manière significative et que les deux groupes de rats réagissent différemment à la diminution de la concentration de saccharine avec le groupe S dont le nombre d'appuis augmente avec la diminution de concentration de saccharine de manière plus au moins linéaire alors que pour le groupe E le nombre d'appuis sur le levier droit est le plus important pour les concentrations de saccharine la plus élevée et la plus faible, bien que cette différence dans l'évolution du nombre d'appuis entre les deux groupes n'est pas significative. Si l'on regarde par rapport au pourcentage d'appuis sur le levier droit pour le groupe E, le pourcentage d'appuis augmente linéairement avec la diminution de concentration de saccharine. C'est donc en fait le nombre d'appuis totaux, aussi bien sur le levier gauche que sur le levier droit, qui est plus important pour le groupe E pour les concentrations de saccharine la plus élevée et la plus faible.

Les résultats montrent également que pour toutes les concentrations de saccharine, les rats du groupe S ont une préférence plus importante pour le levier droit (EtOH) que les rats du groupe E. Cette différence entre les deux groupes est d'ailleurs statistiquement significative. Des rats qui ont consommé du sucre durant l'adolescence seraient donc plus enclin à consommer de l'EtOH 10% à l'âge adulte que des rats qui ont consommé de l'EtOH 10% durant l'adolescence. Ici l'hypothèse de l'attrait de la nouveauté n'est plus valide étant donné que les deux groupes de rats connaissent à présent aussi bien la saccharine que l'éthanol. Un autre point important est que pour les rats du groupe S on trouve une préférence significative pour le levier droit (EtOH) par rapport au levier

gauche (sacc) déjà pour une concentration de sacc de 0.0125% et cette préférence est encore plus accentuée quand les rats du groupes S n'ont plus que le choix entre l'EtOH 10% et l'eau. Ceci est très intéressant étant donné que ça voudrait dire que des rats qui ont consommé du sucre durant l'adolescence, développent à l'âge adulte une préférence pour de l'éthanol malgré son goût aversif quand ils n'ont plus que le choix entre de l'eau et de l'EtOH 10%. Ceci est d'autant plus intéressant que ce n'est pas le cas pour des rats qui ont consommé de l'EtOH 10% durant l'adolescence. En effet, à l'âge adulte ils ne semblent pas montrer de préférence entre l'éthanol et l'eau. Et pour ce qui est des différentes concentrations de saccharine, leur préférence pour le levier droit (EtOH) est moins importante que les rats du groupe S, elle est même plus grande pour le levier gauche (sacc). Ces résultats confirment ceux déjà obtenu dans la phase de conditionnement et des tests de comportements à risque d'abus où les rats du groupe S avaient tendance à être plus motivé à travailler pour de l'EtOH 10% que les rats du groupe E.

Le comportement des rats du groupe E, que ça soit durant la phase d'entraînement du test de choix ou durant le test du choix en lui même, est compatible avec les résultats obtenus par plusieurs études montrant que des rats qui ont consommé de l'éthanol vs un groupe contrôle ont une consommation de saccharine plus importante. En effet, ils ont tendance à préférer de la saccharine quand ils ont le choix entre de la saccharine et de l'eau et ils ont même tendance à consommer des quantités de solutions de saccharine au-delà de la limite normale de leur apport liquidien quotidien. De plus, chez des rats génétiquement modifiés pour consommer des quantités importantes d'éthanol, il a été montré que ces animaux préfèrent les solutions de saccharine les plus concentrées [49-50]. Ceci corrèle avec les résultats de la phase de choix, où ce n'est qu'à partir de la plus faible concentration de saccharine que les rats du groupe E n'affichent pas de préférence entre le levier droit (EtOH) et le levier gauche (sacc).

Quand au fait qu'ils ne consomment pas plus d'EtOH 10% que les rats du groupe S et qu'ils ne montrent pas de préférence pour l'EtOH 10%, à aucun moment de l'expérience, les résultats obtenus dans diverses études sur le sujet sont très contrastés. Certaines études où les rats adolescents ont été soumis à une exposition forcée d'éthanol ont montré que leur consommation à l'âge adulte n'était pas augmentée [51-52]. D'autres études où les rats ont été exposés à de l'éthanol durant l'adolescence via un paradigme expérimental de choix entre deux bouteilles et donc une consommation volontaire comme dans notre expérience, montrent une consommation d'éthanol plus élevée à l'âge adulte que le groupe contrôle et une préférence pour l'éthanol par rapport à l'eau également plus importante [53-55]. Et enfin, une autre étude également avec un paradigme expérimental de choix entre deux bouteilles a obtenu comme résultats que des rats exposés à de l'éthanol durant l'adolescence n'ont pas de consommation plus importante à l'âge adulte que des rats non-exposés, mais qu'ils ont une préférence pour l'éthanol par rapport à l'eau aussi bien à l'adolescence qu'à l'âge adulte [46]. Des différences dans les paradigmes expérimentaux (âge précis des rats, durée de l'accès à l'éthanol, conditions d'hébergement, méthode d'évaluation de la consommation d'éthanol, éthanol avec ou sans saccharine, ...etc) entre ces différentes études et la notre pourraient expliquer les discordances de résultats. Une explication possible ici au fait que les rats du groupe E n'ont pas montré une consommation d'éthanol augmentée à l'âge adulte, est que les rats du groupe E n'ont pas consommé une quantité d'éthanol suffisante pour avoir une concentration sanguine d'éthanol suffisamment élevée pour provoquer chez eux un processus de dépendance. Il serait donc intéressant pour une prochaine expérience de mesurer la concentration sanguine d'éthanol chez les rats testés.

Pour ce qui est du comportement du groupe S, qui semblent montrer un intérêt diminué pour la solution de saccharine et un plus grand intérêt pour l'EtOH 10% que le groupe E durant toutes les phases de l'expérience, certaines études ont montré qu'un accès continu à de la saccharine durant l'adolescence aurait un effet supprimeur sur la consommation d'éthanol à l'âge adulte [49,56], alors qu'un accès intermittent aurait au contraire pour effet d'augmenter la consommation d'éthanol à

l'âge adulte [50,57]. En ce qui concerne leur intérêt limité pour la saccharine à l'âge adulte, des études ont montré que une surconsommation de sucrose ou de saccharine via un accès continu à l'adolescence diminuerait la motivation pour une solution sucrée à l'âge adulte [56,58]. Cet effet pourrait être dû à une sur-stimulation du système de récompense via des décharges inhabituellement fréquentes et intenses suite à la stimulation des récepteurs périphériques au goût sucré et qui conduirait à une diminution générale de la motivation à l'âge adulte. Cette sur-stimulation aurait des effets durables sur le comportement à l'âge adulte via l'altération de processus neuronaux développementaux.

10. Conclusion

Notre revue de la littérature a permis de mettre en avant l'importance de certaines caractéristiques développementales neurobiologiques et comportementales chez l'adolescent, que ça soit chez l'humain ou le rongeur, comme la prise de risques, l'impulsivité ou la recherche de sensation, qui expliquent la motivation des adolescents à consommer de l'alcool et pourquoi cette période est si propice au début de la consommation. Ces données peuvent être très utiles en matière de prévention. Mieux comprendre le fonctionnement cérébral des adolescents et leurs particularités pourrait nous aider à mettre en place des stratégies de santé publique et de prévention adaptées à cette catégorie d'individus.

L'idée de départ de ce travail, selon laquelle une exposition précoce à l'alcool durant l'adolescence pourrait engendrer un comportement à risque d'abus à l'âge adulte n'a pas été démontrée avec les résultats que nous avons obtenus. La consommation précoce d'alcool à l'adolescence ne serait donc pas un facteur de risque de dépendance à l'âge adulte, en tout cas chez le rongeur. En effet, chez l'humain certaines études ont montré que l'âge d'entrée dans la consommation est un facteur de risque majeur de dépendance à l'âge adulte [59-60]. Il est clair que le cerveau d'un rongeur ne montrera jamais toute la complexité d'un cerveau humain et que les conditions expérimentales utilisées ne reproduisent en rien l'environnement dans lequel un adolescent humain évolue. Que ça soit la composante génétique individuelle, l'interaction avec les pairs et la famille, ou encore l'influence de la société, tous ces facteurs qui jouent un rôle dans l'entrée dans la consommation d'alcool d'un adolescent, la quantité qu'il va consommer et son risque de dépendance à l'âge adulte, ne peuvent être reproduits lors d'expériences chez les rats. Ainsi notre expérience a pu montrer qu'en dehors des facteurs environnementaux, une consommation d'alcool précoce chez des rats adolescents, élevés tous dans les mêmes conditions, n'est pas un facteur de risque de dépendance à l'âge adulte.

Mais un autre point important a été soulevé dans la deuxième partie de notre expérience avec le paradigme du choix, c'est la sensibilisation croisée entre l'éthanol et le goût sucré. En effet, contre toute attente les rats qui ont consommé de l'EtOH 10% durant l'adolescence montrent une préférence pour la saccharine à l'âge adulte alors que les rats qui ont consommé de la sacc 0.2% à l'adolescence montrent une préférence pour l'éthanol à l'âge adulte. Cette sensibilité croisée serait en outre déterminée par un mécanisme commun médiant les propriétés récompensatrices à la fois des solutions sucrées et de l'éthanol. En effet, les deux substances agissent sur le système de récompense en augmentant la concentration extracellulaire de dopamine dans le NAc [46,50]. Les deux substances ont également la particularité d'agir sur le système cérébral opoïde endogène, qui joue un rôle dans la perception du plaisir [42,49]. La consommation chronique de substances au goût sucré produirait une tolérance aux opioïdes, ce qui diminuerait la réponse hédonique à l'éthanol et au sucre [49] alors qu'une exposition intermittente au sucre par contre produirait une dépendance au sucre avec une augmentation de la libération de dopamine dans le NAc qui par un phénomène de sensibilisation croisée, conduirait à une augmentation de la consommation d'éthanol à l'âge adulte.

[50]. Ces voies communes entre les deux substances soulèvent un point important en matière de santé publique. Une consommation importante de sucre chez les adolescents pourrait engendrer un comportement de dépendance vis-à-vis de l'alcool à l'âge adulte et vice-versa. Se retrouvent alors ici deux problèmes majeures de santé publique au sein de la société occidentale actuelle : l'obésité et l'alcoolisme. Mon collègue Jonathan Tschopp avait mis en avant lors de son travail de master intitulé « Impact d'une exposition précoce à une solution sucrée sur le comportement de consommation de saccharine du rat à l'âge adulte » l'épidémie actuelle de l'obésité et son lien avec un régime hyper-riche en sucre ainsi que l'impact du goût sucré sur le système de récompense et son pouvoir addictif, qui pourrait être comparé à celui des drogues. Les résultats de son expérience ont montré des résultats comparables aux nôtres, suggérant que les rats ayant consommés des produits sucrés pendant leur adolescence n'exprimeraient pas de changements comportementaux à l'âge adulte, voir même une motivation diminuée à consommer des solutions sucrées. Comme évoqué plus haut, cette diminution de la motivation serait due à une sur-stimulation du système de récompense à l'adolescence par le goût sucré qui conduirait à une hypo-sensibilité à l'âge adulte.

Au final, ce lien entre consommation d'éthanol et de sucre mériterait d'être étudié plus attentivement et d'aboutir à des stratégies de prévention en matière de santé publique plus globales, en ne traitant pas le problème de l'obésité et de la consommation d'alcool séparément, mais ensembles.

11. Bibliographie

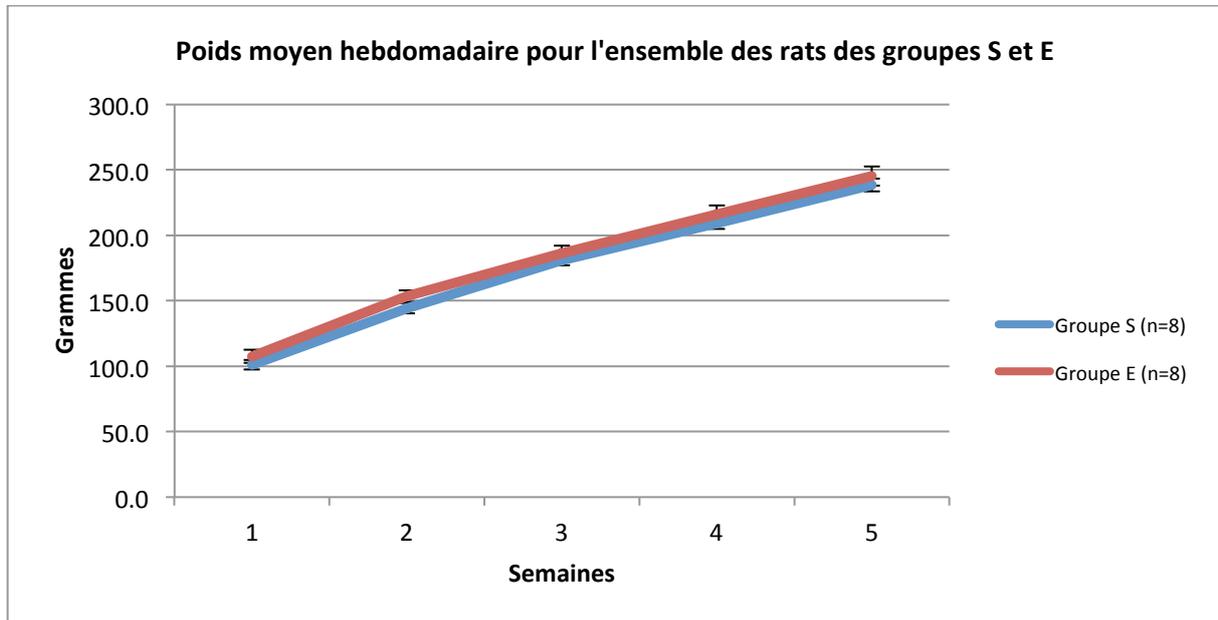
1. Casey, B J, Rebecca M Jones, et Todd A Hare. « The adolescent brain ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124 (mars 2008): 111-126.
2. Crews, Fulton, Jun He, et Clyde Hodge. « Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 86, n°. 2 (février 2007): 189-199.
3. Spear, Linda Patia, et Elena I Varlinskaya. « Sensitivity to ethanol and other hedonic stimuli in an animal model of adolescence: implications for prevention science? » *Developmental Psychobiology* 52, n°. 3 (avril 2010): 236-243.
4. Dayan, Jacques, Alix Bernard, Bertrand Olliac, Anne-Sophie Mailhes, et Solenn Kermarrec. « Adolescent brain development, risk-taking and vulnerability to addiction ». *Journal of Physiology, Paris* 104, n°. 5 (novembre 2010): 279-286.
5. Giedd, J N, J Blumenthal, N O Jeffries, F X Castellanos, H Liu, A Zijdenbos, T Paus, A C Evans, et J L Rapoport. « Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study ». *Nature Neuroscience* 2, n°. 10 (octobre 1999): 861-863.
6. Casey, B J, et Rebecca M Jones. « Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49, n°. 12 (décembre 2010): 1189-1201; quiz 1285.
7. Moeller, F. G. « Psychiatric Aspects of Impulsivity ». *American Journal of Psychiatry* 158, n°. 11 (novembre 2001): 1783-1793.
8. Casey, B J, Nim Tottenham, et John Fossella. « Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control ». *Developmental Psychobiology* 40, n°. 3 (avril 2002): 237-254.
9. Galvan, Adriana, Todd A Hare, Cindy E Parra, Jackie Penn, Henning Voss, Gary Glover, et B. J Casey. « Earlier Development of the Accumbens Relative to Orbitofrontal Cortex Might Underlie Risk-Taking Behavior in Adolescents ». *The Journal of Neuroscience* 26, n°. 25 (juin 21, 2006): 6885-6892.
10. Chambers, R Andrew, Jane R Taylor, et Marc N Potenza. « Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability ». *The American Journal of Psychiatry* 160, n°. 6 (juin 2003): 1041-1052.
11. Olds, J, et P Milner. « Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain ». *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 47, n°. 6 (décembre 1954): 419-427.
12. Fuster, J M. « The prefrontal cortex--an update: time is of the essence ». *Neuron* 30, n°. 2 (mai 2001): 319-333.
13. Kringelbach, Morten L. « The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience ». *Nature Reviews. Neuroscience* 6, n°. 9 (septembre 2005): 691-702.
14. Cardinal, Rudolf N, John A Parkinson, Jeremy Hall, et Barry J Everitt. « Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26, n°. 3 (mai 2002): 321-352.
15. Berridge, Kent C., et Morten L. Kringelbach. « Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals ». *Psychopharmacology* 199, n°. 3 (mars 2008): 457-480.
16. Berridge, Kent C, Terry E Robinson, et J Wayne Aldridge. « Dissecting components of reward: "liking", "wanting", and learning ». *Current Opinion in Pharmacology* 9, n°. 1 (février 2009): 65-73.
17. Berridge, Kent C. « Motivation concepts in behavioral neuroscience ». *Physiology & Behavior* 81, n°. 2 (avril 2004): 179-209.
18. Wise, Roy A. « Dopamine, learning and motivation ». *Nature Reviews Neuroscience* 5, n°. 6 (juin 1, 2004): 483.
19. Wise, R A, et H V Schwartz. « Pimozide attenuates acquisition of lever-pressing for food in rats ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 15, n°. 4 (octobre 1981): 655-656.

20. McFarland, K, et A Ettenberg. « Haloperidol differentially affects reinforcement and motivational processes in rats running an alley for intravenous heroin ». *Psychopharmacology* 122, n°. 4 (décembre 1995): 346-350.
21. Kalivas, P W, et M Nakamura. « Neural systems for behavioral activation and reward ». *Current Opinion in Neurobiology* 9, n°. 2 (avril 1999): 223-227.
22. Schultz, Wolfram. « Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data ». *Behavioral and Brain Functions: BBF* 6 (2010): 24.
23. Hyman, Steven E. « Addiction: a disease of learning and memory ». *The American Journal of Psychiatry* 162, n°. 8 (août 2005): 1414-1422.
24. Bressan, R A, et J A Crippa. « The role of dopamine in reward and pleasure behaviour--review of data from preclinical research ». *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, n°. 427 (2005): 14-21.
25. Nestler, Eric J. « Is there a common molecular pathway for addiction? » *Nature Neuroscience* 8, n°. 11 (octobre 26, 2005): 1445.
26. Kelley, Ann E, et Kent C Berridge. « The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs ». *The Journal of Neuroscience* 22, n°. 9 (janvier 5, 2002): 3306-3311.
27. Volkow, Nora D, et Joanna S Fowler. « Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex ». *Cerebral Cortex* 10, n°. 3 (janvier 3, 2000): 318-325.
28. Dackis, Charles, et Charles O'Brien. « Neurobiology of addiction: treatment and public policy ramifications ». *Nature Neuroscience* 8, n°. 11 (novembre 2005): 1431-1436.
29. Koob, George F, et Michel Le Moal. « Neurobiological Mechanisms for Opponent Motivational Processes in Addiction ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363, n°. 1507 (décembre 10, 2008): 3113-3123.
30. ESPAD – Switzerland, <http://www.espad.org/switzerland>
31. Statistique Suisse, <http://www.statistique.admin.ch>
32. White, Aaron M, et H Scott Swartzwelder. « Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults ». *Recent Developments in Alcoholism: An Official Publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism* 17 (2005): 161-176.
33. Witt, Ellen D. « Research on alcohol and adolescent brain development: opportunities and future directions ». *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 44, n°. 1 (février 2010): 119-124.
34. De Bellis, M D, D B Clark, S R Beers, P H Soloff, A M Boring, J Hall, A Kersh, et M S Keshavan. « Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders ». *The American Journal of Psychiatry* 157, n°. 5 (mai 2000): 737-744.
35. Medina, Krista Lisdahl, Timothy McQueeny, Bonnie J. Nagel, Karen L. Hanson, Alecia D. Schweinsburg, et Susan F. Tapert. « Prefrontal Cortex Volumes in Adolescents With Alcohol Use Disorders: Unique Gender Effects ». *Alcoholism, clinical and experimental research* 32, n°. 3 (mars 2008): 386-394.
36. McQueeny, Tim, Brian C Schweinsburg, Alecia D Schweinsburg, Joanna Jacobus, Sunita Bava, Lawrence R Frank, et Susan F Tapert. « Altered white matter integrity in adolescent binge drinkers ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 33, n°. 7 (juillet 2009): 1278-1285.
37. Spear, Linda Patia, et Elena I Varlinskaya. « Adolescence. Alcohol sensitivity, tolerance, and intake ». *Recent Developments in Alcoholism: An Official Publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism* 17 (2005): 143-159.
38. Ristuccia, Robert C, et Linda P Spear. « Autonomic responses to ethanol in adolescent and adult rats: a dose-response analysis ». *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 42, n°. 8 (décembre 2008): 623-629.
39. Pascual, Maria, Jordi Boix, Vicente Felipo, et Consuelo Guerri. « Repeated alcohol administration during adolescence causes changes in the mesolimbic dopaminergic and glutamatergic systems and promotes alcohol intake in the adult rat ». *Journal of Neurochemistry* 108, n°. 4 (février 2009): 920-931.

40. Bassareo, Valentina, Maria Antonietta De Luca, Marzia Aresu, Alessandra Aste, Teresa Ariu, et Gaetano Di Chiara. « Differential adaptive properties of accumbens shell dopamine responses to ethanol as a drug and as a motivational stimulus ». *The European Journal of Neuroscience* 17, n^o. 7 (avril 2003): 1465-1472.
41. Spear, Linda Patia. « Adolescent brain development and animal models ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1021 (juin 2004): 23-26.
42. Drewnowski, A., et F. Bellisle. « Is Sweetness Addictive? » *Nutrition Bulletin* 32 (mars 1, 2007): 52-60.
43. Levine, Allen S, Catherine M Kotz, et Blake A Gosnell. « Sugars: hedonic aspects, neuroregulation, and energy balance ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 78, n^o. 4 (octobre 2003): 834S-842S.
44. Hajnal, Andras, Gerard P Smith, et Ralph Norgren. « Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat ». *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 286, n^o. 1 (janvier 1, 2004): R31-R37.
45. Lenoir, Magalie, Fuschia Serre, Lauriane Cantin, et Serge H Ahmed. « Intense sweetness surpasses cocaine reward ». *PLoS One* 2, n^o. 8 (2007): e698.
46. Vetter, Courtney S, Tamara L Doremus-Fitzwater, et Linda P Spear. « Time course of elevated ethanol intake in adolescent relative to adult rats under continuous, voluntary-access conditions ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 31, n^o. 7 (juillet 2007): 1159-1168.
47. Truxell, Eric M, Juan C Molina, et Norman E Spear. « Ethanol intake in the juvenile, adolescent, and adult rat: effects of age and prior exposure to ethanol ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 31, n^o. 5 (mai 2007): 755-765.
48. Maldonado, Antoniette M, Lauren M Finkbeiner, Kent K Alipour, et Cheryl L Kirstein. « Voluntary ethanol consumption differs in adolescent and adult male rats using a modified sucrose-fading paradigm ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 32, n^o. 9 (septembre 2008): 1574-1582.
49. Kampov-Polevoy, A B, J C Garbutt, et D S Janowsky. « Association between preference for sweets and excessive alcohol intake: a review of animal and human studies ». *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 34, n^o. 3 (juin 1999): 386-395.
50. Avena, Nicole M, Carmen A Carrillo, Lance Needham, Sarah F Leibowitz, et Bartley G Hoebel. « Sugar-dependent rats show enhanced intake of unsweetened ethanol ». *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 34, n^o. 2-3 (novembre 2004): 203-209.
51. Tolliver, G A, et H H Samson. « The influence of early postweaning ethanol exposure on oral self-administration behavior in the rat ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 38, n^o. 3 (mars 1991): 575-580.
52. Slawewski, Craig J, et Michelle Betancourt. « Effects of adolescent ethanol exposure on ethanol consumption in adult rats ». *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 26, n^o. 1 (janvier 2002): 23-30.
53. Blizard, David A, David J Vandenberg, Akilah L Jefferson, Cynthia D Chatlos, George P Vogler, et Gerald E McClearn. « Effects of periadolescent ethanol exposure on alcohol preference in two BALB substrains ». *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 34, n^o. 2-3 (novembre 2004): 177-185.
54. Bell, Richard L, Zachary A Rodd, Cathleen C Hsu, Lawrence Lumeng, Ting-Kai Li, James M Murphy, et William J McBride. « Effects of concurrent access to a single concentration or multiple concentrations of ethanol on ethanol intake by periadolescent high-alcohol-drinking rats ». *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 33, n^o. 2 (juin 2004): 107-115.
55. Rodd-Henricks, Zachary A, Richard L Bell, Kelly A Kuc, James M Murphy, William J McBride, Lawrence Lumeng, et Ting-Kai Li. « Effects of ethanol exposure on subsequent acquisition and extinction of ethanol self-administration and expression of alcohol-seeking behavior in adult alcohol-preferring (P) rats: II. Adult exposure ». *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 26, n^o. 11 (novembre 2002): 1642-1652.
56. Vendruscolo, Leandro F, Aliou Badara Gueye, Janaína C M Vendruscolo, Kelly J Clemens, Pierre Mormède, Muriel Darnaudéry, et Martine Cador. « Reduced alcohol drinking in adult rats

- exposed to sucrose during adolescence ». *Neuropharmacology* 59, n°. 6 (novembre 2010): 388-394.
57. Pian, Jerry P, Jose R Criado, Brendan M Walker, et Cindy L Ehlers. « Milk consumption during adolescence decreases alcohol drinking in adulthood ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 94, n°. 1 (novembre 2009): 179-185.
58. Vendruscolo, Leandro F, Aliou B Gueye, Muriel Darnaudéry, Serge H Ahmed, et Martine Cador. « Sugar overconsumption during adolescence selectively alters motivation and reward function in adult rats ». *PloS One* 5, n°. 2 (2010): e9296.
59. Kandel, D B, K Yamaguchi, et K Chen. « Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory ». *Journal of studies on alcohol* 53, n°. 5 (septembre 1992): 447-457.
60. Anthony, J C, et K R Petronis. « Early-onset drug use and risk of later drug problems ». *Drug and alcohol dependence* 40, n°. 1 (novembre 1995): 9-15.

12. Annexes



Annexe 1 : Evolution du poids moyen de l'ensemble des rats du groupe E et du groupe S durant la phase d'accès-libre