

Prévention des déficits cognitifs induits par le *binge drinking* par des anti-inflammatoires chez l'adolescent

Deschamps C., Uyttersprot F., Vilpoux C., Naassila M., Pierrefiche O.

Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances, INSERM UMR 1247, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France - <https://grap.u-picardie.fr>



1 Introduction

Nous avons démontré récemment que la pratique du *binge drinking* chez les étudiants s'accompagne d'atteintes fonctionnelles de la substance blanche associées à des déficits mnésiques notamment de la mémoire de travail spatiale (Smith *et al* 2017). Toutefois, nous ne savons pas à partir de quelle fréquence d'exposition le *binge drinking* entraîne ces déficits ni les mécanismes d'action cellulaires de l'éthanol (EtOH) responsables de ces atteintes. Une des pistes actuelles est de considérer les effets neuroinflammatoires de l'EtOH, notamment via une interaction directe avec le récepteur TLR4, un médiateur de l'inflammation.

A l'aide de modèles animaux, nous avons décrit chez des rats mâles adolescents des déficits d'apprentissage 48h après seulement deux intoxications éthyliques de type *binge drinking* (EtOH, 3g/kg, i.p., à 9h d'intervalle; alcoolémie \approx 2g/L). Ces perturbations mnésiques étaient accompagnées dans l'hippocampe, une structure cérébrale indispensable à la mémorisation, d'une abolition de la plasticité synaptique de type dépression à long terme (DLT), un des mécanismes cellulaires des apprentissages (Silvestre de Ferron *et al.*, 2015).

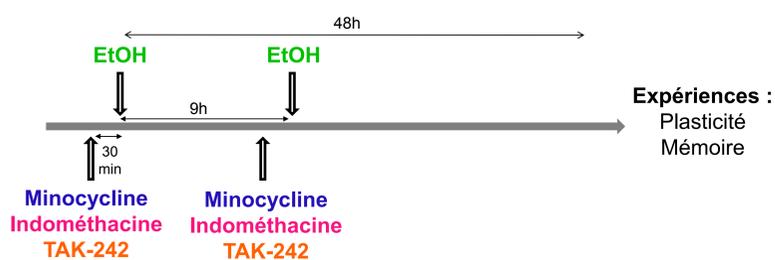
Dans ce contexte, nous avons testé l'hypothèse d'un rôle de la neuroinflammation induite par les deux épisodes de *binge* dans les déficits mnésiques et l'abolition de la DLT après 48h. Pour cela, nous avons administré à des rats mâles adolescents un anti-inflammatoire (minocycline ou indométhacine) quelques minutes avant l'EtOH et analysé la DLT ainsi que les capacités d'apprentissage 48h après. Nous avons également ciblé le récepteur TLR4 en administrant un antagoniste, le TAK-242. Finalement, le déclenchement d'une neuroinflammation étant relayé par la libération de cytokines pro-inflammatoires, nous avons souhaité savoir si une cytokine pro-inflammatoire bien connue, l'interleukine-1 β (IL-1 β) était capable de mimer les effets de deux épisodes de type *binge drinking* sur la DLT.

2 Objectif

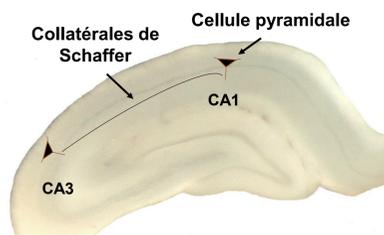
Déterminer si les déficits cognitifs observés après seulement deux épisodes de type *binge drinking* chez le rat adolescent sont relayés par des processus neuroinflammatoires

3 Matériels et méthodes

Ces travaux ont été réalisés sur des rats mâles Sprague-Dawley (âgés de 45-55 jours). Les deux intoxications éthyliques ont été mimées par deux injections d'EtOH (3g/kg ; i.p.) à 9h d'intervalle. Afin de prévenir la mise en place d'une éventuelle neuroinflammation, nous avons administré au préalable la minocycline (45mg/kg ; i.p.), ou l'indométhacine (4mg/kg ; i.p.) ou le TAK-242 (3mg/kg ; i.p.). Toutes les expériences ont été réalisées 48h après la première intoxication éthylique. L'effet de l'IL-1 β (30ng/mL) sur la DLT a été évalué *in vitro*, sur la tranche d'hippocampe.



Les performances mnésiques des animaux ont été évaluées à partir du test de reconnaissance de nouvel objet ; la plasticité synaptique (DLT) a été mesurée *in vitro* dans le champ CA1 de tranches d'hippocampe dorsal. La DLT a été déclenchée par stimulation électrique basse fréquence (pLFS 200-900 à 1Hz) des synapses entre les aires CA3 et CA1. L'IL-1 β a été testée *in vitro* sur tranches d'hippocampe dorsal à une concentration de 30ng/mL.



5 Conclusion

Nos résultats révèlent l'implication d'une neuroinflammation dans les effets délétères observés après 48h sur les processus d'apprentissage et de plasticité synaptique dans l'hippocampe suite à deux intoxications éthyliques de type *binge drinking* chez le rat adolescent. Bloquer la mise en place de tels processus par des anti-inflammatoires ouvre des perspectives intéressantes dans la prévention des déficits mnésiques chez les jeunes *binge drinkers*.

4 Résultats

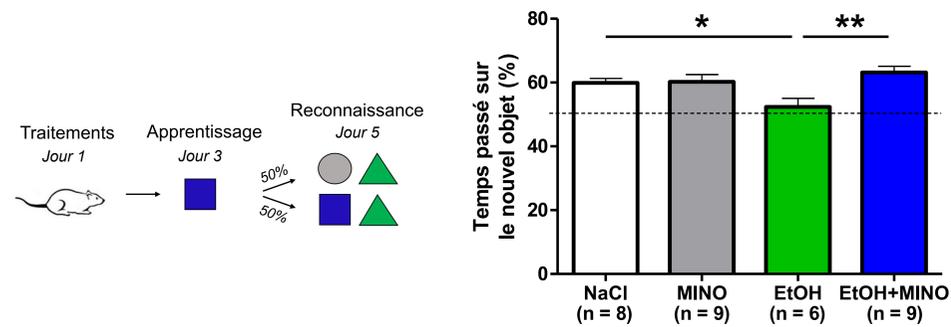


Figure 1 : Effect de la minocycline sur les déficits mnésiques induits 48h après les deux intoxications éthyliques

Nous mesurons le temps passé sur chaque objet et l'exprimons en pourcentage de temps passé sur le nouvel objet (\blacktriangle) par rapport au temps total d'exploration ($\blacksquare/\bullet+\blacktriangle$). Les animaux témoins (NaCl) passent plus de la moitié du temps sur le nouvel objet et la minocycline, lorsqu'elle est administrée seule, n'affecte pas le ratio d'exploration. En revanche, 48h après deux intoxications éthyliques, les animaux passent un temps équivalent à explorer l'objet nouveau et l'objet familier, suggérant un déficit d'apprentissage. De façon intéressante, l'administration préalable de minocycline prévient ce déficit d'apprentissage.

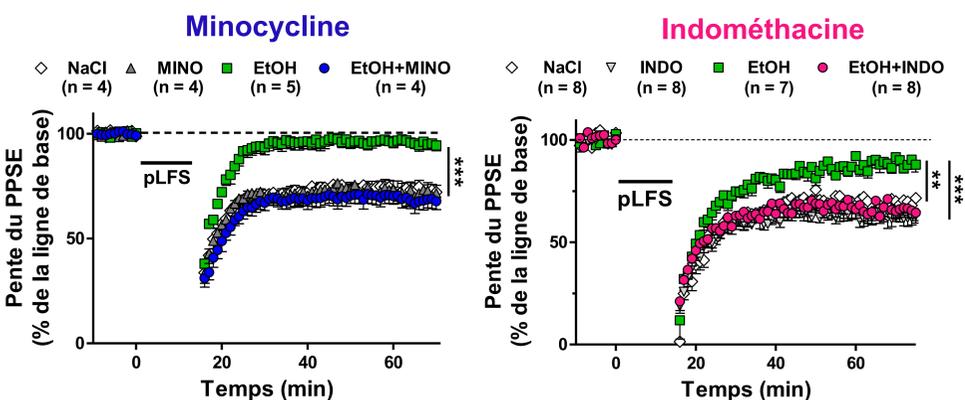


Figure 2 : Effet de la minocycline et de l'indométhacine sur l'abolition de la DLT induite par l'éthanol

Les tranches témoins présentent une DLT, la minocycline et l'indométhacine seules ne modifient pas l'amplitude de la DLT par rapport aux contrôles. 48h après deux intoxications éthyliques, la DLT est abolie, et cette abolition est prévenue par l'administration préalable de minocycline ou d'indométhacine.

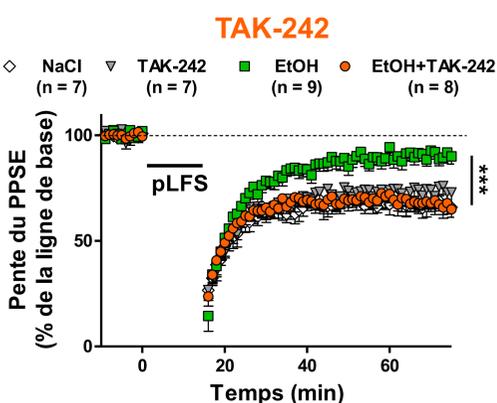


Figure 3 : Effet d'un antagoniste du récepteur TLR4 sur l'abolition de la DLT induite par l'EtOH

Les tranches témoins présentent une DLT, le TAK-242 seul ne modifie pas l'amplitude de la DLT par rapport aux témoins. 48h après deux intoxications éthyliques, la DLT est abolie, et cette abolition est prévenue par l'administration préalable de TAK-242.

Figure 4 : Effet de l'interleukine-1 β sur la DLT dans l'aire CA1 de l'hippocampe

Les tranches témoins présentent une DLT d'environ -35% par rapport à la ligne de base. En revanche, en présence d'IL-1 β , la DLT est abolie. Le résultat sur la DLT en présence d'IL-1 β est le même que celui observé 48h après les deux intoxications éthyliques.

Ainsi, ce résultat suggère que c'est bien la neuroinflammation qui perturbe la DLT 48h après l'EtOH.

