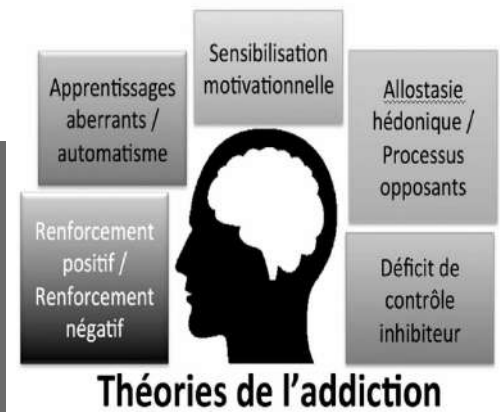
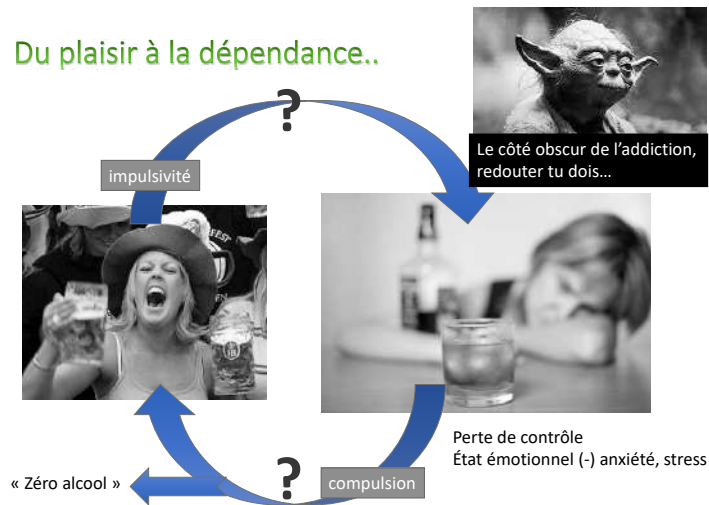


## Du plaisir à la dépendance..



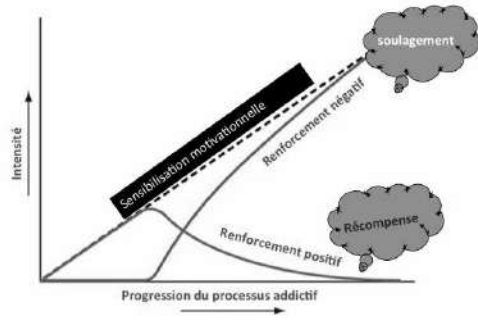
[Neurobiological bases of alcohol addiction].  
Naassila M. Presse Med. 2018 Mar 23.

## Les théories de l'addiction

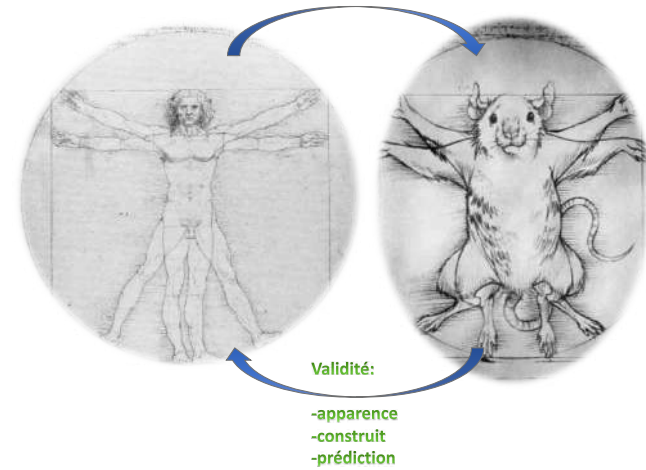
- Renforcement positif vs renforcement négatif
  - Présentation stimulus - > ↑proba réponse < - retrait stimulus (-)
- Déficit de contrôle inhibiteur
- Apprentissages aberrants - Automatisme (action motivée vers apprentissage des habitudes : S-B-R vers S-R); flexibilité vers inflexibilité, insensibilité dévaluation)
- Allostasie hédonique – Processus opposants (nouvel équilibre à la base d'un état émotionnel négatif)
- Sensibilisation motivationnelle (incentive salience sensitization)

# Les théories de l'addiction

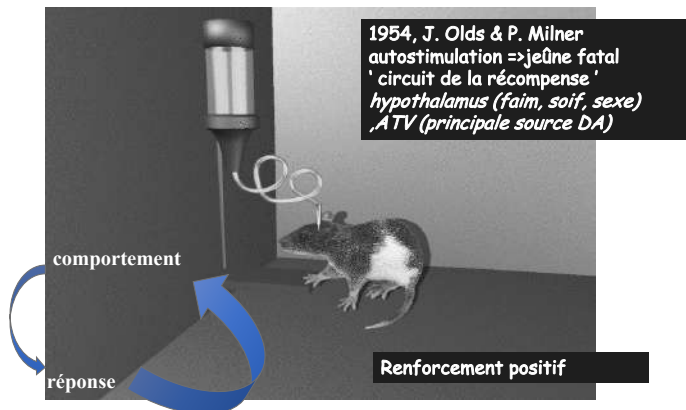
- Renforcement positif vs renforcement négatif
  - Présentation stimulus -> ↑proba réponse < - retrait stimulus (-)
- Sensibilisation motivationnelle (incentive salience sensitization)



# Modélisation animale



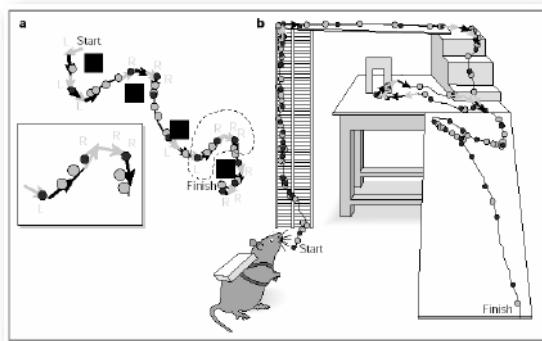
# Le circuit cérébral de la récompense





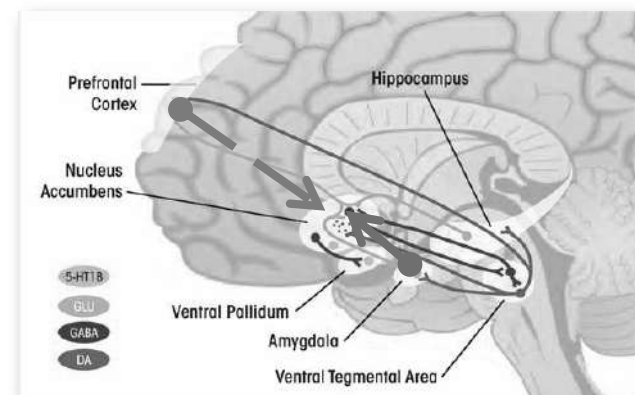
## Rat navigation guided by remote control

Free animals can be 'virtually' trained by microstimulating key areas of their brains.



Stimulation of the somatosensory cortical (SI) and medial forebrain bundle (MFB) as 'virtual' cues and rewards, respectively.

## Le circuit cérébral de la récompense



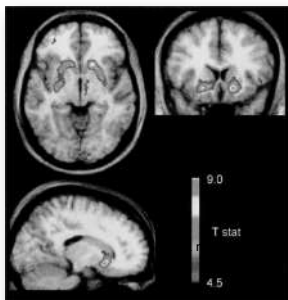
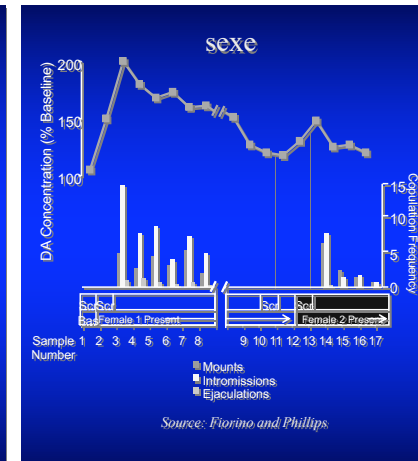
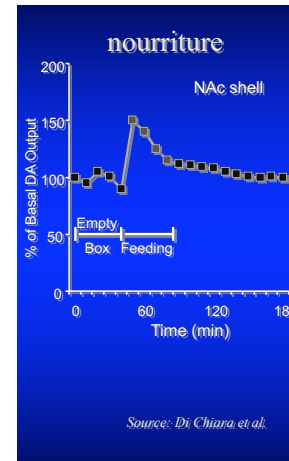
Déficit de contrôle inhibiteur  
Bascule NAcc vers DLS

## Récompense

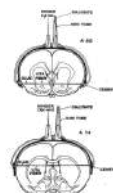
- Besoins biologiques
- Valeur déterminée par nos préférences et choix comportementaux (économiques)
- Fluctuant (satiété réduit la valeur de la nourriture ; mais rend celle des liquides plus attractive)
- Apprentissage
- Émotions

« nous fait revenir pour en avoir plus! »

## Les récompenses naturelles élèvent les taux de DA

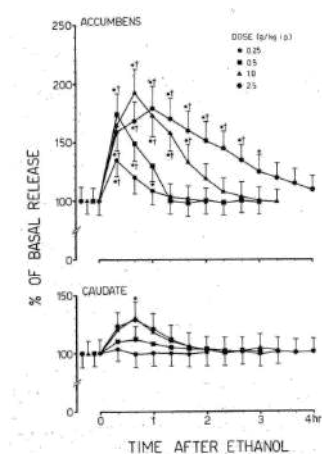


Boileau et al, Synapse 2003



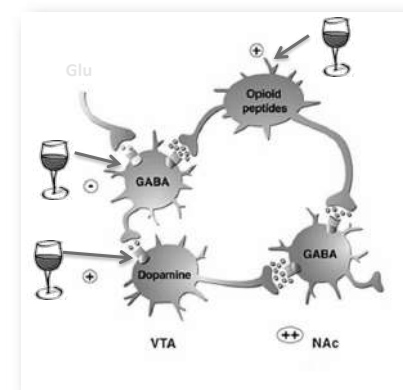
Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats

(amphetamine/cocaine/ethanol/nicotine/opiates)  
GAETANO DI CHIARA AND ASSUNTA IMPERATO



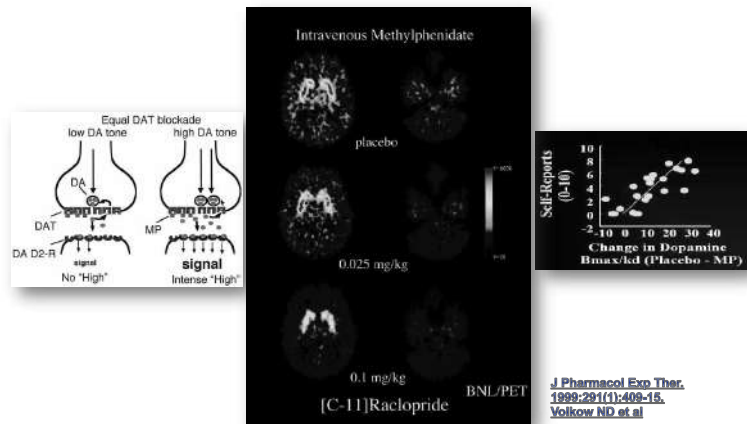
Proc. Natl. Acad. Sci. USA  
Vol. 85, pp. 3274-3278, July 1988  
Neurobiology

## Alcool & plaisir...



Boileau et al, Synapse 2003

## Dopamine et plaisir



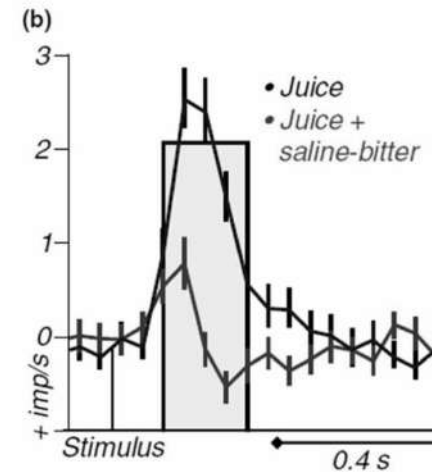
## Que fait la dopamine?

- Reliaie les effets hédoniques – DA = plaisir
- Impliquée dans les aspects « apprentissage de la récompense »
- Aspects motivationnels du stimulus – saillance motivationnelle ('plus-value')

21

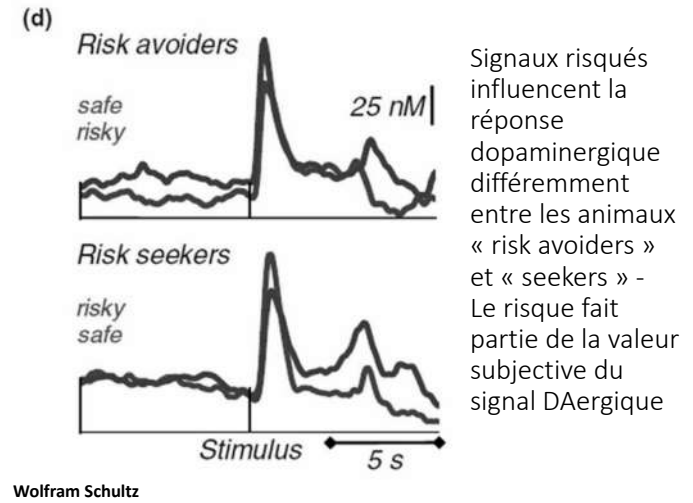
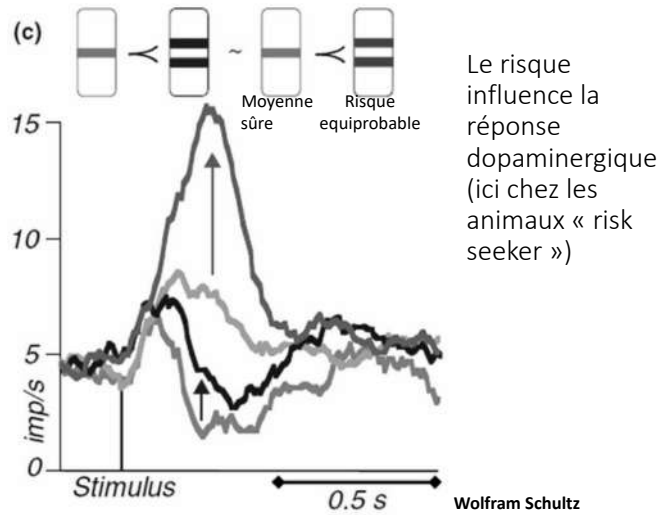
Dopamine pas qu'une histoire de plaisir...

- Quantité (plus-value)
- Probabilité
- Type
- Risque
- Délai
- effort

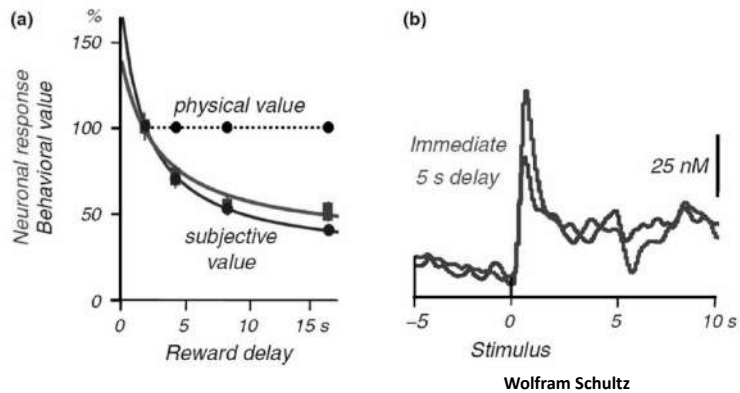


La réponse dopaminergique reflète la somme des valeurs de récompense positive et négative (récompense + punition)

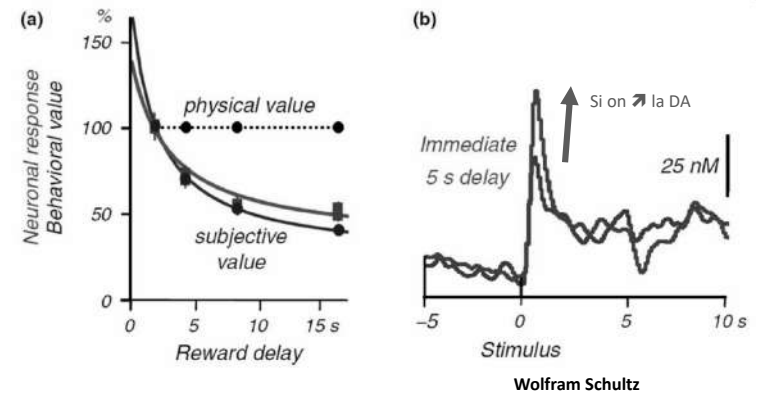
Wolfram Schultz



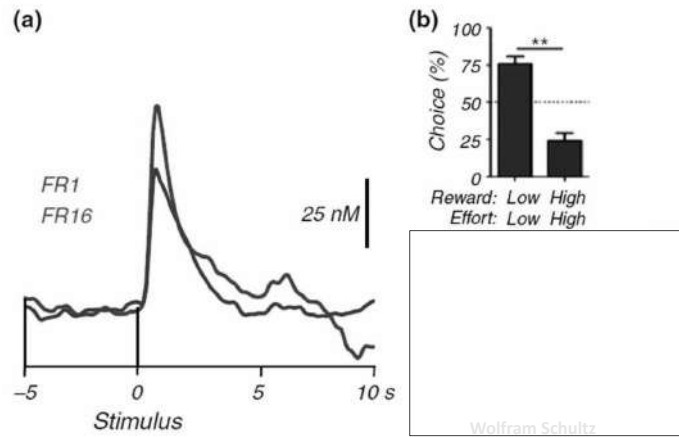
La valeur subjective de la récompense décroît avec le délai entre le stimulus/action et la délivrance de la récompense



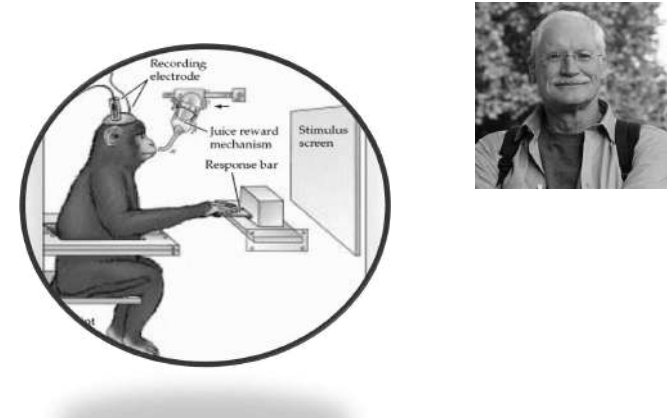
La valeur subjective de la récompense décroît avec le délai entre le stimulus/action et la délivrance de la récompense



Le coût de l'effort affecte la valeur subjective de la récompense

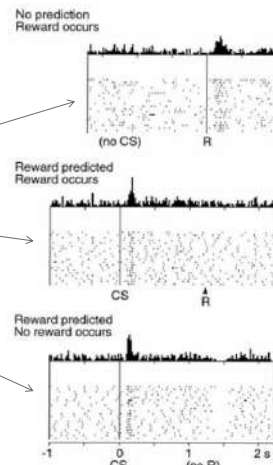


## Expériences célèbres chez le singe. Wolfram Schultz

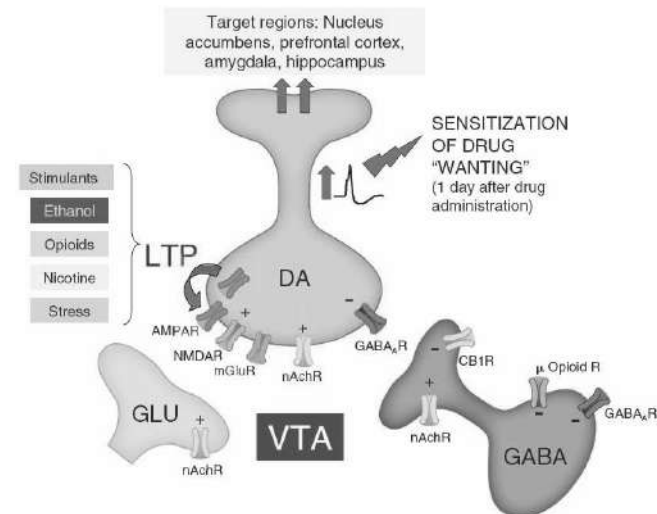


### Dopamine et erreur de prédiction de la récompense

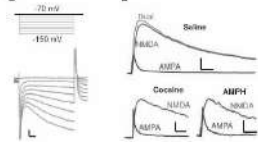
- Récompense inattendue
- Stimulus conditionné
- Code erreur de prédiction de la récompense (reçu - prédit).



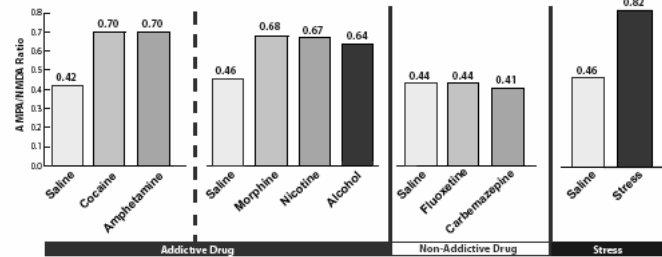
Schultz, W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J. Neurophysiol.* 80: 1-27, 1998



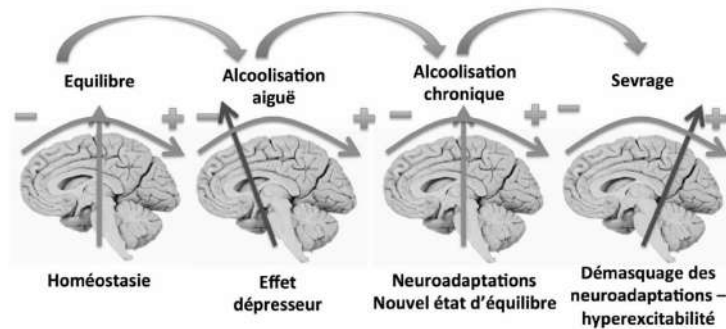
## Réponses synaptiques excitatrices des neurones dopaminergiques sont modifiées par les drogues



Les drogues et le stress augmentent la sensibilité des neurones DAergiques (Saal et al. Neuron 2003;37:577-582)

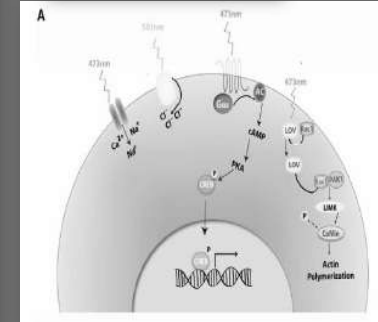
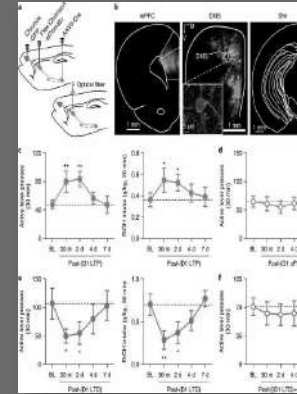


## Théorie Allostasie hédonique / Processus opposants



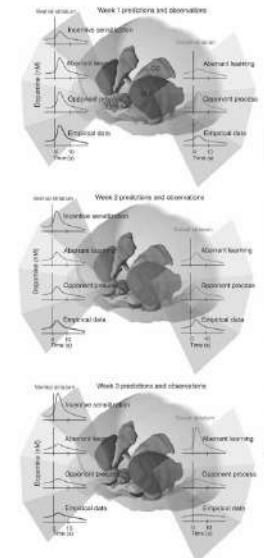
[Neurobiological bases of alcohol addiction].

Ma T et al Nat Neurosci. 2018;21(3):373-383.



Le substratum neurobiologique

- Libération phasique de dopamine diminuée dans le VMS = théorie des processus opposants...

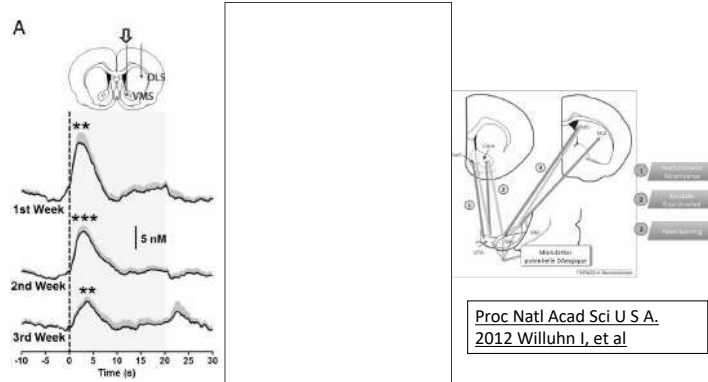


Loss of phasic dopamine: a new addiction marker?  
Daniele Caprioli, Donna Calu & Yavin Shaham  
*Nature Neuroscience* 17, 644–646 (2014)



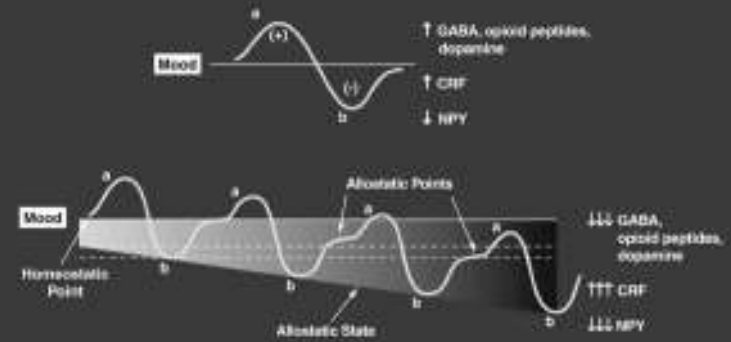
# Le substratum neurobiologique (1/4)

- Libération phasique de dopamine

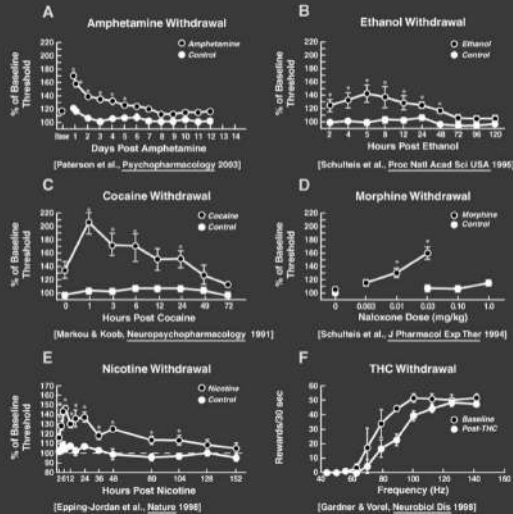


# Les théories de l'addiction

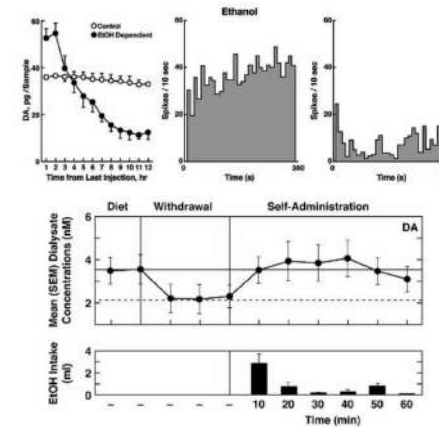
- Allostasie hédonique – Processus opposants (nouvel équilibre à la base d'un état émotionnel négatif)



Élévation du seuil de récompense lors du sevrage



Diminution de la DA mesolimbique pendant le sevrage



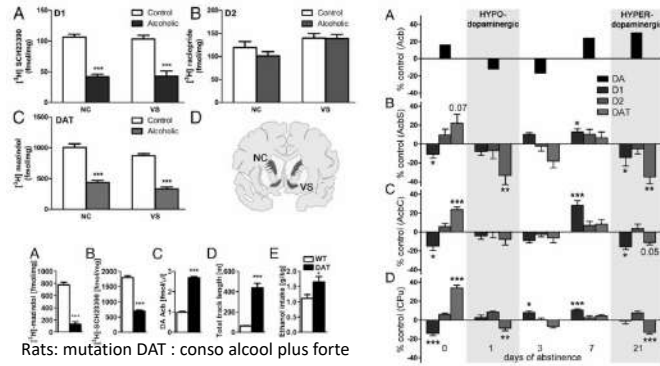
Diana M et al 1993 PNAS

Weiss F et al J Neurosci 1996

# Convergent evidence from alcohol-dependent humans and rats for a hyperdopaminergic state in protracted abstinence

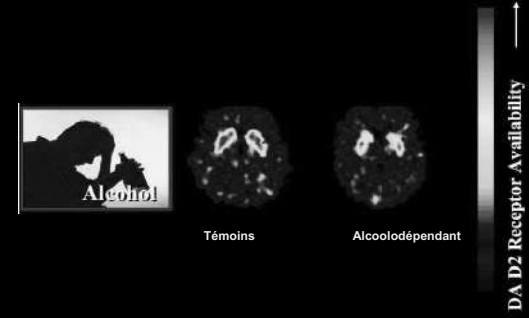
3024-3029 | PNAS | March 15, 2016 | vol. 113 | no. 11

Natalie Hirth<sup>a,1</sup>, Marcus W. Meinhart<sup>a,1</sup>, Hamid R. Noon<sup>a,1</sup>, Humberto Salgado<sup>b</sup>, Oswaldo Torres-Ramirez<sup>b</sup>, Stefanie Uhrig<sup>c</sup>, Laura Broccoli<sup>d</sup>, Valentina Vengeliene<sup>e</sup>, Martin Roßmanith<sup>f</sup>, Stéphanie Perreau-Lenz<sup>g,h</sup>, Georg Köhr<sup>e</sup>, Wolfgang H. Sommer<sup>h,g</sup>, Rainer Spanagel<sup>h,1</sup>, and Anita C. Hansson<sup>a,1,3</sup>



Rats: mutation DAT : conso alcool plus forte

## Réduction des DRD2 dans l'alcoolodépendance



## High Levels of Dopamine D<sub>2</sub> Receptors in Unaffected Members of Alcoholic Families

### Possible Protective Factors

Nora D. Volkow, MD; Gene-Jack Wang, MD; Henri Begleiter, MD, PhD; Bernice Porjesz, PhD; Joanna S. Fowler, PhD; Frank Telang, MD; Christopher Wong, MS; Yeming Ma, PhD; Jean Logan, PhD; Rita Goldstein, PhD; David Alexoff, BSE; Peter K. Thanos, PhD

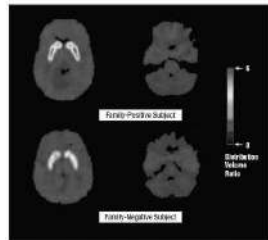


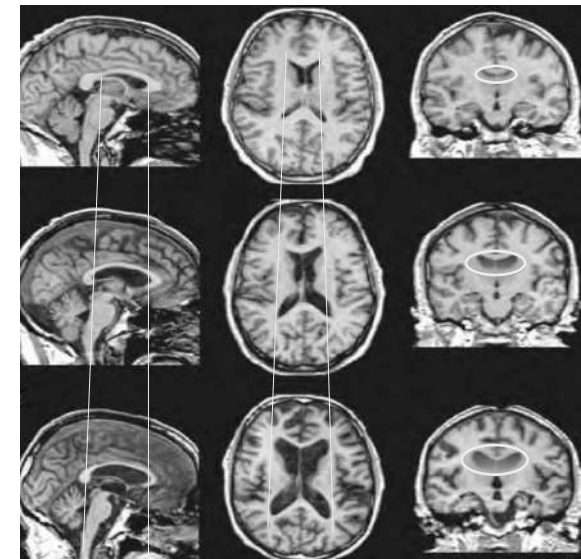
Figure 3. Images for the distribution volume ratios of carbon-11 [<sup>11</sup>C]-raclopride radioligand showing higher dopamine D<sub>2</sub> receptor availability in a family-positive than in a family-negative subject. Images shown correspond to levels where the thalamus and cerebellum are visualized.

**Conclusions:** The higher-than-normal D<sub>2</sub> receptor availability in nonalcoholic members of alcoholic families supports the hypothesis that high levels of D<sub>2</sub> receptors may protect against alcoholism. The significant associations between D<sub>2</sub> receptors and metabolism in frontal regions involved with emotional reactivity and executive control suggest that high levels of D<sub>2</sub> receptors could protect against alcoholism by regulating circuits involved in inhibiting behavioral responses and in controlling emotions.

Témoïn

TUA sans complications

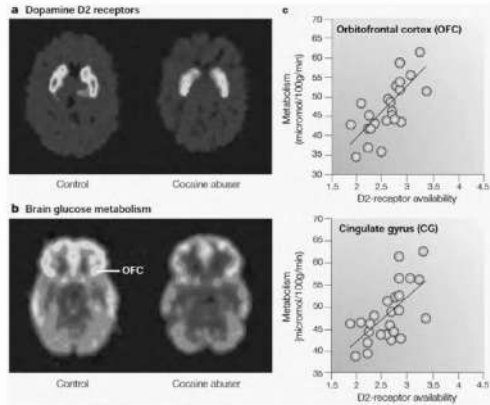
Patient avec un syndrome de Korsakoff



## Addictions : Apports de l'imagerie

### Tomographie à émission de positons (TEP)

Volkow et al.  
Nature Reviews  
Neuroscience  
2004



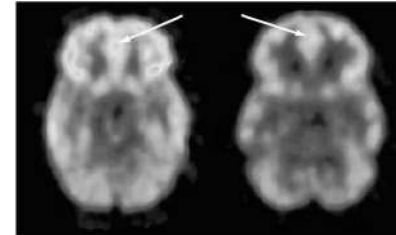
La diminution des récepteurs D2 est corrélée à la diminution du métabolisme des régions cérébrales impliquées dans le contrôle des impulsions

44

## Les théories de l'addiction

- Déficit de contrôle inhibiteur

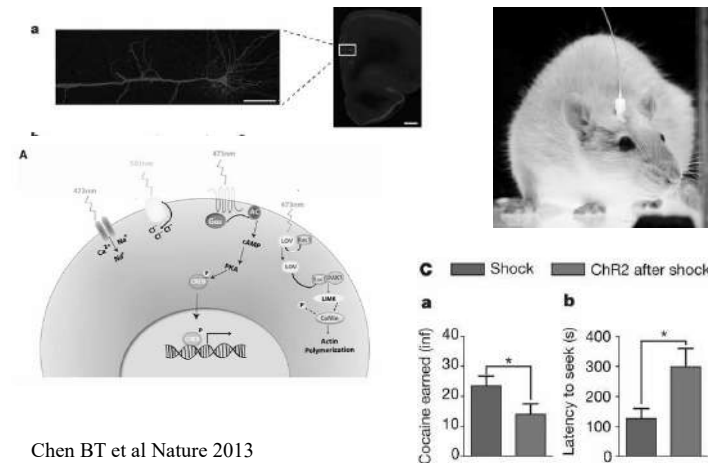
Témoin dépendant



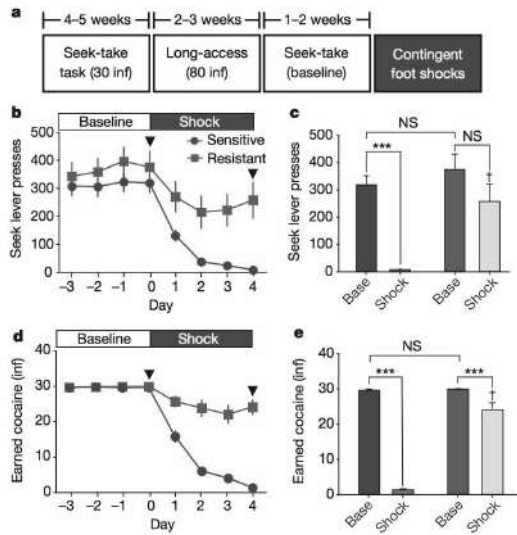
Déficits d'activation corticale chez les fumeurs et joueurs pathologiques dans la « Stop Signal Task »\*



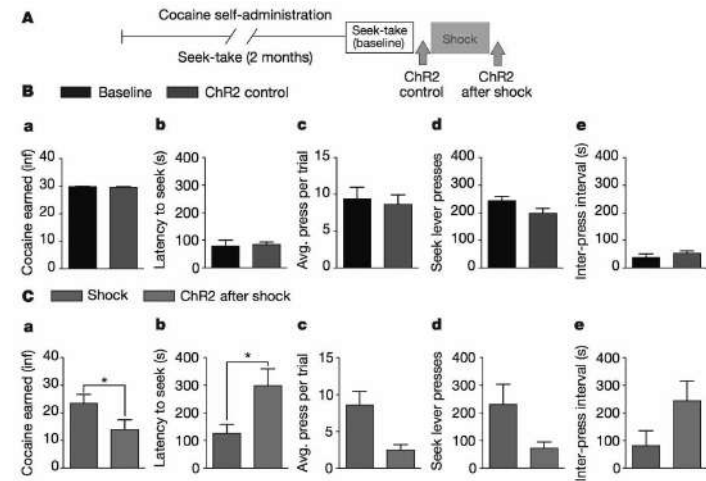
## Contre le déficit de contrôle inhibiteur



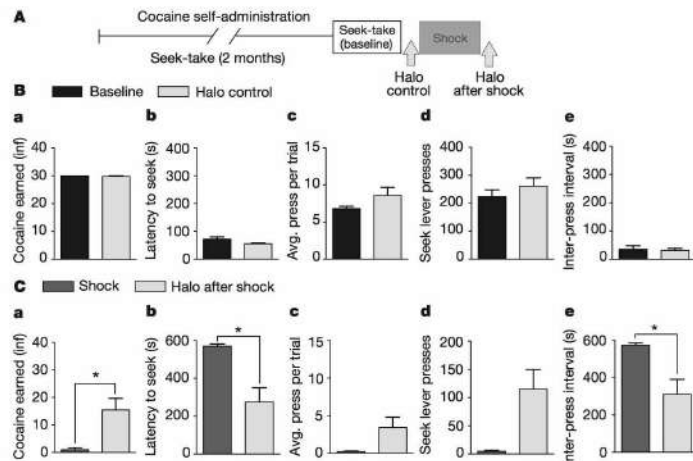
Prolonged cocaine self-administration induces compulsive cocaine seeking in a subpopulation of rats



In vivo optogenetic stimulation of prelimbic cortex suppresses compulsive cocaine seeking

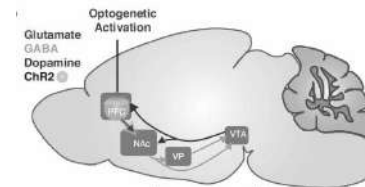


In vivo optogenetic inhibition of prelimbic cortex enhances compulsive cocaine seeking

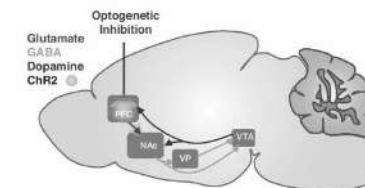


Restaurer ou rendre vulnérable...

↓ PRISE COMPULSIVE



↑ PRISE COMPULSIVE



## Du comportement motivé par un but, aux apprentissages aberrants, à la compulsion

Apprentissage d'une nouvelle action comportementale motivée

↓  
Dépendant du résultat, comportement flexible

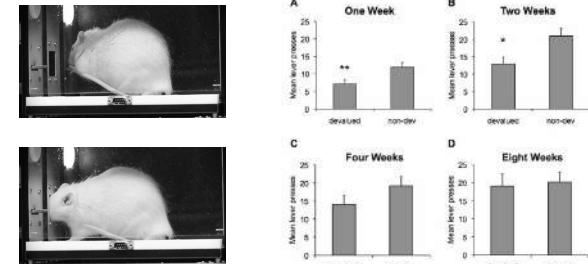
↓  
Indépendant du résultat, comportement inflexible (habitude)

↓ ↓  
Comportement compulsif, maladaptatif



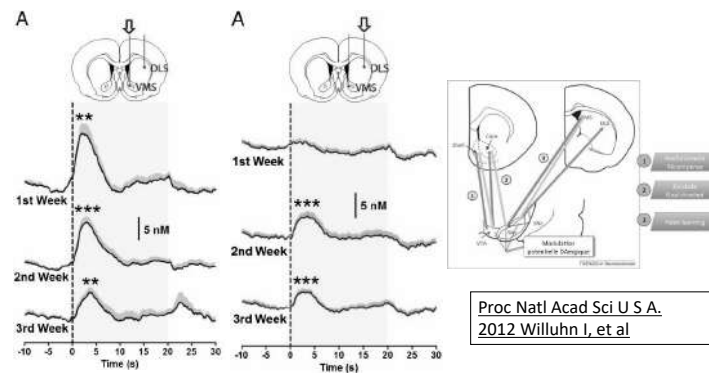
## Les théories de l'addiction

- **Apprentissages aberrants - Automatismes** (action motivée vers apprentissage des habitudes : S-B-R vers S-R); flexibilité vers inflexibilité, insensibilité à l'évaluation)



## Le substratum neurobiologique (1/4)

- Libération phasique de dopamine

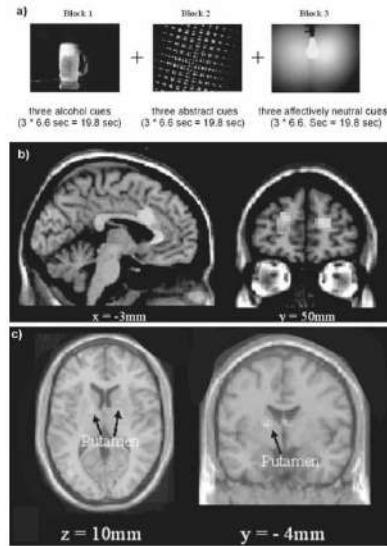


## Attention aux biais attentionnels !



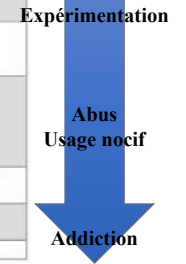
La rechute est associée à 1 plus forte activation cérébrale par les signaux environnementaux « alcool » chez les dépendants

Braus DF et al J Neural transm 2001



## Pas que la dopamine !

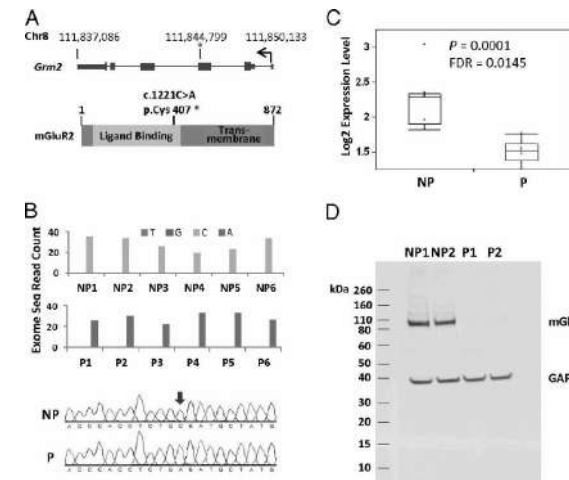
Fonction	Structures cérébrales	Neurotransmetteurs
Récompense Anhédonie	ATV NAcc	Endorphine ( $\mu$ )
Désinhibition Impulsivité	DLPFC ACC	Noradrénaline, 5-HT, GABA, Glu
Conditionnement Craving	NAcc (striatum ventral) Amygdale Thalamus Cortex préfrontal (OFC, ACC)	Dynorphine ( $\kappa$ ) Dopamine CRH Glu
Biais attentionnel/ saisillance	OFC VMPPFC	Dopamine
Formation des habitudes	Putamen, Noyau Caudé (Striatum dorsal)	Dopamine
Sevrage	Locus coeruleus	Noradrénaline, CRH, Glu



The alcohol-preferring (P) and high-alcohol-drinking (HAD) rats – Animal models of alcoholism

William J. McBride<sup>a,c</sup>, Zachary A. Rodd<sup>a</sup>, Richard L. Bell<sup>a</sup>, Lawrence Lumeng<sup>b</sup>, Ting-Kai Li<sup>c</sup>

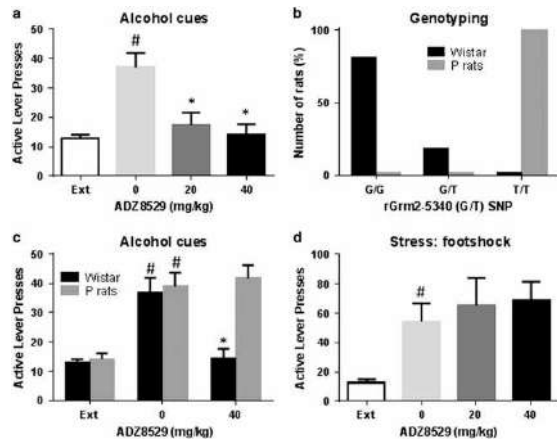
<sup>a</sup>Institute of Psychiatric Research, Department of Psychiatry, Indiana University School of Medicine, 791 Union Dr., Indianapolis, IN 46202-4857, USA  
<sup>b</sup>Department of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202, USA  
<sup>c</sup>Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, NC 27710, USA



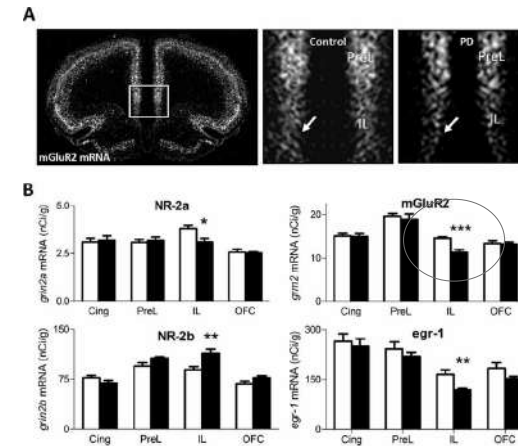
Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 15;110(42)

Loss of metabotropic glutamate receptor 2 escalates alcohol consumption. Zhou Z et al

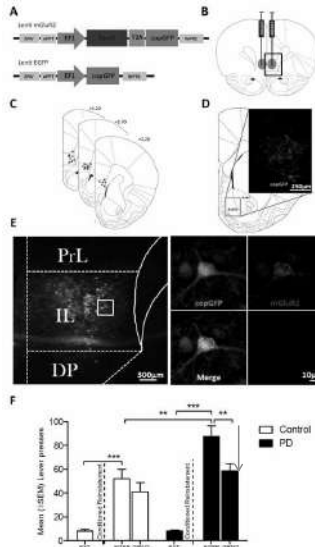
**Agoniste sélectif mGluR2 bloque la rechute (mais pas chez les rats P)**



**Rescue of infralimbic mGluR2 deficit restores control over drug-seeking behavior in alcohol dependence**



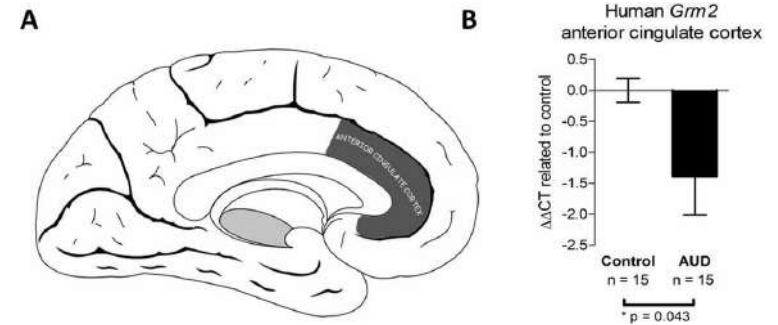
Conditioned reinstatement of drug-seeking behavior attenuates only with lenti-mGluR2 bilateral viral injections

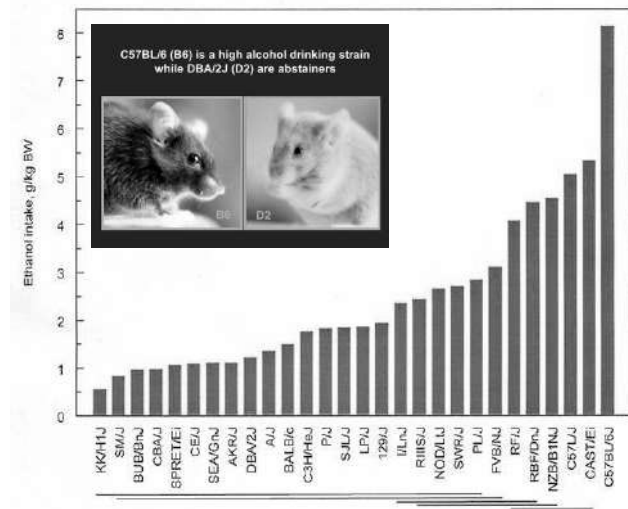


Presentation of the CS+ elicits in significant reinstatement in both control and PD rats with lenti-EGFP. Lenti-mGluR2 significantly attenuates drug-seeking behavior only in post-dependent -rats down to the level of the control group

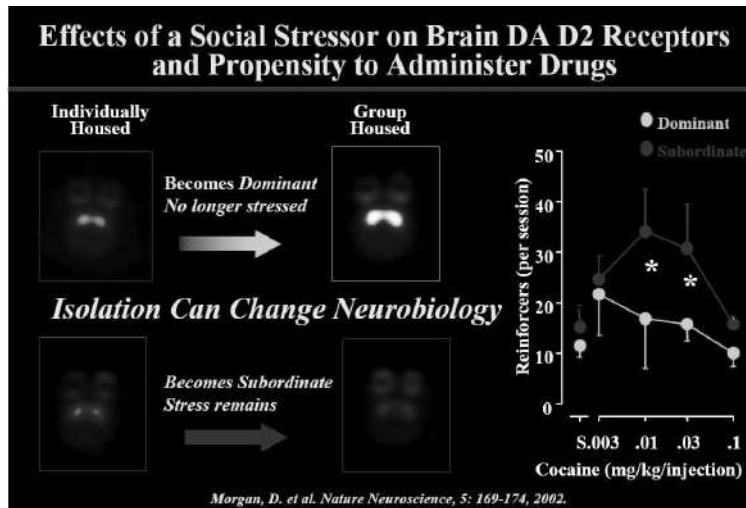
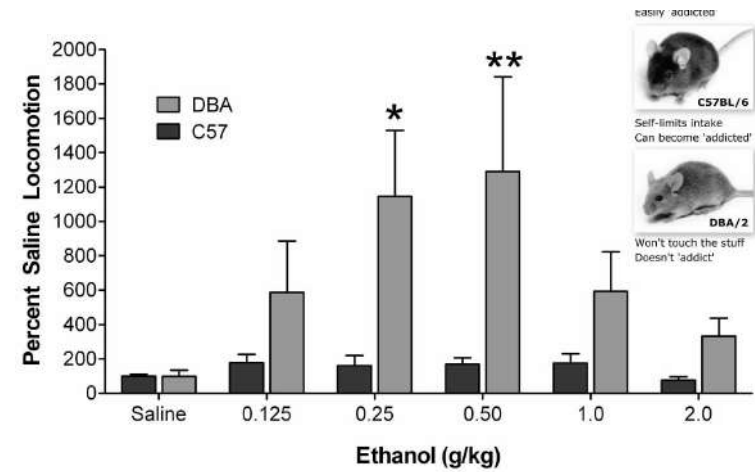
Restauration mGluR2 diminue la rechute des dép

Downregulation of *Grm2* transcript in the human anterior cingulate cortex (patients with AUD)





## Attention à l'espèce et la souche



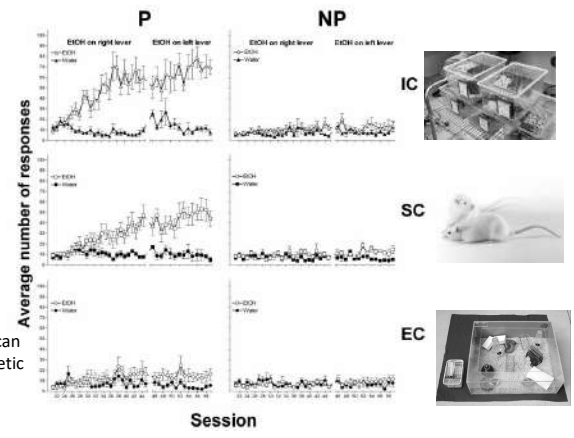
## Changer l'environnement pour traiter l'addiction ?





### Differential Rearing Conditions and Alcohol-Preferring Rats: Consumption of and Operant Responding for Ethanol

Gerrald A. Deehan, Jr., Matthew J. Palmatier, Mary E. Cain, and Stephen W. Koob  
Kansas State University



Environment can counteract genetic vulnerability!

