

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Étude translationnelle de l'influence de la présence d'un pair sur la consommation d'alcool et son substrat neurobiologique (ALCOSOCIO)
Coordonnateur scientifique du projet	Christelle BAUNEZ CNRS, Institut de Neurosciences de la Timone, UMR7289, équipe BAGAMORE
Référence de l'appel à projets (année)	Lutte contre les addictions aux substances psychoactives – Addictions 2019

1) Contexte et objectifs du projet

Bien qu'il semble évident que la dépendance aux drogues se développe souvent dans un contexte social, les facteurs sociaux ont été assez peu étudiés dans le domaine des neurosciences de l'addiction. Ceci est peut-être dû à un manqué de recherche interdisciplinaire avec les sciences humaines et sociales. Ce n'est qu'assez récemment que des recherches sur l'addiction utilisant des modèles animaux se sont intéressées aux facteurs sociaux, et notamment les facteurs sociaux proximaux, ceux qui sont présents au moment de la consommation de substance, comme la présence d'un congénère ou la possibilité d'avoir des contacts sociaux. Au moment de ce projet, il n'y avait pas d'étude de cette influence sociale associée à un recherche de ses substrats neurobiologiques. Le projet proposait donc d'utiliser une approche translationnelle pour permettre d'avancer dans cette direction en bénéficiant d'une approche intégrative. L'équipe 1 a montré précédemment que la présence d'un congénère ou le playback de vocalises ultrasoniques positives induit une baisse de consommation de cocaïne chez le rat et une diminution de consommation de psychostimulants chez des usagers humains. La lésion du noyau sous-thalamique (NST) chez le rat a module cette influence sociale, suggérant une implication de cette structure cérébrale dans ce phénomène de régulation de prise de drogue par la présence sociale.

Dans ce projet, les objectifs principaux étaient d'évaluer si le NST était impliqué dans la régulation de consommation d'alcool par la présence d'un congénère chez le rat et des sujets humains présentant des niveaux variés de consommation d'alcool.

2) Méthodologies utilisées

Pour les expériences conduites chez les rats, nous avons testé l'auto-administration d'alcool dans des boîtes opérantes en présence d'un congénère familial ou étranger. Nous avons également testé l'influence de vocalises ultrasoniques (USV) positives et négatives sur la consommation d'alcool pour enfin regarder l'influence de la présence d'un congénère après une escalade de consommation d'alcool, un modèle de consommation d'alcool utilisant la présentation intermittente de biberon d'éthanol. Pour toutes ces expériences, l'influence du NST a été étudiée.

Chez les sujets humains, les 2 équipes partenaires ont utilisé la même tâche comportementale dans l'IRMf avec des types d'usagers différents : une tâche de temps de réaction à un signal

stop, connue pour mettre en jeu le NST. Des images neutres ou associées à la substance ont été présentées et certains essais étaient réalisés en “présence” (enregistrée) ou pas de l'expérimentateur.

3) Principaux résultats

Chez les rats, nous avons d'abord montré que, contrairement à ce qui a été observé avec la cocaïne, la présence d'un congénère a une influence négative sur la consommation d'alcool puisqu'elle l'augmente. Quelle que soit la familiarité avec le pair (Sicre et al, en préparation). La stimulation à haute fréquence du NST abolit cette influence négative de la présence du congénère.

Après escalade de la consommation d'alcool, la présence physique d'un congénère n'a augmenté que la consommation des rats catégorisés “petits consommateurs », alors que celle des grands consommateurs n'était pas affectée (Vignal et al 2024).

Remplacer la présence physique par un playback de vocalises ultrasoniques n'a pas été aussi efficace que pour la cocaïne.

Les expériences conduites chez les sujets humains ont pris beaucoup plus de temps que prévu. Le CPP a été retardé pour l'amendement permettant le recrutement des usagers d'alcool. Nous avons donc complété le recrutement des usagers de cocaïne en attendant. Nous avons montré que les usagers de cocaïne sont plus lents que les contrôles à stopper efficacement une réponse initiée, mais les cues (images) associées à la cocaïne les aident à compenser ce déficit. L'étude en IRM fonctionnelle a souligné la contribution du NST ainsi que du cortex orbito-frontal dans la modulation apportée par les cues associées à la cocaïne et la présence sociale de l'expérimentateur chez les usagers de drogue par rapport aux contrôles. De son côté, le partenaire 2 a collecté des data sur 40 sujets dans la même tâche, mais chez des individus dont la consommation d'alcool est dans un continuum, d'abstiné à grand buveur (mais aucun diagnostic clinique n'a été réalisé). A Marseille, les recrutements de buveurs occasionnels versus patients diagnostiqués Alcohol Use Disorder (AUD) ont commencé avec beaucoup de retard, mais l'étude est en cours de finalisation. Les données seront complémentaires et donc ajoutées aux patients suisses dans les analyses pour faire une publication commune.

4) Impacts potentiels de ces résultats

Les expériences chez les rats ont révélé une influence négative du contexte social sur la consommation d'alcool, en accord avec ce qu'on appelle le “social drinking”. La manipulation du NST confirme son intérêt puisqu'elle permet de réduire cette influence négative. Un article a été publié en 2024 dans Psychopharmacology (Vignal et al, 2024) et un autre est en préparation (Sicre et al).

Les résultats de l'étude IRMf avec les usagers de cocaïne et le contexte social ont été publiés en 2024 dans Molecular Psychiatry (Terenzi et al 2024).

Le projet chez l'homme est encore en cours et devrait donner lieu à une très belle publication étant donnée la nouveauté du protocole manipulant le contexte social en montrant une vidéo de l'expérimentateur sensé observer le sujet.

Les effets opposés du contexte social sur la consommation d'alcool versus cocaïne nous ont amenés à poser la question de ce qui pourrait causer cette différence : mode d'administration ou famille de drogue. Nous avons obtenu un financement de l'IRESP en 2023 (début en 2024)

pour y répondre.