

Effets de la modulations sociale et psychomotrice sur les effets toxicomanogènes de l'alcool chez la souris

Auteur : Godefroid, Leeloo

Promoteur(s) : Quertemont, Etienne; Didone, Vincent

Faculté : Faculté de Psychologie, Logopédie et Sciences de l'Éducation

Diplôme : Master en sciences psychologiques, à finalité spécialisée en neuroscience cognitive et comportement

Année académique : 2021-2022

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/15191>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Université de Liège

Faculté de Psychologie, Logopédie et Sciences de l'éducation (FPLSE)

Département de psychologie : Cognition et Comportement

Service de neurosciences comportementale et psychopharmacologie expérimentale

Effets de la modulation sociale et psychomotrice sur les effets toxicomanogènes de l'alcool chez la souris

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master en psychologie
à finalité spécialisée en neurosciences cognitive et comportementale,

Présenté par **Leeloo Godefroid**

Promoteur : Quertemont Etienne

Co-promoteur : Didone Vincent

Lecteurs : Ferrara André

Tirelli Ezio

Année académique 2021-2022

La réalisation de ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'aide et le soutien apportés par diverses personnes. Je tiens à les remercier sincèrement ici..

Tout d'abord, j'aimerais chaleureusement remercier mon promoteur, le Professeur Etienne Quertemont, pour son intérêt, sa bienveillance et sa patience manifestées à mon égard durant la réalisation de ce mémoire mais aussi pour avoir été un professeur attentionné durant ces cinq années d'étude.

Mes sincères remerciements vont également à mon co-promoteur, Vincent Didone, pour son accueil lors de mon arrivée au sein du service, sa confiance et sa patience, mais aussi pour ses précieux conseils statistiques et méthodologiques. Plus généralement, merci de m'avoir initié à la recherche scientifique.

Je tiens également à remercier les Professeur André Ferrara et Ezio Tirelli pour avoir accepté d'être lecteur mais aussi pour leurs enseignements fructueux prodigués durant ces deux années de master.

Merci à ma collègue et binôme de master, Camille Wilkin, pour son aide et son soutien durant ces deux dernières années. Je me réjouis d'être diplômée en ta compagnie.

Merci également à Catherine, Marion et Yohan rencontrés durant ces années de formation. Un merci spécial à Laura pour ton soutien indéfectible, ta joie de vivre à tout épreuve, ta gentillesse et ton côté excentrique qui font de toi quelqu'un d'exceptionnel. Merci, mes amis.

Pour terminer, un merci tout particulier à Théo van Ingelgom pour ton aide et ta bonne humeur énergique lors de la réalisation de mon stage mais aussi lors de la réalisation des expériences qui ont nourri ce travail. Merci pour ton aide, tes conseils et ta relecture. Je tiens également à te remercier pour ton accompagnement et ton soutien dont tu fais preuve depuis plus d'un an.

Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE THÉORIQUE	3
1. L'ÉTHANOL	4
1.1. DÉFINITION	4
1.2. PHARMACOCINÉTIQUE	5
1.2.1. ABSORPTION	5
1.2.2. DISTRIBUTION	6
1.2.3. MÉTABOLISATION	6
1.2.4. ÉLIMINATION	7
1.3. PHARMACODYNAMIQUE	7
1.4. EFFETS AIGUS	8
1.5. EFFETS CHRONIQUES	9
2. LE SYNDROME D'ADDICTION ALCOOLIQUE	11
2.1. CONSOMMATION D'ALCOOL EN BELGIQUE	11
2.2. ALCOOLO-DÉPENDANCE	12
2.2.1. DÉPENDANCE PHYSIQUE ET SEVRAGE ALCOOLIQUE	13
2.2.2. DÉPENDANCE PSYCHOLOGIQUE	14
2.2.3. RECHUTE	15
2.2.4. TOLÉRANCE	16
2.2.5. SENSIBILISATION	18
3. THÉORIE DE LA « SENSIBILISATION MOTIVATIONNELLE » DE L'ADDICTION	19
3.1. LES BASES DE LA THÉORIE	19

3.2. NEUROBIOLOGIE DE L'ADDICTION	22
3.3. SENSIBILISATION COMPORTEMENTALE	24
4. EFFETS DE LA MODULATION ENVIRONNEMENTAL DE L'HÉBERGEMENT SUR LES PROCESSUS TOXICOMANOGENES	25
4.1. ENVIRONNEMENT ET TOXICOMANIE	25
4.2. MODULATION DE L'ENVIRONNEMENT DES RONGEUR DE LABORATOIRE	28
4.3. ENRICHISSEMENT ENVIRONNEMENTAL ET ÉTHANOL	30
4.4. EFFETS DE L'ENRICHISSEMENT ENVIRONNEMENTAL (PHYSIQUE ET/OU SOCIAL) SUR LES PROCESSUS TOXICOMANOGENES DE L'ÉTHANOL	36
PARTIE EXPÉRIMENTALE	38
EXPÉRIENCE 1 : IMPACT DE L'ENRICHISSEMENT PHYSIQUE SUR LA SENSIBILISATION	39
1. OBJECTIF ET HYPOTHÈSE	39
2. MÉTHODOLOGIE	40
2.1. SUJETS	40
2.2. ENRICHISSEMENT DES CONDITIONS D'HÉBERGEMENT	41
2.3. SUBSTANCE	42
2.4. TEST COMPORTEMENTAL	42
2.5. OUTILS STATISTIQUES	45
3. RÉSULTATS	46
3.1. ACTIVITÉ PHYSIQUE PENDANT LA PÉRIODE DE PRÉTESTING	46
3.2. HABITUATION À L'ENVIRONNEMENT (D0)	47
3.3. RÉACTIVITÉ LOCOMOTRICE AIGÛE (D1)	48
3.4. ACQUISITION DE LA SENSIBILISATION PSYCHOMOTRICE (D1-D8)	49
3.5. EXPRESSION DE LA SENSIBILISATION PSYCHOMOTRICE (D9)	50

EXPÉRIENCE 2 : IMPACT DE L'ENRICHISSEMENT SOCIAL SUR LA	
SENSIBILISATION	51
1. OBJECTIF ET HYPOTHÈSE	51
2. MÉTHODOLOGIE	51
2.1. SUJETS	51
2.2. ENRICHISSEMENT DES CONDITIONS D'HÉBERGEMENT	52
2.3. TEST COMPORTEMENTAL	53
2.4. OUTIL STATISTIQUE	54
3. RÉSULTATS	55
3.1. HABITUATION À L'ENVIRONNEMENT (D0)	55
3.2. RÉACTIVITÉ LOCOMOTRICE AIGÛE (D1)	56
3.3. ACQUISITION DE LA SENSIBILISATION PSYCHOMOTRICE (D1-D8)	57
3.4. EXPRESSION DE LA SENSIBILISATION PSYCHOMOTRICE (D9)	58

EXPÉRIENCE 3 : IMPACT DE L'ENRICHISSEMENT SOCIAL SUR LA	
TOLÉRANCE	60
1. OBJECTIF ET HYPOTHÈSE	60
2. MÉTHODOLOGIE	60
2.1. SUJETS	60
2.2. ENRICHISSEMENT DES CONDITIONS D'HÉBERGEMENT	61
2.3. SUBSTANCE	61
2.4. DISPOSITIF DE TEST	61
2.5. OUTIL STATISTIQUE	64
3. RÉSULTATS	64

DISCUSSION	67
1. INFLUENCE DE L'ENRICHISSEMENT ENVIRONNEMENTAL SUR LE PHÉNOMÈNE DE SENSIBILISATION	68
1.1. INFLUENCE DE L'ENRICHISSEMENT PHYSIQUE	68
1.1.1. <i>IMPACT DE L'ENRICHISSEMENT ENVIRONNEMENTAL SUR L'ACTIVITÉ LOCOMOTRICE BASALE ET LA RÉACTIVITÉ LOCOMOTRICE AIGÛE</i>	68

1.1.2. <i>IMPACT DE L'ENRICHISSEMENT ENVIRONNEMENTAL SUR L'ACQUISITION ET L'EXPRESSION DE LA SENSIBILISATION</i>	70
1.2. INFLUENCE DE L'ENRICHISSEMENT SOCIAL	71
1.2.1. <i>IMPACT DE L'ENRICHISSEMENT SOCIAL SUR L'ACTIVITÉ LOCOMOTRICE BASALE ET LA RÉACTIVITÉ LOCOMOTRICE AIGUË</i>	71
1.2.2. <i>IMPACT DE L'ENRICHISSEMENT SUR L'ACQUISITION ET L'EXPRESSION DE LA SENSIBILISATION COMPORTEMENTALE</i>	73
2. INFLUENCE DE L'ENRICHISSEMENT SOCIAL SUR LE PHÉNOMÈNE DE TOLÉRANCE	74
3. LIMITES ET PERSPECTIVES	75
 CONCLUSION	 78
 BIBLIOGRAPHIE	 80
 ANNEXES	 92

Introduction

Dans ce mémoire, la substance nous intéressant sera l'alcool (éthanol ou alcool éthylique). En dépit de ce que partage le grand public, cette substance constitue une drogue à part entière. Un vocabulaire spécifique lui est d'ailleurs consacré, on parlera d'alcoolique plutôt que de toxicomane et d'alcoolisme à la place de toxicomanie. Le choix des mots reflète grandement la catégorisation faite pour cette substance placée, malgré cela, en dehors des drogues dites dures. Or, cette drogue fait partie des plus dangereuses pour la santé physique et psychologique mais aussi pour la vie professionnelle, sociale et personnelle du consommateur ainsi que pour la société. Malgré cela, sa consommation n'en n'est pas prohibée, elle est même très ancrée au sein de notre culture occidentale. Nous pouvons même croire qu'elle y est encouragée lors d'événements festifs pour ses effets désinhibants entre autres. Tant que cette consommation reste récréative, les effets dommageables restent, pour la plupart des consommateurs, anecdotiques. En revanche, lorsqu'une consommation récréative évolue vers une consommation chronique, connue sous le nom commun d'alcoolisme, l'opinion publique devient beaucoup plus sombre envers les personnes consommatrices : elles seront qualifiées péjorativement comme ivrognes ou poivrots.

Le terme « alcoolisme » est une façon différente de parler de toxicomanie, d'addiction, de dépendance, d'assuétude ou de (pharmaco)dépendance. Tous ces termes désignent un phénomène de dépendance (physique et/ou psychologique) à une substance se caractérisant par une envie irrésistible contrôlant la motivation et amenant à la réalisation d'un comportement lié à la drogue (recherche et administration de la substance). Au cœur de ce processus d'addiction, repose le phénomène de sensibilisation (Robinson & Berridge, 1993) aussi appelé tolérance inverse. La sensibilisation désigne l'augmentation ou l'amplification progressive des effets mentaux, somatiques ou comportementaux pour une même dose de substance. À l'inverse, la tolérance désigne la diminution progressive de ces mêmes effets pour une même dose de substance utilisée. Ces deux effets, et plus particulièrement la sensibilisation, détiennent un rôle important dans le développement de la dépendance psychologique.

Nous nous sommes demandés s'il était possible de ralentir, d'atténuer voire de bloquer le développement de ces deux processus. La piste réflexive s'est tournée vers la modulation de l'environnement via la question suivante : « Peut-on influencer activement certains processus addictifs en modulant les conditions de vie ? »

Ce questionnement a conduit à la réalisation de ce mémoire dans lequel nous avons investigué l'impact de la modulation de l'environnement physique ou social sur le développement et l'expression de la sensibilisation et de la tolérance consécutives à l'administration répétée d'alcool chez la souris Swiss.

Ce manuscrit se décomposera en deux parties. La première sera consacrée aux bases théoriques et à la revue de la littérature scientifique existante portant sur la pharmacologie de l'alcool, les principaux concepts de la pharmacodépendance, l'enrichissement environnemental de l'hébergement des rongeurs ainsi que sur le lien entre les processus toxicomanogènes tels que la sensibilisation et la tolérance et l'enrichissement environnemental. La deuxième partie sera dédiée aux études expérimentales réalisées durant ces deux dernières années académiques, accompagnées de leurs objectifs et hypothèses, de la méthodologie utilisée et des résultats obtenus. Pour terminer, les résultats obtenus seront discutés et débattus sous forme de discussion structurée et de conclusions.

Partie théorique

1. L'éthanol

1.1. Définition

L'éthanol (EtOH), ou alcool éthylique (C₂H₆O), est une substance faisant partie de la famille des alcools tout comme le méthanol ou le butanol. Cette famille de molécule se distingue par la présence d'un groupement hydroxyle (OH) sur l'un de leurs atomes de carbone. La seule substance de cette famille que nous pouvons consommer est l'éthanol souvent vulgarisé par le nom de sa famille, c'est-à-dire sous le terme « alcool ». L'éthanol est une drogue psychoactive de la famille des dépresseurs/sédatifs. Il est l'une des plus anciennes drogues récréatives consommées par l'homme. C'est également la substance la plus consommée dans le monde après la caféine. L'éthanol est le plus souvent consommé par ingestion sous la forme de boisson alcoolisée. L'éthanol est obtenu par un procédé naturel appelé fermentation alcoolique (Figure 1), notamment par la fermentation de fruits ou de céréales (métabolisation du sucre par des levures). Ce procédé permet d'obtenir les boissons modérément alcoolisées tel que le vin, la bière ou le cidre. Pour obtenir des boissons plus concentrées en alcool, la distillation utilisera une séparation par condensation-évaporation permettant l'extraction d'éthanol depuis un mélange modérément alcoolisé (McIlveen & Gross, 1996; Volkow et al., 2007).

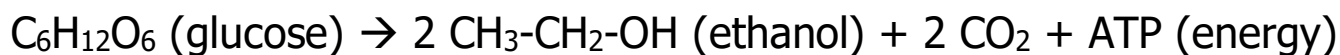


Figure 1. Équation de la fermentation alcoolique

1.2. Pharmacocinétique

1.2.1. Absorption

Sa voie d'administration étant le plus souvent l'ingestion, l'éthanol est majoritairement absorbé par les voies digestives. De par sa nature sous forme de petites molécules, il est absorbé par simple diffusion plutôt lente au niveau de la paroi gastrique dont la majeure partie (70 % à 80 %) se réalise au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) (Goullé & Guerbet, 2015). Au vu de la voie d'administration, l'éthanol subit l'effet de premier passage, c'est-à-dire qu'il est déjà en partie métabolisé par le foie avant d'être disponible pour le restant de l'organisme (Neirinckx, 2022). Ceci expliquant que le pic de concentration plasmatique arrive dans les 30 à 90 minutes après la prise de la substance. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'absorption, comme la vitesse d'ingestion, le type de boissons consommées ou encore la présence d'un bol alimentaire dans l'estomac (Figure 2). En effet, la présence d'aliments va avoir tendance à ralentir le passage au niveau de l'estomac. Il arrivera donc plus tard au niveau de l'intestin, minimisant ainsi le pic d'alcoolémie (Lands, 1998). C'est pourquoi, il est conseillé de manger lorsque l'on consomme de l'alcool. À l'inverse, la consommation d'éthanol à jeun facilite le passage rapide de l'alcool au niveau de l'estomac, permettant d'atteindre une concentration sanguine maximale peu de temps après l'ingestion (Jones & Jönsson, 1994, cités par Institut national de la santé et de la recherche médicale [Inserm], 2001).

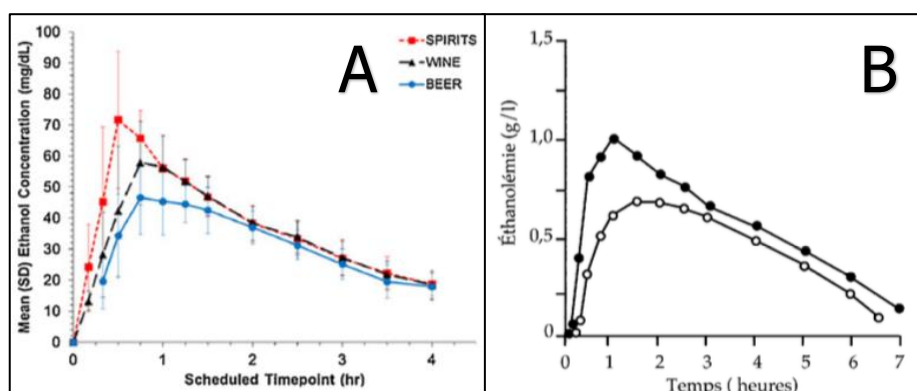


Figure 2. Exemples de facteurs influençant le pic de concentration de l'éthanol.

A. Alcoolémie au cours du temps en fonction de la boisson consommée (vodka, vin ou bière), tiré de Mitchel Jr et al (2014)

B. Alcoolémie au cours du temps à jeun ou après un repas, tiré de Lands (1998)

1.2.2. Distribution

La distribution de l'éthanol est relativement rapide, son temps de demi-vie étant de 7 à 8 minutes (Jones, Hahn, & Stalberg, 1990, cités par Inserm, 2001) grâce à l'absence de liaison avec les protéines plasmatiques. Sa distribution est facilitée dans les organes très vascularisés tels que le cerveau, les poumons ou encore le foie, négligeable dans les graisses et les os. L'alcool étant hydrosoluble, il se distribue facilement et rapidement dans tous les compartiments aqueux du corps. Par contre, comme dit précédemment, il ne se mélange pas à la graisse. Son volume de distribution est par conséquent similaire à celui de l'eau. C'est ce qui explique qu'à consommation égale, le taux d'alcool sanguin chez la femme (qui possède une plus grande quantité de tissus adipeux) est supérieur aux taux chez l'homme. Ainsi, le volume de distribution (Vd) diffère entre les deux sexes (de 0.50 l/kg chez la femme et de 0.60 l/kg chez l'homme) (Neirinckx, 2022).

1.2.3. Métabolisation

La principale voie de métabolisation est l'oxydation enzymatique. Le principal organe responsable de ce processus est le foie qui élimine plus de 80 % de l'alcool ingéré. Cette métabolisation fait intervenir deux oxydations successives. L'alcool est tout d'abord transformé en acétaldéhyde selon trois voies enzymatiques : la voie principale qui est l'alcool déshydrogénase (ADH), la voie microsomale faisant intervenir l'enzyme du cytochrome P450 (le CYP2E1) et une voie accessoire, celle de la catalase. Ensuite, l'acétaldéhyde est oxydé en acétate (acide acétique) par l'aldéhyde déshydrogénase (Inserm, 2001). Cette métabolisation est saturable, c'est-à-dire que le taux d'oxydation est relativement constant au cours du temps et proportionnel au poids du corps, ce qui implique une cinétique non linéaire de la métabolisation (Neirinckx, 2022).

1.2.4. Élimination

L'acétate obtenu par la métabolisation sera par la suite éliminé sous forme de dioxyde de carbone (CO_2), par l'air expiré et d'eau (H_2O), par la sueur, la salive et l'urine (Quertemont, 2020). Il y a également une petite partie de l'alcool ingéré qui sera éliminé par ces mêmes voies sous une forme inchangée (Lands, 1998). La présence d'alcool et de son métabolite, l'acétate, dans l'air expiré constitue la base des tests d'alcoolémie (éthylotest).

1.3. Pharmacodynamique

L'éthanol a la faculté d'agir sur plusieurs systèmes de neurotransmission en se liant aux récepteurs membranaires de plusieurs neurotransmetteurs. La liaison effectuée avec l'un ou l'autre système entraîne l'apparition des symptômes observables lors d'une intoxication aiguë ou lors d'une consommation chronique.

Lorsque l'on se trouve dans le cas d'une intoxication aiguë, c'est le circuit de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) qui est principalement impliqué. Ce circuit est le principal système inhibiteur du système nerveux central. L'éthanol agit en augmentant la sensibilité des récepteurs post-synaptiques (GABA_A) pour leur neurotransmetteur (Faingold et al., 1997). C'est ce que nous appelons un neuromodulateur allostérique positif au GABA. Cette augmentation de la sensibilité entraîne une inhibition plus importante et réduit l'activité neuronale de certaines régions. En prise aiguë, on observe également une diminution du principal neurotransmetteur excitateur, le glutamate. L'augmentation de l'effet du GABA associé à la diminution du glutamate entraîne une inhibition ou dépression du système nerveux. C'est pourquoi l'éthanol est classifié comme drogue dépressive. En consommation aiguë, le système sérotoninergique est également impliqué. En effet, l'éthanol provoque une augmentation de la libération de sérotonine (5-HT). La prise d'alcool va impacter différents rôles physiologiques supervisés par la sérotonine tels que la modulation de l'humeur, des émotions, du cycle veille-sommeil, de la perception sensorielle et douloureuse, ainsi que la libération d'opioïdes endogènes entraînant les sensations de bien-être.

Lorsque l'on se trouve dans le cas d'une alcoolisation chronique, l'éthanol provoque une « désensibilisation » de certains récepteurs GABAergiques, c'est-à-dire qu'ils deviennent moins réactifs. L'effet sur le système glutamatergique, dans cette situation, est une « hypersensibilité » des récepteurs NMDA. Contrairement aux effets aigus, on se retrouve avec une excitabilité du système nerveux s'accompagnant d'effets neurotoxiques. Ces deux phénomènes expliquent les effets observables chez les personnes ayant une consommation chronique.

Parmi les systèmes de neurotransmission impliqués dans la consommation d'alcool, un neurotransmetteur particulier possède un rôle majeur dans la consommation chronique, c'est la dopamine. Cette monoamine joue un rôle dans la motricité, les émotions, certaines fonctions cognitives et notamment la motivation. La dopamine est présente dans plusieurs systèmes, en particulier dans le système méso-cortico-limbique connu sous le nom de « circuit de la récompense/de la motivation ». Ce circuit comprend les « centres de la motivation » qui sont l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens et le cortex préfrontal. L'alcool possède une grande influence sur ce système en potentialisant la libération de la dopamine au sein de la fente synaptique et sensibilise le circuit de la récompense, ce qui est à la base de la construction de la dépendance (Volkow et al., 2007).

1.4. Effets aigus

Par effets aigus ou intoxication alcoolique, on entend les effets survenant à la suite d'une prise en quantité variable d'une substance (Vonghia et al., 2008). Dans le cas de l'alcool, les effets sont dits dose-dépendant. Ainsi, la dose ingérée va directement influencer l'apparition et l'intensité des symptômes (Yost, 2002). Bien que l'alcool soit considéré comme une drogue dépressive, ses effets sont dits biphasiques ou en forme de U inversé. Des effets stimulants à petites doses sont observés après l'exposition à des doses faibles ou moyenne alors que la consommation de plus fortes doses engendre des effets sédatifs.

À faibles doses (alcoolémie comprise entre 0,5 et 1 g/l), l'alcool provoque chez l'homme des effets stimulants, euphorisants, désinhibants, anxiolytiques, un sentiment

de bien-être, une augmentation de l'appétit. Ces effets sont généralement agréables et recherchés lors d'une consommation d'alcool anecdotique (Quertemont, 2022).

À des doses modérées (alcoolémie comprise entre 1 et 2 g/l), l'alcool provoque des effets se rapprochant de la nature des dépresseurs. Il entraîne de l'ataxie, un trouble de l'équilibre, une altération de la vigilance, des fonctions cognitives, du jugement et du langage mais aussi une inhibition de l'excrétion de vasopressine (hormone antidiurétique) et une diminution de la température corporelle.

À des doses élevées (alcoolémie comprise entre 2 et 3 g/l), l'alcool provoque des effets néfastes. Il entraîne une altération des fonctions sensorielles et motrices, une sédation importante, des vomissements, de la confusion mentale et des épisodes de blackout (perte d'épisodes mnésiques).

À des doses toxiques (alcoolémie comprise entre 3 et 4 g/l), l'alcool peut provoquer un coma éthylique (état soporeux) pouvant présenter un risque léthal élevé (overdose) pour deux raisons : la première est le risque de vomissement et d'étouffement dans son sommeil et la deuxième est causée par l'inhibition des centres de la respiration provoquant un arrêt respiratoire (Brust, 2007; Dubowski, 1980).

1.5. Effets chroniques

Une consommation chronique va engendrer des effets différents et généralement sur le long terme. Selon Neirinckx (2022), l'alcool atteint le système nerveux central et le système nerveux périphérique lorsqu'il est consommé de façon chronique.

L'impact sur le système nerveux central réside dans l'effet neurotoxique du métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde, ainsi que ses radicaux libres oxydants mais aussi de la carence en thiamine (vitamine B1) induite par la consommation. Les lésions mises en évidence sont l'atrophie corticale, les lésions hippocampiques, les lésions thalamiques et la dégénérescence cérébelleuse. L'alcoolisme chronique prolongé provoque une destruction des cellules nerveuses entraînant une atrophie cérébrale généralisée et une diminution du poids du cerveau (Quertemont, 2022). Parallèlement,

des infections du cerveau (encéphalopathie) peuvent résulter d'une consommation chronique, c'est le cas du syndrome de Wernicke-Korsakoff, de la démence alcoolique et de l'encéphalopathie hépatique. Même en l'absence d'un syndrome neurologique bien défini, des déficits neuropsychologiques peuvent s'observer au niveau de l'attention, de la mémoire et plus généralement des fonctions exécutives.

L'impact principal sur le système nerveux périphérique est la polyneuropathie (atteinte des nerfs périphériques) due à la modification des sens et à la perturbation des mouvements ainsi qu'à des sensations des organes internes. Selon Quertemont (2022), l'abus d'alcool provoque une multitude d'effets dommageables sur pratiquement tous les organes. Le risque de cancers est accru ainsi que différentes pathologies relatives à certains organes. Le foie est particulièrement touché dans les cas de consommation chronique. En effet, les alcoolodépendants peuvent développer une hépatite alcoolique (inflammation aiguë ou chronique) pouvant conduire à une cirrhose (maladie chronique avec destruction des hépatocytes et lésions). Cette pathologie est également causée par une accumulation d'acétaldéhyde réagissant avec les protéines et inhibant les enzymes, endommageant ainsi les membranes cellulaires et entraînant une peroxydation lipidique et une déplétion en vitamine (Nierinckx, 2022). D'autres systèmes sont également impactés, comme le système cardiovasculaire (augmentation du risque de cardiomyopathie, d'infarctus et d'AVC), le système gastro-intestinal (cancer, œsophagite, gastrite) et le système reproducteur (perte du désir, impuissance, diminution de la testostérone, augmentation des œstrogènes, disparition des menstruations) (Brust, 2007; Schuckit, 2009).

2. Le syndrome d'addiction alcoolique

2.1. Consommation d'alcool en Belgique

La Belgique, comme beaucoup de pays occidentaux, possède une culture dans laquelle l'alcool détient une place particulière. D'ailleurs, la boisson nationale des Belges est, sans surprise, la bière. Cette boisson et la culture qui l'entoure se trouvent même inscrites au patrimoine culturel immatériel de l'UNESCO depuis 2016. En dehors de cet aspect culturel, la consommation d'alcool, surtout de manière excessive, engendre un coût pour le consommateur mais aussi pour la société.

Les recommandations actuelles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant la consommation d'alcool sont de 14 verres standards¹ maximum pour les femmes et 21 verres standards maximum pour les hommes par semaine. En plus de cela, une limite de consommation journalière est également recommandée, elle est de 2 verres pour les femmes et de 3 verres pour les hommes. Au-delà de ces chiffres, l'OMS considère la consommation comme étant dommageable pour la santé de l'individu.

En Belgique, la moyenne générale est de 11 verres consommés par semaine, plaçant le pays dans la moyenne européenne. Au sein de la population, 14 % admet consommer quotidiennement de l'alcool avec une prévalence plus importante chez les hommes. En outre, 10 % des Belges présentent une consommation problématique pouvant dériver vers une alcoolo-dépendance (Garteiser, 2008, cité par Neirinckx, 2022). Dans un rapport datant de 2018 (Health Interview Survey, Sciensano, 2018), 5,9 % de la population présentait une surconsommation d'alcool avec une tendance décroissante entre 2013 et 2018 de 12 % chez les hommes et de 8 % chez les femmes. L'hyperconsommation hebdomadaire concernait quant à elle 7,6 % des Belges et un peu moins de 7 % était concerné par une consommation problématique. En plus de cela, s'ajoute la nouvelle tendance du « binge drinking » consistant à boire de très grandes quantités sur une courte période (consommation de plus de 5 verres pour les

¹ Un verre standard d'alcool contient environ 10 grammes d'alcool pur (25 cl de bière, 10 cl de vin ou 3 cl de spiritueux).

hommes et 4 verres pour les femmes sur une seule occasion), et ce une fois par semaine. Ce nouveau phénomène concerne 8 % des Belges et particulièrement les jeunes adultes (18-34 ans).

Les différentes études épidémiologiques rencontrent toute une difficulté qui est l'établissement du seuil séparant consommation récréative et alcool-dépendance. Généralement, les experts s'accordent à dire qu'un abus d'alcool (en termes de quantité et/ou de fréquence pendant une durée plus ou moins longue) augmente considérablement les risques de développer une addiction. Cependant, cette bascule peut être influencée par différents facteurs comme le genre, l'âge, les facteurs génétiques, psychologiques, environnementaux ou encore sociaux. Selon Quertemont (2022), le moment de bascule peut se définir par l'apparition de souffrances et de dommages sur la vie professionnelle et sociale chez la personne consommatrice.

2.2. Alcool-dépendance

La consommation chronique d'alcool peut conduire à un état biopsychologique la rendant indispensable au fonctionnement de l'individu. À ce stade, nous parlerons d'alcool-dépendance ou d'addiction alcoolique, ou encore au sens le plus large, de toxicomanie. Lorsqu'un individu développe cette psychopathologie, la substance prend une place très importante dans sa vie quotidienne, y consacrant la majorité de son temps et de son argent. La toxicomanie se caractérise par une hypermotivation à consommer la substance. Elle peut dès lors être considérée comme une pathologie de la motivation et de la consommation.

Comme toute psychopathologie, l'addiction est classifiée au sein du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM). Dans ce guide, nous y retrouvons les différentes manifestations cliniques liées à un trouble de l'usage d'une substance que ce soit l'alcool ou une autre. Ces manifestations peuvent relever de différents aspects de la toxicomanie que sont la dépendance physique, la dépendance psychologique, le

sevrage, la rechute, la sensibilisation et la tolérance. Tous ces aspects seront abordés dans les points suivants.

2.2.1. Dépendance physique et sevrage alcoolique

La dépendance physique ou dépendance secondaire est de nature physiologique, c'est-à-dire que le corps développe une dépendance consécutivement à la présence régulière de la substance au sein de l'organisme.

Au niveau neurobiologique, la dépendance physique s'explique par le phénomène de neuroadaptation se développant progressivement par suite d'une consommation régulière. Chez un individu sain, la balance entre excitation et inhibition neuronale est à l'équilibre, c'est l'homéostasie. Lors d'une prise aigue d'alcool à des doses comprises entre 1 et 2 g/L (substance inhibitrice/dépressive), le système se retrouve déséquilibré et tend vers l'inhibition cérébrale. Une fois l'alcool éliminé du corps, l'équilibre est de nouveau atteint et l'homéostasie est rétablie. Lorsque la consommation est chronique, et donc que l'alcool est présent en permanence dans l'organisme, le système se retrouve le plus souvent en inhibition. Dans le but de contrer cette inhibition permanente, le cerveau se module afin d'atteindre un nouvel équilibre, une nouvelle homéostasie, c'est la neuromodulation. Ce processus est possible grâce à la plasticité synaptique du cerveau (Trujillo & Akil, 1995). Dans ce nouvel équilibre pathologique, l'hyperexcitabilité cérébrale développée n'est pas visible au vu de la compensation réalisée par la présence de l'alcool. Lors d'un arrêt brutal de la consommation, et par conséquent de l'absence d'alcool au sein de l'organisme nécessaire pour maintenir l'équilibre, la balance homéostatique est à nouveau perturbée et penche cette fois vers une hyperexcitabilité cérébrale. Cette dernière provoque différents effets, le plus souvent désagréables, c'est le syndrome de sevrage.

Le sevrage est donc un syndrome comprenant une série de symptômes somato-psychologiques survenant peu après l'arrêt de la consommation et causé par l'hyperexcitabilité cérébrale non compensée. Les symptômes du sevrage peuvent différer dans leur nature ou dans leur intensité selon le psychotrope incriminé mais

globalement, leur nature est l'inverse des effets initiaux de la substance. Concernant l'éthanol, nous observons généralement comme symptômes de sevrage, selon l'importance et la durée de la consommation, de l'irritabilité, de la nervosité, des troubles de l'humeur, le tremblement des mains, des troubles du sommeil, des maux de tête, des nausées et une augmentation de la température corporelle. Le sevrage alcoolique fait partie des sevrages les plus dangereux, en effet, il peut produire de la confusion mentale, de l'anxiété généralisée, un délirium tremens (délires, hallucinations, confusion mentale dû à l'hyperexcitabilité du système nerveux) et des crises d'épilepsie. Il peut aussi présenter un risque léthal pour le consommateur si ce dernier n'est pas suivi médicalement. Notons également que l'alcool est l'une des seules drogues pouvant causer un décès (hors suicide) lors de son sevrage.

Ces symptômes étant très désagréables. Un consommateur abstinent pourra s'auto-médiquer avec la substance afin de soulager son état. Ce phénomène est connu sous le nom de rechute. Dans la carrière d'un toxicomane, il n'est pas rare de voir une alternance entre abstinence et rechute impliquant divers sevrages. Or, le sevrage, surtout dans le cas de l'alcool, engendre des dommages sur le système nerveux. Par conséquent, une multiplication des sevrages engendrera des dégâts cytotoxiques pour l'organisme (Quertemont, 2022).

2.2.2. Dépendance psychologique

La dépendance psychologique ou dépendance primaire peut se définir comme étant une pathologie de la motivation, plus précisément une hypermotivation à consommer. Elle renvoie aux différents facteurs de nature psychologique motivant et maintenant la toxicomanie. Cette hypermotivation serait due aux modifications cérébrales résultant des interactions entre la substance et les centres de la motivation. Ce type de dépendance se traduit par un malaise psychique et un besoin irrépressible de consommer (*craving*). Cette notion de *craving* fait référence à une motivation et une envie extrêmement forte à consommer la substance, tellement intense que d'autres motivations primaires (se nourrir, dormir) ne peuvent l'emporter.

Au commencement de la dépendance, on y trouve les propriétés renforçantes de la drogue. En effet, ces propriétés, le plus souvent agréables, seront recherchées et instaureront la dépendance. L'alcool sera recherché pour les sensations de plaisir qu'il procure, ses pouvoirs hédoniques, la stimulation, la désinhibition et parfois des effets anxiolytiques. Ces effets constituent donc les prémisses de l'installation de la dépendance mais le maintien de celle-ci sera provoqué par la recherche hyper-motivationnelle. En effet, chez les consommateurs devenus dépendants, une tolérance pour les effets hédonistiques est très commune, c'est le « *liking* ». Il gardera cependant un niveau élevé de recherche compulsive de l'alcool, c'est le « *wanting* » (Robinson et Berridge, 1993). Lorsque le « *wanting* » arrive à son paroxysme causé soit par le phénomène de manque survenant lors du sevrage soit par mécanismes psychologiques sous-tendant la motivation, on obtiendra le « *craving* ».

La dépendance psychologique peut également être maintenue par le phénomène d'automédication utilisé pour soulager les symptômes du sevrage mais aussi les sentiments et les pensées l'accompagnant.

2.2.3. Rechute

La rechute désigne le phénomène de renouvellement de la consommation après une période plus ou moins longue d'abstinence avec présence ou non d'un syndrome de sevrage. Selon Robinson et Berridge (1993), le « syndrome d'addiction » ou toxicomanie serait un syndrome de rechute chronique. En effet, le consommateur dépendant alternerait entre des périodes de sevrage et des périodes de consommation, il ferait donc de multiples rechutes.

Différents facteurs peuvent expliquer la rechute, les principaux étant l'évitement des symptômes d'abstinence désagréables, les stimuli associés à la drogue, le stress et la dose d'amorçage. Ces différents facteurs peuvent être étudiés grâce à des modèles animaux.

2.2.4. Tolérance

La tolérance se définit comme la diminution des effets (somatiques, mentaux ou comportementaux) pour une même dose de substance lors d'une consommation répétée. Il faut dès lors consommer une dose plus importante de substance pour retrouver les effets initiaux. En effet, chez les individus tolérants, la concentration sanguine pour produire une intoxication est supérieure à celle nécessaire chez un individu normal. Fadda & Rossetti (1998) vont même plus loin en affirmant que le désir de consommer est potentialisé par la tolérance. Les consommateurs vont augmenter leur consommation afin d'obtenir les effets ressentis précédemment. La tolérance va provoquer un déplacement de la courbe dose-réponse² vers la droite (Figure 3) (Trujillo & Akil, 1995).



Figure 3. Courbe dose réponse sans altération (trait plein noir), déplacée vers la droite lors du phénomène de tolérance et déplacée vers la gauche lors du phénomène de sensibilisation

Tiré de Neirinckx (2022)

² La courbe dose réponse est une manière graphique de représenter les effets en fonction de la dose administrée.

L'éthanol provoque un phénomène de tolérance, notamment pour ses effets euphorisants. Une personne ayant l'habitude de consommer fréquemment de l'alcool devra ingérer une dose plus importante pour ressentir les effets désinhibants, par exemple. La tolérance est d'origine métabolique et pharmacodynamique (modification des récepteurs). Elle est sujette à la variabilité individuelle. En effet, certains consommateurs ont besoin d'une plus grande dose afin de présenter certains symptômes que d'autres consommateurs présentes, quant à eux, à des doses plus faibles. En plus de cela, la tolérance dépend de la dose administrée, de la voie d'administration, de la durée et de la fréquence des absorptions mais aussi de la nature de l'effet en question.

Le critère de tolérance ne doit pas être obligatoirement présent pour conclure au diagnostic d'un trouble de la consommation. Il est néanmoins considéré comme étant un indicateur prédictif d'une future dépendance physique envers la substance.

Ce phénomène est modélisable chez l'animal, notamment grâce à la méthode du Loss Of Righting Reflex (LORR) se basant sur les effets sédatifs de l'éthanol chez la souris. Dans ce protocole, les souris reçoivent une forte dose d'alcool entraînant des effets sédatifs se manifestant par la perte du réflexe de retournement, lorsqu'elles sont positionnées en décubitus dorsal. La récupération du réflexe peut se définir comme la capacité de la souris à se redresser 3 fois sur un laps de temps d'une minute marquant la déplétion de l'état sédatif (Didone et al., 2013).

Une autre manière de procéder consiste à se baser sur les effets hypothermiques plutôt que sédatifs. Ils caractérisent un effet aigu de perte de température corporelle survenant à la suite d'une prise d'alcool pouvant, à la suite d'une consommation chronique, induire une tolérance. Cet effet se marquera par la perte de température de moins en moins importante suivant les sessions d'administration.

2.2.5. Sensibilisation

Le phénomène de sensibilisation, aussi appelé tolérance inverse, désigne l'augmentation progressive (ou apparition) des effets (somatiques, mentaux ou comportementaux) pour une même dose de substance lors d'une consommation répétée. Par conséquent, l'amplitude des effets initiaux sera atteinte avec des doses plus faibles. L'observation de ces effets peut se faire soit progressivement après chaque absorption (acquisition progressive de l'effet), soit lors d'une absorption finale précédée d'une série d'absorptions (expression de l'effet), soit lors d'une réabsorption précédée d'une période d'abstinence (réexpression ou maintien de l'effet).

Tout comme la tolérance « simple », la sensibilisation dépend de plusieurs facteurs tels que la dose administrée, la voie d'administration, la durée et la fréquence des absorptions, mais aussi de la variabilité individuelle. À l'inverse de la tolérance, la sensibilisation va provoquer un déplacement de la courbe-dose réponse vers la gauche (Trujillo & Akil, 1995) (Figure 3).

Au sein des théories actuelles, le phénomène de sensibilisation détient une place importante dans la toxicomanie. En effet, on considère actuellement qu'elle constitue un des centres explicatifs des processus toxicomanogènes.

Ce phénomène est également modélisable chez l'animal de laboratoire, en se basant, notamment, sur les effets stimulants de l'alcool. Le protocole fait notamment appel à la mesure de l'activité locomotrice reflétant les effets stimulants pouvant être sensibilisés. La sensibilisation se marquera par l'augmentation progressive de l'activité locomotrice du rongeur.

3. Théorie de la « sensibilisation motivationnelle » de l'addiction

Parmi les nombreuses hypothèses théorisant le phénomène d'addiction, une famille de théories, les théories psychobiologiques, se révèlent à l'heure actuelle les plus adaptées et les plus approuvées par la communauté scientifique, à l'heure actuelle. Une en particulier, la théorie de la sensibilisation motivationnelle, détientrait le plus grand pouvoir explicatif à ce jour.

Elle a été décrite pour la première fois par Robinson et Berridge en 1993 dans leur revue : « *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitiation theory of addiction* ». Selon cette théorie, les substances toxicomanoogènes consommées régulièrement possèdent toutes des effets neurochimiques sur le cerveau entraînant des changements neuroadaptatifs progressifs et persistants et causant l'installation et le maintien dans le processus de l'addiction.

3.1. Les bases de la théorie

La théorie de la « sensibilisation motivationnelle » repose sur une explication neuroadaptationniste, c'est-à-dire que l'explication de l'addiction réside dans les changements neuronaux (neuromodulation) survenant à la suite d'une consommation chronique de drogues. Comme son nom l'indique, cette théorie suppose un phénomène de sensibilisation au niveau des zones cérébrales dirigeant la motivation, entraînant l'attribution de saillance incitative à des stimuli activateurs liés aux drogues mais aussi à des changements comportementaux.

La nature des stimuli activateurs liés aux drogues peut être de différents types et peut varier selon les individus. Généralement, ils consistent en des images mentales (drogues, matériels), une stimulation mentale du comportement lié à la drogue (consommation, recherche, procuration, administration), stimuli environnementaux ou contextuels (lieu de consommation, contexte de la consommation) et sociaux

(partenaires de consommations, fréquentations), etc. Une fois le système sensibilisé, la recherche de la drogue et de ses stimuli associés va croître jusqu'à devenir une attraction très forte (« *wanting* »).

La sensibilisation progressive du système neuronal, conséquence de la consommation chronique de drogues, provoque une augmentation pathologique de la saillance attribuée aux stimuli liés à la consommation de drogue. Ce phénomène est le résultat d'un apprentissage associatif orientant le système neurocomportemental vers des cibles spécifiques associées aux drogues ainsi qu'à la focalisation pathologique de la saillance incitative des stimuli liés aux drogues. En d'autres mots, l'acte de se droguer mais aussi tous les stimuli en lien avec la drogue deviennent progressivement plus attrayants pour le toxicomane. Ces stimuli vont contrôler de plus en plus le comportement du consommateur mais aussi sa motivation. Ce processus est à la base du concept de « *wanting* » qui deviendra, à la suite de sa sensibilisation progressive et une fois arrivé à un paroxysme, le *craving* (besoin obsessionnel).

Ces neuroadaptations peuvent persister longtemps après la cessation de la consommation. C'est pourquoi, une personne ayant consommé reste hypersensible aux drogues ainsi qu'aux stimuli associés et ce, même parfois des années après l'arrêt de la consommation. Ce phénomène expliquerait le syndrome de rechute pouvant se produire chez des personnes ayant « surmonté » leur addiction, c'est-à-dire après plusieurs années d'abstinence. C'est notamment l'opinion que défendent les Alcooliques Anonymes (AA). Selon leur idéologie, une personne alcoolique le restera toute sa vie et c'est pourquoi ils recommandent de ne plus jamais consommer une goutte d'alcool. Lu entre les lignes, ils incitent les anciens consommateurs à éviter la dose d'amorçage pouvant précipiter la rechute.

Au sein de cette théorie, Robinson et Berridge introduisent les termes clé de « *liking* », « *wanting* » et « *craving* » se référant, dans l'ordre, au plaisir subjectif tiré de la consommation, à la motivation et à la recherche compulsive de la substance et pour finir, à un besoin irrésistible et obsessionnel de la substance. Pour rappel, le *craving* se produit lorsque le *wanting* arrive à son climax. Dans leur théorie, Robinson

et Berridge postulent que la sensibilisation aux incitations (stimuli) se traduit par une augmentation du « *wanting* » sans augmentation du « *liking* » (voire au développement d'une tolérance à la sensation de plaisir retirée). Par conséquent, le toxicomane va désirer de plus en plus fortement la substance sans pour autant avoir une augmentation du plaisir subjectif après la consommation. Le « *liking* » expliquerait la genèse de la consommation chronique. En effet, lorsqu'un individu consomme pour la première fois une drogue, il éprouvera un certain plaisir (ou non) qu'il désirera réitérer, pouvant mener à une consommation chronique et à un syndrome d'addiction. Cette dernière entrainera une sensibilisation progressive des centres de la motivation (« *wanting* »), allant jusqu'à une extrémité pathologique, le « *craving* ». Ces notions sont illustrées schématiquement dans la figure 4.

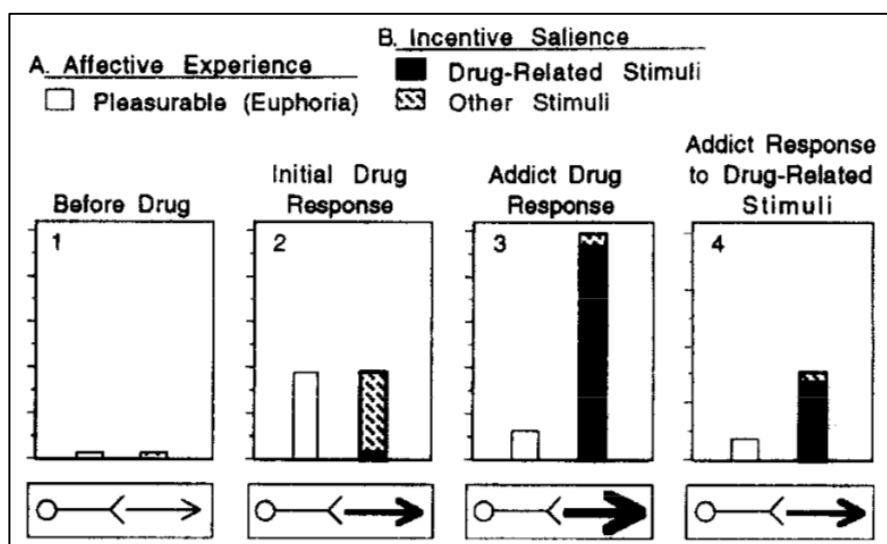


Figure 4. Changements schématisés induit par le développement de la tolérance A : Plaisir subjectif provoqué par la drogue, B : Saillance incitative attribuée aux stimuli associés aux drogues, C : Activation des systèmes dopaminergiques
(Adapté de Robinson & Berridge, 1993)

En conclusion, une personne toxicomane subira une sensibilisation motivationnelle rendant plus attractif et plus saillants des stimuli associés à la consommation de la substance, constituant la base du « *craving* » ainsi que les comportements toxicomanogènes observés dans le cas des consommations chroniques. Le toxicomane développe un « désir » de plus en plus intense pour

rechercher à se procurer une dose de drogue tout en éprouvant de moins en moins de plaisir en la consommant.

3.2. Neurobiologie de l'addiction

Selon l'hypothèse de Robinson et Berridge, le système à la base du phénomène de sensibilisation se situerait dans le système dopaminergique méso-télencéphalique et méso-cortico-limbique, vulgarisés sous le terme de « circuit de la récompense ».

La consommation répétée de drogues (dont l'alcool) produit des modifications permanentes dans le système nerveux central et en particulier dans les centres de la motivation du circuit de la récompense. Les substances psychoactives agissent sur la neurotransmission dopaminergique en potentialisant la libération de dopamine au sein des fentes synaptiques. Chez la souris de laboratoire, l'éthanol en prise aiguë provoque une augmentation de 25 à 50 % de la concentration en dopamine extracellulaire (Naassila, 2018) et en prise chronique, le potentiel de décharge des neurones dopaminergiques est augmenté de 45 % par rapport à des souris contrôles (Didone et al., 2016).

Ce circuit de la récompense (figure 5) comprend donc les circuits dopaminergique méso-télencéphalique et méso-cortico-limbique, incluant l'aire tegmentale ventrale (ATV), le noyau accumbens (NAc) et les projections de fibres nerveuses en direction du cortex préfrontal (PFC).

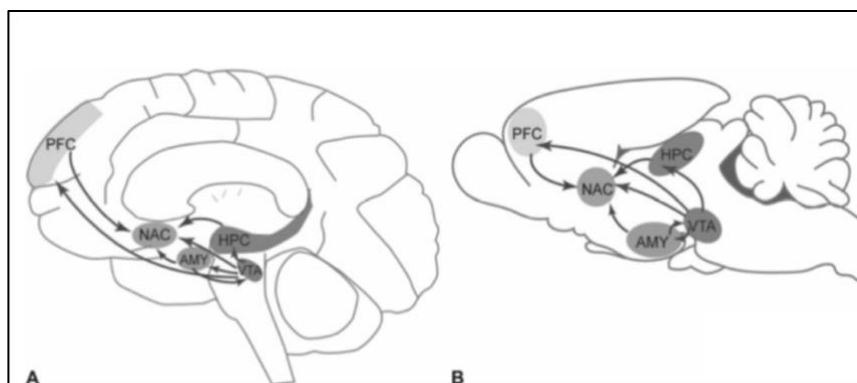


Figure 5. Circuit de la récompense chez l'homme (A) et le rat (B). VTA = aire tegmentale ventrale. NAc = noyau accumbens. PFC : cortex préfrontal.

Selon Robinson et Berridge, les notions de « *wanting* » et « *liking* », déjà évoquées ci-dessus, dépendraient de systèmes neuronaux différents. C'est pourquoi le « *wanting* » subira une sensibilisation contrairement au « *liking* » qui pourrait même subir l'inverse, c'est-à-dire une tolérance, et donc une diminution du plaisir ressenti concomitant à la consommation. En réalité, le système dopaminergique méso-cortico-limbique régirait le « *wanting* » mais pas le « *liking* », expliquant, de ce fait, l'impact engendré par la consommation de substance. Le circuit du « *wanting* » démarrerait de l'aire tegmentale ventrale pour finir au sein du cerveau antérieur (noyau accumbens et amygdale). Le « *liking* » serait, quant à lui, régi par un ensemble de points hédoniques nichés au sein de structures plus larges (noyau accumbens, amygdale, cortex orbitofrontal, etc.) et sensibles à d'autres types de molécules telles que les opioïdes (Figure 6) (Berridge & Robinson, 2016).

Selon leur théorie, par suite de la consommation chronique de drogue, le « *wanting* » serait progressivement sensibilisé en « *craving* », via les neurones dopaminergiques du circuit de la récompense induisant une motivation pathologique. D'ailleurs, l'étude de Wise (1985) (cité par Robison & Berridge) démontre qu'une diminution de la dopamine et/ou de son activité atténue les incitations et la motivation. La théorie va à l'encontre de l'hypothèse de l'anhédonie suggérant que les systèmes dopaminergiques amplifieraient les effets hédoniques et engendreraient un renforcement positif incitant la consommation. Nous sommes également loin de la croyance populaire selon laquelle la dopamine serait la molécule du plaisir. En effet, comme nous l'avons vu, la dopamine n'agirait pas sur le « *liking* », c'est-à-dire sur le plaisir subjectif mais uniquement sur l'attribution de la saillance aux stimuli et donc sur la motivation, autrement dit le « *wanting* ».

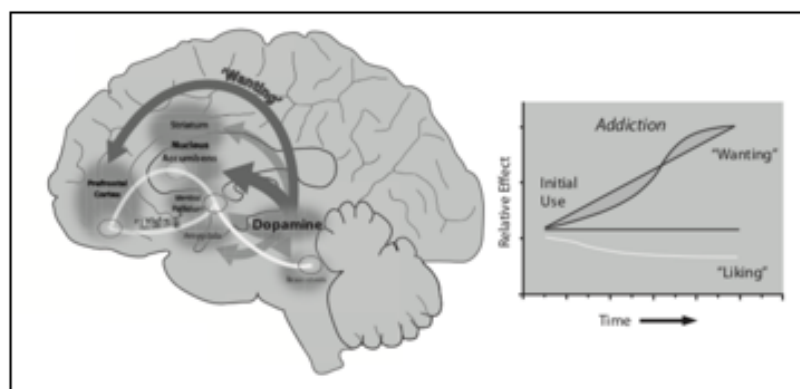


Figure 6. A : Différence de circuit neuronal responsable de « *wanting* » et du « *liking* », B : Graphique schématisant la sensibilisation du « *wanting* » et la tolérance du « *liking* ».

(Adapté de Berridge, 2016)

3.3. Sensibilisation comportementale

La sensibilisation est considérée comme un élément clé dans l'addiction (Robinson & Berridge, 1993), permettant d'expliquer les changements de motivation (« *wanting* »). La sensibilisation mais aussi la tolérance ne sont pas spécifiques au système nerveux. En effet, certains aspects du comportement subissent également ces phénomènes. Dans le cas de la sensibilisation, on parlera de sensibilisation comportementale (« *behavioral sensitization* ») et le plus souvent, les comportements concernés sont les effets stimulants de la drogue. L'administration répétée d'une dose constante d'une drogue produit une augmentation progressive de l'activité locomotrice allant jusqu' à un niveau similaire observé pour une dose plus importante (Robinson & Berridge, 1993). Dans le cas de l'alcool, substance possédant à doses modérées des effets stimulants, on observera notamment une sensibilisation comportementale sur l'activité locomotrice (sensibilisation psychomotrice), ce phénomène permet d'étudier le phénomène de sensibilisation chez les rongeurs de laboratoire.

Chez la souris, la sensibilisation psychomotrice s'obtient par l'administration quotidienne d'une dose modérée d'éthanol pendant 7 à 15 jours suivant les protocoles (phase d'acquisition). Il est possible de tester le caractère persistant de la neuromodulation sous-tendant la sensibilisation par une injection effectuée quelques jours, semaines ou mois après la dernière injection effectuée (phase de réexpression).

Un des meilleurs modèles, à ce jour, permettant d'étudier la toxicomanie réside dans l'utilisation d'animaux de laboratoire et particulièrement les modèles murins. Les rongeurs de laboratoires présentent plusieurs caractéristiques intéressantes pour les études biomédicales : une grande diversité génétique (consanguinité, hybridation), des coûts relativement faibles d'hébergement, une reproduction et un élevage relativement aisés (fertilité élevée, reproduction rapide, gestation et sevrage assez court) et sa simplicité dans les différentes manipulations.

4. Effets de la modulation environnemental de l'hébergement sur les processus toxicomanogènes

L'être humain est un être social évoluant dans un environnement. Par conséquent, il subit de la part de celui-ci des stimulations d'ordre physique et sociale. Ces stimulations sont perçues par l'organisme via les organes des sens et transmis vers les centres cérébraux de la perception. Ces stimulations vont influencer le cerveau, resté quelque peu modulable même une fois adulte, grâce à sa plasticité. Cependant, c'est lors des principales phases de neurodéveloppement (prénatal, enfance et adolescence) que le cerveau est le plus modulable, mais également plus fragile aux facteurs externes. En effet, un cerveau exposé à un environnement riche et stimulant se développe en créant des connexions synaptiques et des ramifications dendritiques en nombre. À contrario, un cerveau confronté à un environnement appauvri et peu stimulant perdra plutôt des connexions neuronales.

4.1. Environnement et toxicomanie

Un axe principal lors du traitement des toxicomanies réside dans la modulation de l'environnement, notamment, en supprimant au maximum tous les stimuli associés aux drogues, par exemple, l'évitement des lieux de consommation. C'est précisément ce que préconisent les Alcooliques Anonymes en recommandant d'éviter les bars. L'environnement gère un rôle clé dans le processus de toxicomanie. En effet, les conditions environnementales expliquent, en partie, l'initiation à la consommation mais aussi son maintien.

Parmi les différents facteurs explicatifs, nous pouvons mentionner le facteur stress possédant un impact non-négligeable dans le syndrome d'addiction. En effet, des études épidémiologiques ont mis en avant que des individus avec une consommation élevée d'alcool présentaient des niveaux de stress tout aussi élevés (Keyes et al., 2011, 2012). En réalité, le stress perturbe l'homéostasie du système

nerveux, notamment l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien³ (HHS) aussi appelé axe hypothalamo-pituitaire adrénalien (HPA) (Araujo et al., 2005), se trouvant en interaction avec la transmission dopaminergique (Thonney & Conus, 2010). De fait, l'axe HHS influence le système dopaminergique en agissant sur la synthèse et la recapture de la dopamine mais aussi sur la sensibilité des récepteurs (Thonney & Conus, 2010). Robinson et Berridge (1993) vont même plus loin en affirmant que le stress agit de la même manière que la drogue au niveau des systèmes dopaminergiques, les deux les sensibilisant. Par conséquent, un stress chronique sensibilisera les mêmes systèmes ayant été sensibilisés par la drogue, c'est-à-dire le système méso-télencéphalique (Antelman & Chiodo, 1993 cités par Robinson & Berridge, 1993). Pour appuyer ce point, différentes études, dont celle de Piazza et al. (1990), ont mis en évidence une sensibilisation croisée entre le stress et la drogue. Dans cette étude, les animaux exposés au préalable aux amphétamines seront, par la suite, hyper-réactif au stress. Mais l'inverse est également vrai, les animaux exposés au préalable à un stress chronique seront davantage hyper-réactifs aux propriétés stimulantes mais aussi à la motivation incitative des drogues. De plus, l'auto-administration de drogue serait facilitée chez les animaux ayant éprouvé des situations de stress chronique.

Selon la théorie de la sensibilisation motivationnelle, le stress pourrait expliquer le phénomène de rechute pour deux raisons : la première concerne simplement l'évitement des situations stressantes, induites par le sevrage, par la consommation de substance, elle constitue dès lors une échappatoire à la réalité. La deuxième est liée à l'effet du stress sur le système dopaminergique en sensibilisant les stimuli saillants liés aux drogues, devenant par conséquent, plus attrayants et rendant la motivation plus difficile à contrôler. Ce dernier point, en plus d'expliquer le phénomène de rechute, participerait également au phénomène de « *craving* » via l'hyper-activation induite du circuit de la récompense. En effet, la sensibilisation des stimuli incitatifs et la sensibilisation de la motivation à se procurer et à consommer la drogue sont au cœur de ce phénomène de « *craving* ».

³ L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien comprends l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale. Il est responsable de la libération de cortisol (hormone du stress) .

Comme nous l'avons mentionné plus haut, l'adolescence est une période sensible dans la vie d'un individu. L'adolescence constitue une période durant laquelle le cerveau est le plus modulable. Les adolescents sont particulièrement sensibles à l'impact que peut engendrer les facteurs de stress, notamment le stress d'origine sociale (harcèlement, isolement), d'autant plus que les adolescents passent, normalement, beaucoup de temps avec leurs pairs. Selon Koob et al. (2014), l'isolement social pourrait engendrer une plus grande vulnérabilité pour le développement de futurs comportements toxicomanogènes tels que la sensibilisation motivationnelle. Une façon de générer des modèles animaux du stress ou de l'anxiété consiste, notamment, par l'isolement de souris au sein de sa cage d'hébergement (appauvrissement de l'environnement). Différentes études ont utilisé ce type de modèles animaux, ces dernières ont notamment constaté que ces animaux étaient plus vulnérables pour le développement de processus toxicomanogènes tels que l'auto-administration de substance, la sensibilisation locomotrice ou encore la tolérance (Koob et al., 2014; Lopez et al., 2011; Lopez & Laber, 2015; Yanai & Sze, 1982). C'est notamment ce que démontrent Lopez et al. (2011), ces auteurs ont comparé l'impact de l'isolement effectué pendant l'adolescence par rapport à l'âge adulte. Ces derniers ont constaté une consommation volontaire d'alcool plus importante chez les souris dont l'isolement social était précoce, mettant en exergue la période sensible de l'adolescence.

Par la suite, Lopez et al. (2015) ajoute qu'un enrichissement environnemental procuré lors de cette période sensible participerait activement à la déplétion de la consommation volontaire d'alcool lors de l'âge adulte. Parmi les enrichissements environnementaux possibles, l'activité physique volontaire constitue un bon tampon dans l'installation de la sensibilisation. En effet, Gallego et al. (2015) démontrent que la présence d'une roue à activité motrice permettant l'exercice physique libre a permis de réduire la consommation d'alcool chez des souris C57BL6/J.

D'après ce que nous avons vu, l'enrichissement de l'environnement, qu'il soit un enrichissement physique ou social, pourrait constituer une piste, une solution permettant probablement de bloquer ou de ralentir le phénomène de sensibilisation comportementale.

4.2. Modulation de l'environnement des rongeur de laboratoire

L'environnement peut être défini comme étant l'ensemble des éléments entourant un individu et constituant son cadre de vie comprenant les éléments physiques mais aussi psychologiques et sociaux (Dictionnaire Larousse). La définition de l'enrichissement environnemental de l'hébergement (EE) est, quant à elle, plus complexe. Beaver (1989), le définit brièvement comme de simples ajouts d'objets artificiels avec lesquels l'animal peut interagir. Par la suite, Newberry (1995) définira l'enrichissement environnemental comme étant des modifications apportées à l'environnement permettant une amélioration du fonctionnement biologique et du comportement normal des animaux captifs. Wemelsfelder (1994) ajoutera que les comportements anormaux (stéréotypies) devraient également disparaître. Plus récemment, Sztainberg & Chen (2010), décrivent l'enrichissement environnemental classique comme étant la combinaison de stimulations inanimées et sociales consistant généralement à héberger les animaux en grands groupes au sein de cages relativement spacieuses et complexes possédant divers objets permettant la stimulation sensorielle, cognitive, motrice et sociale tout en permettant l'expression du répertoire comportemental naturel propre à l'espèce. Globalement, l'enrichissement environnemental a pour but d'améliorer le bien-être animal en diminuant l'anxiété et le stress et en permettant le développement et l'expression de comportements naturels, c'est-à-dire les comportements observables chez les animaux non-captifs de la même espèce.

L'enrichissement environnemental peut se faire de plusieurs manières, en agissant sur l'aspect psychomoteur (possibilité d'exercice physique), l'aspect social (présence de congénères), l'aspect socio-sensorielle (interaction physique mais aussi sensorielle) ou encore sur l'aspect cognitif (apprentissage, exploration, réflexion). Toutes ces modifications sont regroupées sous le terme d'enrichissement environnemental de l'hébergement. Cependant, certains scientifiques utilisent ce terme abusivement de sorte que les modifications n'apportent aucune amélioration visible pour les animaux captifs mais servent plutôt d'adjuvant pour la conscience individuelle du chercheur. C'est pourquoi, sans preuve concrète d'une amélioration pour l'animal, il est préférable d'utiliser le terme de « modulation », « manipulation »

de l'environnement. En effet, ce terme permet une certaine neutralité plus difficilement compatible avec le terme d'« enrichissement » ou encore d'« optimisation ».

Un enrichissement environnemental adapté permet aux animaux captifs d'être protégés de l'impact physiologique mais aussi psychologique du stress, de l'anxiété ou encore des symptômes dépressifs. Au niveau comportemental, l'enrichissement environnemental induirait des effets anxiolytiques et antidépressifs tout en stimulant les fonctions cognitives (Crofton et al., 2015; Singhal et al., 2014). Il a notamment été constaté une diminution des comportements anxieux au sein du labyrinthe en croix surélevé (Elevated-plus-maze ou EPM) se manifestant par un laps de temps plus long passé dans les bras ouverts (prise de risque facilitée) chez les animaux bénéficiant d'un EE (Benaroya-Milshtein et al., 2004; Friske & Gammie, 2005; Roy et al., 2001). De plus, lors des expériences utilisant l'open field, les chercheurs ont pu constater un plus grand laps de temps passé au centre de l'arène et une diminution de la locomotion indiquant une déplétion de l'anxiété et de la thigmotaxie et une augmentation du comportement exploratoire (Benaroya-Milshtein et al., 2004; Larsson et al., 2002).

Du point de vue neuroanatomique et neurophysiologique, l'enrichissement environnemental induit différents phénomènes cérébraux tels que la plasticité, la neurogenèse ou des modifications structurelles. Il agit notamment sur l'hippocampe, cette structure cérébrale contrôlant les réponses aux facteurs de stress. L'enrichissement environnemental y augmente la neurogenèse (van Praag et al., 2000), permet de préserver les neurones existants en réduisant la mort cellulaire induite par le stress (Smail et al., 2020) et augmente la complexité dendritique (Fox et al., 2006; Singhal et al., 2014). L'enrichissement environnemental agirait également sur l'axe hypothalamo-pituitaire adrénalien en diminuant sa réactivité (Smail et al., 2020) qui, pour rappel, est un axe du stress responsable de la libération de corticostérone. En plus d'agir sur des zones mobilisées par le stress, l'enrichissement environnemental agit également sur les zones cérébrales liées à la mémoire spatiale (hippocampe) et à l'expérience sensorimotrice (cortex sensorimoteur). En effet, Scholz et al. (2015), constatent grâce à des analyses par imagerie à résonance magnétique (IRM), des changements volumétriques au sein de ces zones à la suite d'un enrichissement environnemental.

L'enrichissement environnemental permet d'approcher au maximum du comportement naturel et normal de l'animal. Par conséquent, les résultats issus de protocole utilisant l'EE seraient plus facilement généralisables à l'homme. En effet, étudier des variables dans des modèles animaux hébergés dans des conditions peu stimulantes reflète naturellement peu voire pas du tout ce qu'il pourrait se produire chez l'homme vivant dans des environnements complexes et stimulants. C'est pourquoi, l'enrichissement environnemental permettrait une plus grande validité des résultats et pourrait résoudre les problèmes d'extrapolation des résultats entre les recherches précliniques animales et les recherches cliniques humaines.

4.3. Enrichissement environnemental et éthanol

Remarque : le tableau qui suit ne constitue pas une revue exhaustive de la littérature.

<u>Enrichissement physique</u>					
Consommation volontaire d' alcool	<u>Auteurs</u>	<u>Sujets</u>	<u>Enrichissement</u>	<u>Mesures comportementales</u>	<u>Principaux résultats</u>
	Gallego et al. (2015)	Souris C57BL/6 Adolescentes (M/F) Groupe EE vs. Groupe SE	EE = roue d'activité SE = environnement standard Durée : 21 jours	Test du libre choix (TLC) eau vs. eau/éthanol pendant 21 jours 4 groupes : SE/TLC, SE/eau, EE/TLC, EE/eau	Groupe EE = moins d'alcool consommé lors du premier jour et au fur et à mesure des jours (F>M)

	Marianno et al., 2017	Souris C57BL/6 Adultes (M) Groupe EE3h vs. Groupe EE24h vs. Groupe SE	EE = maison, tuyaux, roue, jouets SE = environnement standard Durée : 3h/jour ou 24h/jour pendant 2 semaines	<u>Drinking in the dark (après un stress induit)</u> saccharose vs ethanol pendant 2 semaines et pendant 24 heures après le stress	Groupe SE : plus d'alcool consommé après un stress induit Groupe EE : moins d'éthanol consommé après un stress induit
	Rodríguez-Ortega et al., 2018	Souris C57BL/6 Adolescentes (M) Groupe EE vs. Groupe SE	EE = roue d'activité, cachette, jouets SE = environnement standard Durée : 46 jours Modification de l'EE après 46 jours => 4 groupes EE-EE, SE-EE, EE-SE, SE-EE	<u>Drinking in the dark</u> Eau vs. EtOH pendant 2 heures durant 8 cycles de 7 jours	Groupe EE-EE et EE-SE : moins d'alcool consommé Groupe EE-SE : augmentation de la consommation après changement Groupe SE-EE : diminution de la consommation après changement

Enrichissement physique et social

Consommation volontaire d' alcool	<u>Auteurs</u>	<u>Sujets</u>	<u>Enrichissement</u>	<u>Mesures comportementales</u>	<u>Principaux résultats</u>
	Fulenwider et al., 2021	Souris C57BL/6 Adultes (M) Groupe ES vs. Groupe SH	ES = hébergement en groupe + nid, tube SH = isolement + nid, tube Durée : 5 jours	<u>Test du libre choix</u> eau vs. EtOh pendant 10 jours avec dose croissante de la concentration EtOH	Groupe ES : consommation d'alcool supérieure
	Holgate et al., 2017	Souris C57BL/6 Adolescentes (M) Groupe ES vs. Groupe EP vs. Groupe SH	ES = cage standard et hébergement par groupe (2-3 souris/cage) EP = cage intelligente et hébergement par groupe (12 souris/cage) SH = cage standard et isolement	<u>Drinking in the dark</u> Eau vs. EtOH pendant 2h/jour durant 3 semaines puis encore 1 semaine après changement	Consommation d'alcool augmente suivant l'enrichissement (Groupe S > Groupe EEs > Groupe EEsps)

			Durée : 3 semaines puis changement pendant 1 semaine		
	Lopez & Laber, 2015	Souris C57BL/6 Adultes (M/F) Groupe ES-EP Vs. Groupe ES-SC vs. Groupe SH-EP vs. Groupe SH-SC	ES-EP = hébergement en groupe (4 souris/cage) + enrichissement (nid) ES-SC = hébergement en groupe (4 souris/cage) + condition standard SH-EP = isolement + enrichissement (nid) SH-SC = isolement + condition standard	<u>Drinking in the dark.</u> Eau vs. EtOH pendant 2h/jour durant 3 semaines	Consommation d'alcool plus importante chez les souris SH, d'autant plus forte si absence de nid (enrichissement physique) Groupe ES-SC consomme plus d'alcool que le groupe ES-EP Souris SH-EP consomment moins que les souris ES-SC → Enrichissement physique peut contrecarrer l'isolement

Remarque : À notre connaissance, aucune étude ne s'est encore penchée sur l'effet d'un enrichissement social seul sur la consommation volontaire d'alcool chez la souris.

Enrichissement physique					
Sensibilisation comportementale	<u>Auteurs</u>	<u>Sujets</u>	<u>Enrichissement</u>	<u>Mesures comportementales</u>	<u>Principaux résultats</u>
	Rueda et al., 2012	Souris Swiss- Webster Adolescentes (M) Groupe EE vs. Groupe SE	EE = grande surface, abris, roue, jouets SE = environnement standard Durée : 39 jours	Open field + videotracking Habituation : H1 et H2 Acquisition : D1- D15 Repos : D16-D21 Expression : D22 6 groupes : Salin : SE-salin, EE-salin Salin + EtOHtest : SE-EtOHt, EE- EtOHt EtOH : SE-EtOH, EE-EtOH	Groupe EE : développement de sensibilisation comportementale empêchée ET inversion de la sensibilisation chez les groupes recevant un EE par après

	van Ingelgom, 2017 (résultats non publiés)	Souris DBA/2J Adolescentes (M/F) Groupe EE vs. Groupe SE	EE = roue d'activité SE = environnement standard Durée : 6 semaines	<u>Open field + vidéotracking</u> 4 groupes : Salin : SE-Salin, EE-Salin EtOH : SE-EtOH, EE-EtOH	Mâles EE et SE : développement sensibilisation similaire (D1 < D7) Femelles SE : effet plafond (sensibilité élevée), D1 = D7 Femelles EE : développement sensibilisation (D1 < D7)
--	---	--	---	---	--

<u>Enrichissement social</u>					
Sensibilisation comportementale	<u>Auteurs</u>	<u>Sujets</u>	<u>Enrichissement</u>	<u>Mesures comportementales</u>	<u>Principaux résultats</u>
	Araujo et al., 2005	Souris EPM-M1 albinos Adultes Groupe EE vs. Groupe SH	Groupe EE = 5 ou 15 par cages (EE5 et EE15) SH : isolée Durée 21 jours	<u>Open field + cellules photoélectriques</u> Salin : SE-salin, EE5-salin, EE15-salin Salin + EtOH : SE-EtOH, EE5-EtOH, EE15-EtOH EtOH : SE-EtOH, EE5-EtOH, EE15-EtOH	Groupe SE et EE5 : montrent le même niveau de sensibilisation Groupe EE15 : sensibilisation plus importante causé par la surpopulation

4.4. Effets de l'enrichissement environnemental (physique et/ou social) sur les processus toxicomanogènes de l'éthanol

Différentes études se sont penchées sur les effets de l'enrichissement environnemental sur la sensibilisation comportementale de diverses drogues et particulièrement les drogues stimulantes telles que la cocaïne ou la méthamphétamine (Cheng et al., 2022; Lespine & Tirelli, 2015, 2018; Rauhut et al., 2020; Solinas et al., 2008). En revanche, peu d'études se sont intéressées à l'éthanol, nous en avons repéré deux : celle de Rueda et al. (2012) et celle de Araujo et al. (2005), s'intéressant respectivement à l'enrichissement environnemental physique et à l'enrichissement environnemental social.

L'étude de Rueda et al. (2012) utilisait une procédure d'enrichissement environnemental physique via l'ajout d'objets (roue d'activité, nids, jouets, etc.) au sein des cages d'hébergement. Les auteurs ont comparé des souris Swiss hébergées en enrichissement avec des homologues hébergées en conditions appauvries. Les chercheurs constatent que les souris hébergées durant leur adolescence dans des conditions enrichies développent un effet protecteur contre l'acquisition et l'expression de la sensibilisation psychomotrice. Dans la continuité de cette expérience, l'effet thérapeutique de l'enrichissement a été investigué. Nous remarquons que les souris bénéficiant d'un enrichissement après avoir acquis une sensibilisation semblent ne pas l'exprimer lors du test.

À contrario, l'étude d'Araujo et al. (2005) utilisait une procédure d'enrichissement environnemental social via l'isolement ou l'hébergement en groupe de 5 ou de 15 souris par cage. Les souris isolées ont été comparées aux souris hébergées par groupe, les auteurs ont pu constater un niveau de sensibilisation similaire entre les souris isolées et les souris hébergées par groupe de 5. En revanche, ils rapportent un développement plus important de la sensibilisation chez les souris hébergées par 15 reflétant, selon eux, un effet de surpopulation.

Dans cette dernière étude, Araujo et al. se sont également intéressé au phénomène de tolérance suite à la consommation d'éthanol. À notre connaissance, cette étude est la seule à avoir investigué l'impact d'un enrichissement

environnemental sur ce phénomène. De la même manière que pour la sensibilisation, les auteurs ont comparé des souris isolées avec des souris hébergées par groupe de 5 ou de 15. La mesure de la tolérance était ici le comportement de cabrage (*rearing*) et la durée d'immobilité des souris au sein d'un open-field mesurant, en réalité, une tolérance aux effets dépressifs de l'éthanol. Ils constatent une tolérance plus intense chez les souris isolées se reflétant par un effet inhibiteur du comportement de cabrage et une augmentation de l'immobilité.

Nous constatons donc qu'à l'heure actuelle, peu d'études se sont intéressées à l'influence de l'enrichissement de l'environnement sur les processus toxicomanogènes de l'éthanol tels que la sensibilisation comportementale ou encore la tolérance. Ce manque de littérature scientifique à cet égard nous donne tout un domaine à explorer et c'est dans cette perspective que ce travail prend tout son sens.

Au vu du peu d'études réalisées, le protocole expérimental suivi durant ce mémoire se basera sur les expériences réalisées sur la cocaïne et notamment sur celle de Lespine & Tirelli (2015) mais aussi sur des protocoles déjà réalisés au sein de notre service (Didone et al., 2008, 2016, 2019). Nous émettons l'hypothèse qu'un enrichissement physique ou social devrait atténuer, ralentir voire bloquer la sensibilisation comportementale (activité locomotrice) ainsi que la tolérance (hypothermie) induite par l'éthanol.

Partie expérimentale

Remarque : ce mémoire s'inscrit dans le projet de thèse de Théo van Ingelgom portant sur la présente thématique. Toutes les expériences réalisées font partie intégrante du protocole expérimental du chercheur doctorant.

Expérience 1 : Impact de l'enrichissement physique sur la sensibilisation

1. Objectif et hypothèse

La question sous-tendant cette expérience était de savoir s'il était possible de diminuer, ralentir ou empêcher le développement d'une sensibilisation à l'éthanol grâce à un environnement physique enrichi permettant une activité physique libre.

L'objectif principal était de s'intéresser à l'impact de l'enrichissement environnemental sur le développement et l'expression de la sensibilisation comportementale pour une dose modérée d'éthanol chez la souris Swiss. Le choix de la souche de souris s'est porté sur les Swiss en raison de leur capacité à exprimer une sensibilisation fiable (Didone et al., 2008, 2019). De plus, la souris Swiss est une souche outbred (non-consanguine), ce qui implique une plus grande variabilité génétique reflétant mieux la réalité observée chez les toxicomanes et permettant une plus grande généralisation des conclusions (van Ingelgom et al., 2021). Pour finir, au sein d'une étude pilote réalisée dans notre service, les souris Swiss ont exprimé des comportements fiables concernant l'utilisation des roues d'activités, sans montrer de grandes variabilités interindividuelles dans l'utilisation de la roue d'activité.

Lors de cette expérience, l'hypothèse émise était la suivante : les souris hébergées dans des conditions physiquement enrichies (roue d'activité) devraient développer une sensibilisation psychomotrice moins intense (ralentissement) par rapport aux souris hébergées en cage appauvrie (appauvrissement environnemental via l'isolement). Selon cette hypothèse, nous nous attendions à observer une activité locomotrice plus faible, reflétant la sensibilisation psychomotrice, chez les souris possédant une roue d'activité (environnement enrichi).

2. Méthodologie

2.1. Sujets

Cette expérience fut réalisée sur 96 souris femelles Swiss (Figure 7). Les souris ont été obtenues par un élevage interne (Bâtiment B32, Université de Liège). A l'âge de 28 jours (correspondant au début de l'adolescence), les souris ont été hébergées individuellement pendant 6 semaines de pré-testing avec ou sans roue d'activité dans des cages de polycarbonate transparent dont la taille ne variait pas selon la condition (32.5 x 17 x 14 cm ; Techniplast). Les cages étaient remplies de sciure de pin, et chose importante au vu de la nature sociale de cette espèce, elles étaient placées sur des étagères permettant les interactions visuelles, olfactives et acoustiques entre congénères. Les cages ont été nettoyées et changées avec de la nouvelle sciure tous les 10 jours pendant la période de pré-testing. Ensuite, elles n'ont pas été changées afin d'éviter l'induction d'anxiété durant la période de testing. Les souris disposaient d'eau et de nourriture *ad libitum* durant l'entièreté du protocole. L'animalerie était maintenue à une température ambiante de 19 -24 °C, une humidité comprise entre 40 et 50 % et à un cycle lumière-obscurité de 12h/12h (lumière allumée à 7h et éteinte à 19h). Conformément aux normes des soins et de l'utilisation des animaux de laboratoire de la Communauté Européenne (Directive n°86/609/CEE du 24 novembre 1986), les manipulations de soin et les manipulations expérimentales ont été réalisées entre 7h00 et 14h afin de respecter le rythme biologique de l'espèce. Le protocole a été préalablement examiné et approuvé par le Comité d'Éthique de l'utilisation des animaux d'expérience de l'Université de Liège. En prenant en compte la règle des 3R, et en particulier, le raffinement, une attention particulière a été portée à la minimisation du nombre d'animaux utilisés. À la fin du protocole, toutes les souris ont été euthanasiées par dislocation cervicale selon la réglementation éthique pour la souris de laboratoire.



Figure 7. Souris Swiss

2.2. Enrichissement des conditions d'hébergement

Les conditions d'hébergement étaient au nombre de deux et déterminées par l'absence ou la présence d'une roue d'activité au sein de la cage. À l'âge de 28 jours, la réalisation d'une randomisation aléatoire a permis d'attribuer 32 souris au groupe enrichissement environnemental (roue) et 32 souris au groupe appauvrissement environnemental (sans roue). L'enrichissement environnemental consistait à l'ajout d'une roue d'activité composée d'une soucoupe de polycarbonate orange (diamètre de 15 cm et circonférence de 37,8 cm) avec une surface striée permettant à la souris de courir sans difficulté. La soucoupe était fixée sur une base en plastique (hauteur de 4,5 cm) dans laquelle se trouvait un moniteur permettant la mesure des tours effectués (ENV-0,44, Med Associates, St-Albans, VT, USA), le tout incliné à un angle de 35°. Afin d'en permettre la stabilité, le dispositif était fixé sur une plaque de plastique transparente (Figure 8). L'entretien des roues d'activité et le changement du disque se faisaient toutes les semaines évitant ainsi la construction de nids et le maintien de la propreté du dispositif. La mesure de l'activité physique était le nombre de tours effectués sur 2 cycles de 12 heures (jour/nuit) enregistré par un système sans fil (DIG-804, Med Associates) et redirigé vers le logiciel informatique (Wheel Manager, SOF-806, Med Associates). Pendant les 3 premiers jours, les mesures ont été enregistrées quotidiennement, ensuite, ce fut une fois par semaine jusqu'à la fin de la période de pré-testing.



Figure 8. Roue d'activité (Med Associates)

Remarque : les roues d'activité ont été retirées lors du premier jour de la période de testing (D0).

2.3. Substance

Le groupe alcool recevait de l'éthanol 20 % (ETOH) obtenu par dilution d'éthanol absolu à 99,98% (VWR International, France) dans une solution saline isotonique stérile à 0,9 %. La dose reçue était de 2,5 g/kg (dose modérée) injectée par voie intrapéritonéale (i.p.). Nous avons opté pour cette dose étant donné sa capacité à induire des effets stimulants locomoteurs puissants ainsi qu'une potentialisation de l'activité exploratoire chez la souris Swiss, augmentant indirectement l'activité locomotrice, au fur et à mesure des sessions dans l'open-field (Didone et al., 2008). Le groupe salin recevait uniquement la solution saline par voie intrapéritonéale.

2.4. Test comportemental

Le dispositif expérimental était composé de deux ensemble de 4 open-fields carrés (40 x 40 x 40 cm), un ensemble mesurant dès lors 80 x 80 cm (Figure 9A). Afin de permettre un meilleur contraste avec les souris blanches, le sol et les parois des open-fields étaient en plastiques dur de couleur noire (Forex) permettant d'optimiser l'enregistrement. La mesure effectuée était l'activité locomotrice filmée par une caméra (Bosch) fixée au-dessus de chaque complexe et filmant 4 open-fields en simultanée. Le

tout était enregistré par un système de videotracking (Viewpoint, France) prenant en compte la distance horizontale (cm) parcourue par la souris pendant le laps de temps défini (5 ou 30 minutes) (Figure 9B). Le point de repère permettant d'effectuer la mesure était le centre de gravité de chaque animal.

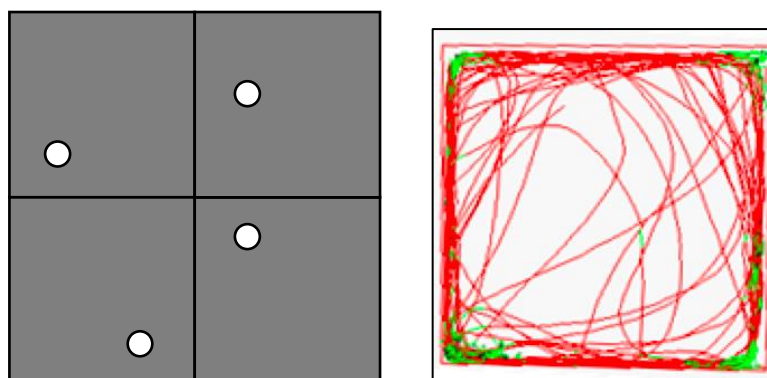


Figure 9. A. Schema d'un open-field. Les points blancs représentant les souris.
B. Exemple de tracé (cm) reproduit par videotracking

La durée totale de l'expérience a été de 52 jours incluant une période de pré-testing (42 jours) et une période de testing (10 jours). La période de pré-testing commençait le 1^{er} jour de l'hébergement individuel (J1) et a duré 6 semaines durant lesquelles l'animal avait à disposition ou non une roue d'activité. Ensuite, la période de testing a duré 10 jours avec une habituation à l'environnement expérimental (D0), des sessions d'acquisition de la sensibilisation (D1-D8) et un test d'expression de la sensibilisation (D9) (Figure 10).

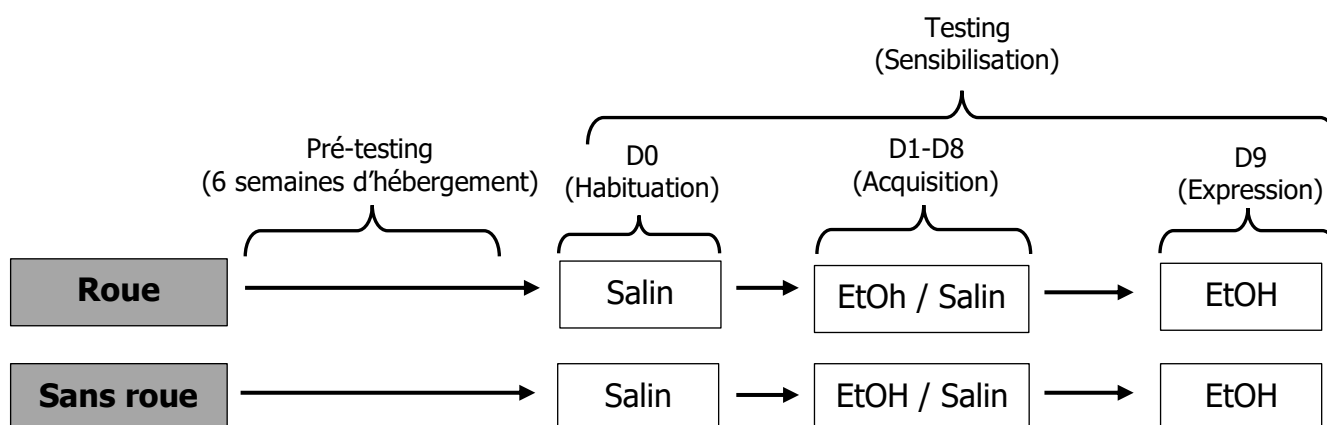


Figure 10. Adapté de van Ingelgom (2018). Ligne du temps de la procédure expérimentale

Les sujets ont été répartis en 4 groupes de 16 sujets chacun ($n = 16$) donnant le plan expérimental schématisé ci-dessous (Figure 11).

		Traitement	
		EtOH	Salin
Condition d' hébergement	Roue	G1 ($n = 16$)	G2 ($n = 16$)
	Sans Roue	G3 ($n = 16$)	G4 ($n = 16$)

Figure 11. Schéma du plan expérimental.

Le premier jour de la période de testing (D0) coïncide avec le dernier jour de la période de pré-testing (J42). Durant ce jour, les souris ont été amenées dans la pièce expérimentale, pesées, injectées avec une solution saline et placées au sein de l'open-field. Tout cela dans le but d'habituer les souris au dispositif et à la procédure expérimentale, c'est ce que nous appelons la phase d'habituation. Les souris ont été réparties en deux groupes contrebalancés afin de permettre l'obtention de groupes égaux au niveau de l'activité locomotrice basale générant ainsi un groupe expérimental (EtOH) et un groupe contrôle (salin), chacun comprenant 32 souris. La répartition a été réalisée selon l'activité locomotrice observée durant ce D0.

Après cette phase d'habituation viennent les sessions d'acquisition de la sensibilisation (D1-D8) qui ont donc commencées le deuxième jour de la période de testing. Cette phase d'acquisition comprenait 8 séances d'exposition à l'éthanol à raison d'une par jour pendant 8 jours. La séance se déroulait en matinée (entre 7h et 11h) durant laquelle les souris étaient amenées dans la pièce d'expérimentation, pesées, injectées avec leur traitement respectif et placées dans l'open-field pendant 5 minutes, durant lesquelles l'activité locomotrice fut enregistrée. Cette durée de session d'enregistrement a été établie afin de capturer spécifiquement le plafond des effets

stimulants se produisant durant la phase ascendante des concentrations d'éthanol dans le sang chez la souris (Didone et al., 2008 ; Didone et al., 2014).

Finalement, une session de test a été réalisée (D9) et consistait à injecter l'ensemble des souris (expérimentales et contrôles) avec 2,5 g/kg d'EtOH et ensuite, les placer au sein de l'open-field pour une durée de 30 minutes où l'activité locomotrice était à nouveau enregistrée. C'est ce que nous appelons la phase d'expression.

2.5. Outils statistiques

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel SAS et Rstudio. Ce dernier a également servi à générer les différents graphiques.

L'hypothèse d'un effet des conditions d'hébergement sur l'activité locomotrice basale lors de la phase d'habituation à l'environnement (D0) a été testée par une ANOVA à un facteur (type d'hébergement).

L'hypothèse d'un effet des conditions d'hébergement et du traitement sur l'activité locomotrice (réactivité locomotrice aigue) lors de la première session d'acquisition (D1) a été testée par une ANOVA factorielle 2 (type d'hébergement) x 2 (traitement).

L'effet de l'acquisition de la sensibilisation au fil des sessions en fonction des conditions d'hébergement et du traitement a été testé par une ANOVA mixte 2 (type d'hébergement) x 2 (traitement) x 8 (sessions).

L'effet de l'expression de la sensibilisation a été testé par une ANOVA factorielle 2 (type d'hébergement) x 2 (traitement).

Pour chaque groupe expérimental (EtOH), un contraste planifié a été réalisé entre le premier (D1) et le dernier jour (D8) de l'acquisition de la sensibilisation. Nous nous attendions à observer des niveaux plus élevés d'activité locomotrice lors du dernier jour en comparaison avec le premier, cette différence devrait être moins importante pour le groupe avec roue d'activité.

Afin d'identifier de potentielles différences entre les groupes lors des différentes phases (habituation, réactivité aigue et expression), nous avons réalisé des tests post-hoc (Newman-Keuls).

La normalité des données était respectée. Cependant, l'homogénéité des variances n'étant pas concluante, une transformation logarithmique a été réalisée sur les données brutes. En cas de violation de la sphéricité, la correction de Greenhouse-Geisser (GG) a été indiquée automatiquement avec sa p valeur ajustée. La significativité statistique a été fixée à $p < .05$. Les tailles d'effet de chaque résultat significatif sont indiquées.

3. Résultats

3.1. Activité physique pendant la période de prétesting

Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur les données de l'activité physique durant le pré-testing, elles sont présentées à titre indicatif.

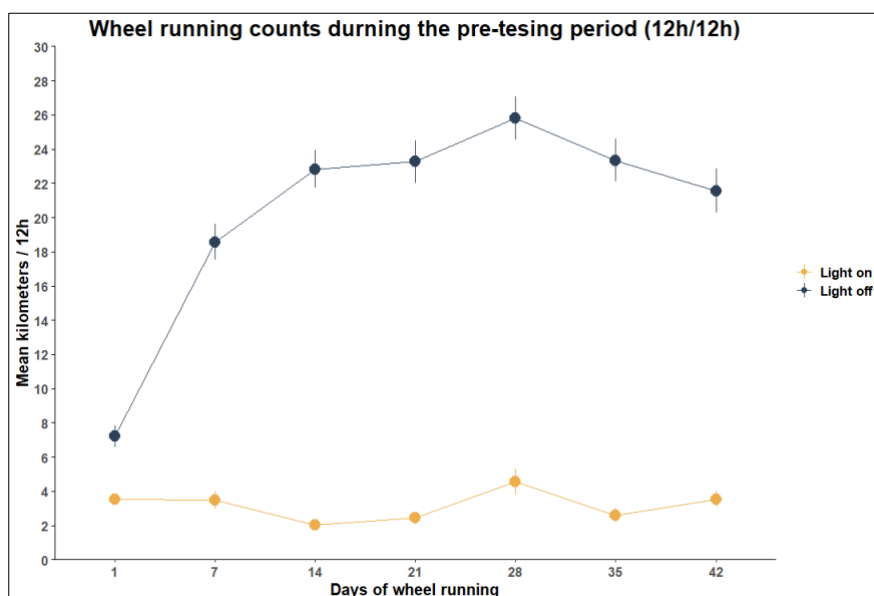


Figure 12. Graphique représentant l'activité nocturne (point bleu) et diurne (point jaune) sur les roues d'activité avec en abscisse (axe horizontal) les jours et en ordonné (axe vertical) la distance parcourue en kilomètre par cycle de 12h.

Ce graphique montre une habituation quasi-immédiate à la présence de la roue d'activité, en passant d'une moyenne d'environ 7 kilomètres lors du jour 1 à une moyenne d'environ 17 kilomètres lors du septième jour pendant la phase active (obscurité). On constate une légère diminution à partir du 28^{ème} jour, où nous avons atteint un plafond d'environ 26 kilomètres pour ensuite diminuer à environ 22 kilomètres le 42^{ème} jour. Nous constatons une nette discrimination entre l'activité nocturne et diurne reflétant ainsi une reproduction fiable du rythme circadien propre à l'espèce. L'annexe 1 reprend l'activité physique horaire mesurée sur 24 heures lors des différents jours de la phase de pré-testing (J1, J7, J14, J21, J28, J35 et J42).

3.2. Habituation à l'environnement (D0)

L'ANOVA simple ne permet pas de mettre en évidence un effet principal de la condition d'hébergement sur l'activité locomotrice basale ($p > .05$) (Figure 13).

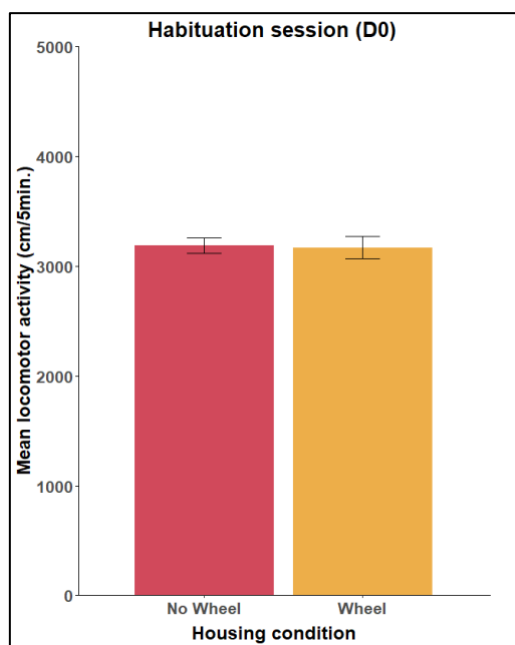


Figure 13. Activité locomotrice lors de la phase d'habituation (D0) en fonction de la condition d'hébergement (Sans roue vs. Roue).

3.3. Réactivité locomotrice aiguë (D1)

L'ANOVA factorielle démontre un effet principal de la condition d'hébergement [$F(1, 90) = 18.85$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.17$] et un effet principal du traitement [$F(1, 90) = 6.46$, $p = 0.013$, $\eta^2 = 0.07$], ainsi qu'une interaction hébergement x traitement [$F(1, 90) = 10.38$, $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.10$] sur la réactivité locomotrice aiguë à l'éthanol (Figure 14).

Le test post-hoc montre une différence significative entre les deux traitements ($p < .001$, $d = 1.46$) pour la condition roue d'activité. Le groupe éthanol montrant une plus grande activité locomotrice que le groupe salin. Notons également une différence significative entre les deux conditions d'hébergement pour le traitement éthanol ($p < .001$, $d = 1.17$) : le groupe roue d'activité traité à l'éthanol exhibe une activité locomotrice significativement plus importante que son homologue sans roue d'activité.

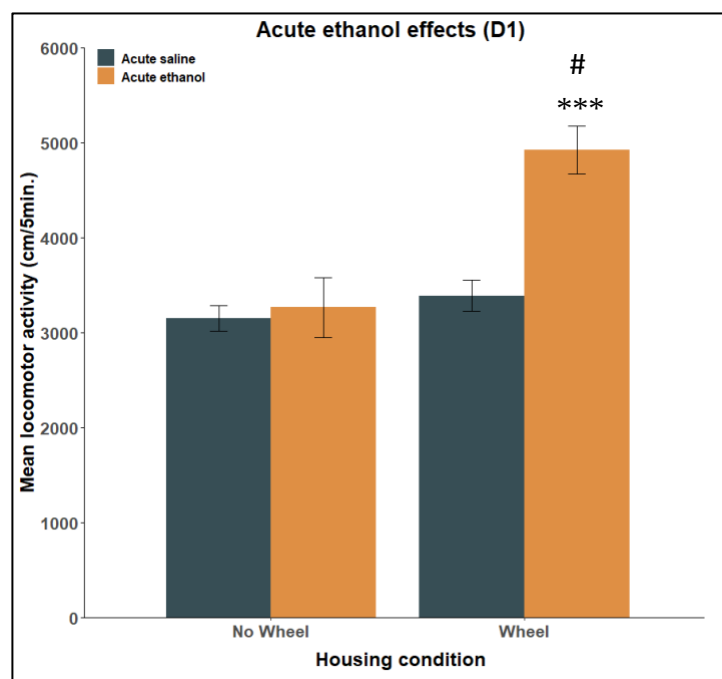


Figure 14. Activité locomotrice lors de phase de réactivité aiguë (D1) en fonction de la condition d'hébergement (Sans roue vs. Roue) et du traitement (EtOH vs. Salin).

*** EtOH > Salin avec $p < 0.001$

Roue éthanol > Sans roue éthanol avec $p < .001$

3.4. Acquisition de la sensibilisation psychomotrice (D1-D8)

L'ANOVA mixte démontre un effet principal de la condition d'hébergement [$F(1, 90) = 6.04$, $p = 0.016$, $\eta^2 = 0.06$], un effet principal du traitement [$F(1, 90) = 54.48$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.38$] et un effet principal de la session de sensibilisation [$F(7, 360) = 7.60$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.08$] sur l'activité locomotrice. L'analyse mixte montre également deux interactions : une interaction session x traitement [$F(7, 360) = 2.67$, $p = .001$, $\eta^2 = 0.15$] et une interaction session x hébergement [$F(7, 630) = 2.67$, $p = 0.01$, $\eta^2 = 0.03$] (Figure 15).

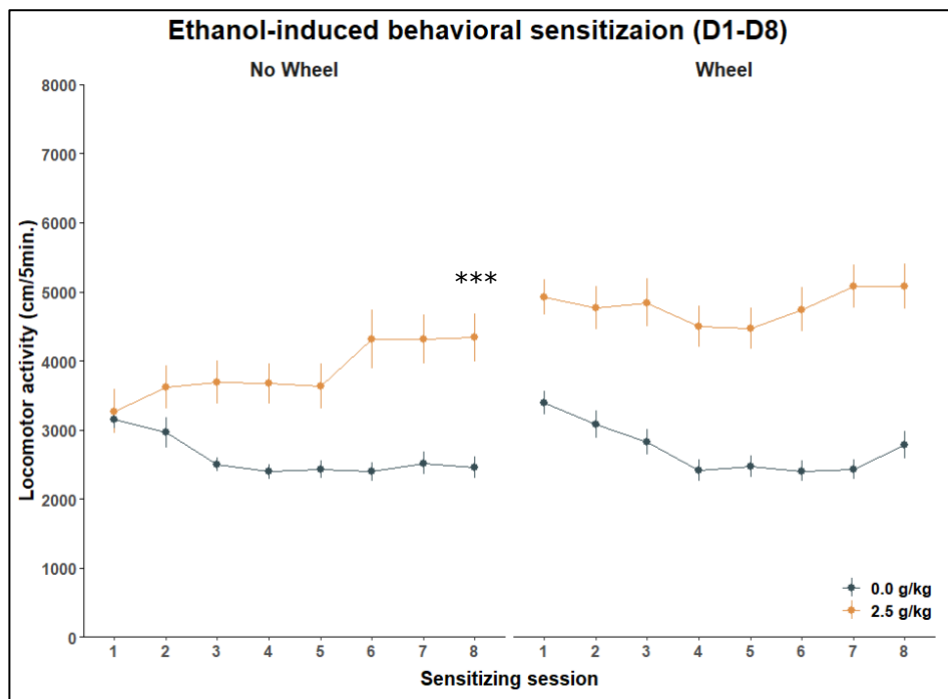


Figure 15. Acquisition de la sensibilisation en fonction des conditions d'hébergement (Roue vs. Sans roue) et du traitement (EtOH vs. Salin)

*** D8 > D1 avec $p < .0001$

Les contrastes planifiés révèlent une différence significative entre la première et la dernière session d'acquisition uniquement pour le groupe sans roue d'activité [$F(1, 90) = 13.22$, $p < .001$; $d = 0.66$].

3.5. Expression de la sensibilisation psychomotrice (D9)

L'ANOVA factorielle démontre un effet principal du traitement [$F(1, 90) = 46.56$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.34$] sur l'activité locomotrice (Figure 16).

Le test post-hoc montre une différence significative entre les deux traitements, les souris éthanol montrant une activité locomotrice plus élevée que les souris salines ($p < .001$, $d = 1.07$).

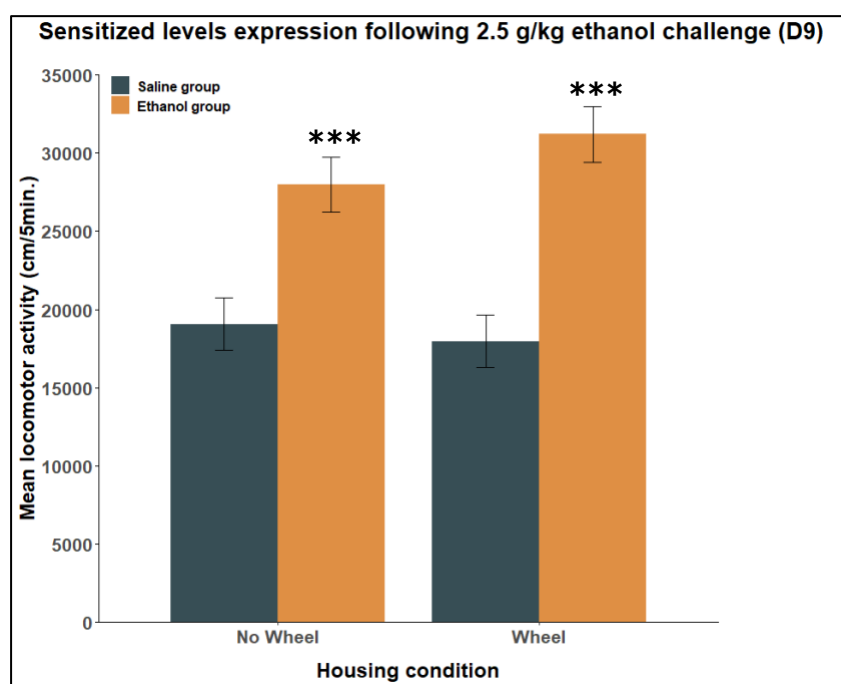


Figure 16. Expression de la sensibilisation en fonction des conditions d'hébergement (Roue vs. Non roue) et du traitement (EtOH vs. Salin).

*** EtOH > Salin avec $p < .001$

Expérience 2 : Impact de l'enrichissement social sur la sensibilisation

1. Objectif et hypothèse

La question sous-tendant cette expérience était de savoir s'il est possible de diminuer, ralentir ou empêcher le développement d'une sensibilisation à l'éthanol grâce à un environnement social enrichi préventif.

L'objectif principal était de s'intéresser à l'impact de l'enrichissement social sur le développement et l'expression de la sensibilisation comportementale suivant l'administration répétée d'une dose modérée d'éthanol chez la souris Swiss.

Lors de cette expérience, l'hypothèse émise était la suivante : les souris hébergées dans des conditions socialement enrichies (groupe de 4 ou de 8) devraient présenter une sensibilisation psychomotrice moins intense par rapport aux souris hébergées en cages de groupes réduits (groupe de 2 ou isolées). Selon cette hypothèse et des études préliminaires réalisées dans le laboratoire, nous nous attendions à observer une activité locomotrice plus élevée, reflétant la sensibilisation psychomotrice, chez les souris hébergées individuellement et une activité locomotrice plus faible chez les souris hébergées par groupe de 8.

2. Méthodologie

2.1. Sujets

Cette expérience fut réalisée sur 128 souris Swiss femelles obtenues par un élevage interne (Bâtiment B32, Université de Liège). À l'âge de 28 jours (correspondant à la fin de la puberté et au début de l'adolescence), les souris ont été hébergées selon leur condition, c'est-à-dire en groupe de 8, en groupe de 4, en groupe de 2 ou alors seule dans des cages de polycarbonate transparentes pendant les 6 semaines de pré-testing.

La taille des cages variait selon les conditions de logement au vu de la variation du nombre de souris. Les cages de 8 étaient les plus grandes (38.2 x 22 x 15 cm ; Techniplast, Milan, Italie), les cages de 4 étaient plus petites (32,5 x 17 x 14 cm ; Techniplast) et les cages de 2 et les individuelles possédaient la même superficie (31.5 x 15.5 x 13 cm ; Techniplast). Les conditions appliquées lors de la période de pré-testing sont restées les mêmes durant la période de testing. Les cages étaient remplies de sciure de pin et étaient placées sur des étagères permettant les interactions visuelles, olfactives et acoustiques entre les congénères. Les cages ont été nettoyées et changées avec de la nouvelle sciure tous les 10 jours pendant la période de pré-testing. Ces dernières n'ont plus été changées afin d'éviter l'induction d'anxiété durant la période de testing. Les souris disposaient d'eau et de nourriture *ad libitum* durant l'entièreté du protocole. L'animalerie était maintenue à une température ambiante de 19 - 24 °C, une humidité comprise entre 40 et 50 % mais également à un cycle lumière-obscurité de 12h/12h (lumière allumée à 7h et éteinte à 19h). Conformément aux normes des soins et de l'utilisation des animaux de laboratoire de la Communauté Européenne (Directive n°86/609/CEE du 24 novembre 1986), les manipulations de soin et les manipulations expérimentales ont été réalisées entre 7h00 et 14h afin de respecter le rythme biologique de l'espèce. Le protocole a été préalablement examiné et approuvé par le Comité d'Éthique de l'utilisation des animaux d'expérience de l'Université de Liège. En prenant en compte la règle des 3R, et en particulier le raffinement, une attention particulière a été portée à la minimisation du nombre d'animaux utilisés. À la fin du protocole, toutes les souris ont été euthanasiées par dislocation cervicale selon la réglementation éthique pour la souris de laboratoire.

2.2. Enrichissement des conditions d'hébergement

Les conditions d'hébergement étaient au nombre de quatre et déterminées par la présence de congénères dans la cage (1, 2, 4 ou 8 par cage). À l'âge de 28 jours, la randomisation aléatoire a permis d'attribuer 32 souris pour les quatre groupes de logement : souris isolées (SH), souris par 2 (H2), souris par 4 (H4) et souris par 8 (H8). Ces conditions d'hébergement sont restées les mêmes durant toute la durée du

protocole expérimental et les soins apportés (nettoyage, nourrissage) étaient identiques pour tous les groupes.

2.3. Test comportemental

Le dispositif et le déroulement expérimental étaient identiques à l'expérience précédente.

La durée totale de l'expérience était de 52 jours incluant une période de pré-testing (42 jours) et une période de testing (10 jours), la période de pré-testing commençant le premier jour de la mise en groupe pour une durée de 6 semaines. La période de testing comprenait une phase d'habituation à l'environnement (D0), des sessions d'acquisition de la sensibilisation (D1-D8) et un test d'expression de la sensibilisation (D9) (Figure 17).

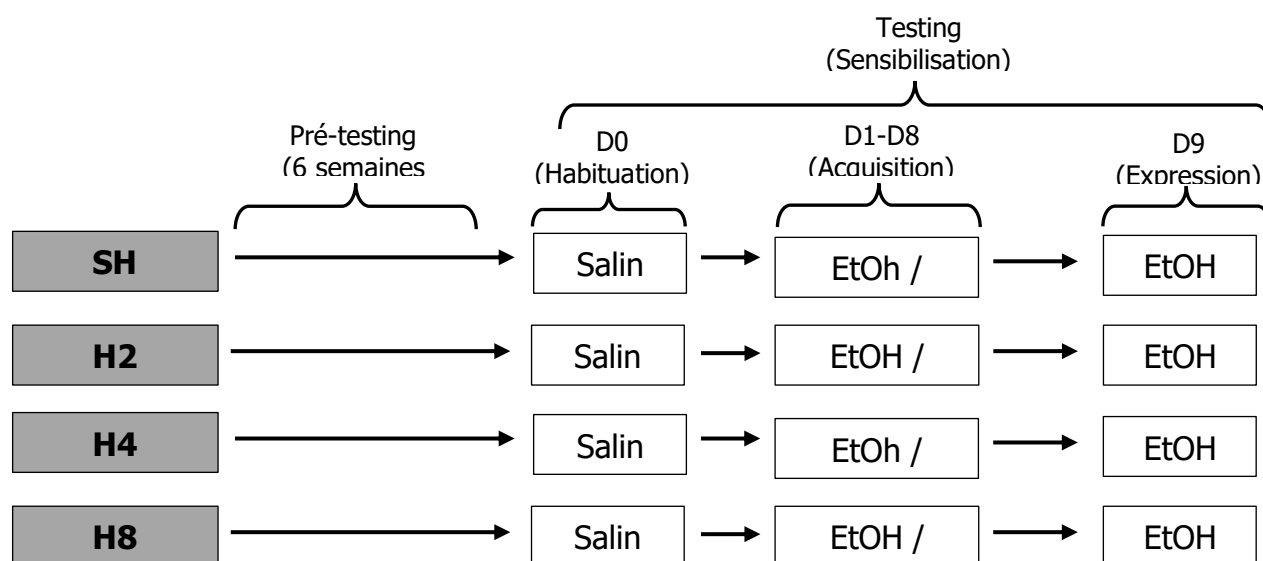


Figure 17. Adapté de van Ingelgom (2018). Ligne du temps de la procédure expérimentale

Les sujets ont été répartis en 8 groupes de 16 sujets chacun ($n = 16$) donnant le plan expérimental schématisé ci-dessous (Figure 18).

		Traitement	
		EtOH	Salin
Condition d' hébergement	Isolé (SH)	G1 (n = 16)	G2 (n = 16)
	Par 2 (H2)	G3 (n = 16)	G4 (n = 16)
	Par 4 (H4)	G5 (n = 16)	G6 (n = 16)
	Par 8 (H8)	G7 (n = 16)	G8 (n = 16)

Figure 18. Schéma du plan expérimental.

Remarque : Afin d'éviter un effet de groupe de passage, les groupes ont été répartis en 4 blocs expérimentaux comprenant chacun une cage de 8, deux cages de 4, quatre cages de deux et 8 cages de souris isolées.

De plus, toutes les souris logées dans une même cage recevaient le même traitement permettant une sensibilisation plus fiable (Araujo et al., 2005, 2006).

2.4. Outil statistique

L'hypothèse d'un effet des conditions d'hébergement sur l'activité locomotrice basale lors de la phase d'habituation à l'environnement (D0) a été testée par une ANOVA à un facteur (type d'hébergement).

L'hypothèse d'un effet des conditions d'hébergement et du traitement sur l'activité locomotrice (réactivité locomotrice aigue) lors de la première session d'acquisition (D1) a été testée par une ANOVA factorielle 4 (type d'hébergement) x 2 (traitement).

L'effet de l'acquisition de la sensibilisation au fil des sessions en fonction des conditions d'hébergement et du traitement a été testé par une ANOVA mixte 4 (type d'hébergement) x 2 (traitement) x 8 (sessions).

L'effet de l'expression de la sensibilisation a été testé par une ANOVA factorielle 2 (type d'hébergement) x 2 (traitement).

Pour chaque groupe expérimental (EtOH), un contraste planifié a été réalisé entre le premier (D1) et le dernier jour (D8) de l'acquisition de la sensibilisation. Nous nous attendons à observer une plus grande réactivité locomotrice lors du dernier jour en comparaison avec le premier, cette différence devrait être moins importante pour les groupes sociaux (8 et 4 par cage).

Afin d'identifier de potentielles différences entre les groupes lors des différentes phases (habituation, réactivité aigue et expression), nous avons réalisé des tests post-hoc (Newman-Keuls).

La normalité des données et l'homogénéité des variances étaient respectées. En cas de violation de la sphéricité, la correction de Greenhouse-Geisser (GG) a été indiquée automatiquement avec sa p valeur ajustée. La significativité statistique a été fixée à $p < .05$. Les tailles d'effet de chaque résultat significatif sont indiquées.

3. Résultats

3.1. Habituation à l'environnement (D0)

L'ANOVA révèle un effet de la condition d'hébergement [$F(3, 118) = 8.07, p < .001, \eta^2 = 0.17$] sur l'activité locomotrice basale (Figure 19).

Le test post-hoc montre une différence significative entre les cages de 8 et les autres cages (Cages 8 < autres cages avec $p < .001$) concernant l'activité locomotrice basale, celle-ci s'est révélée plus faible par rapport aux autres groupes (vs. SH: $p < .001, d = 0.95$; vs. G2: $p < .001, d = 0.96$ et vs. G4: $p < .001, d = 0.87$).

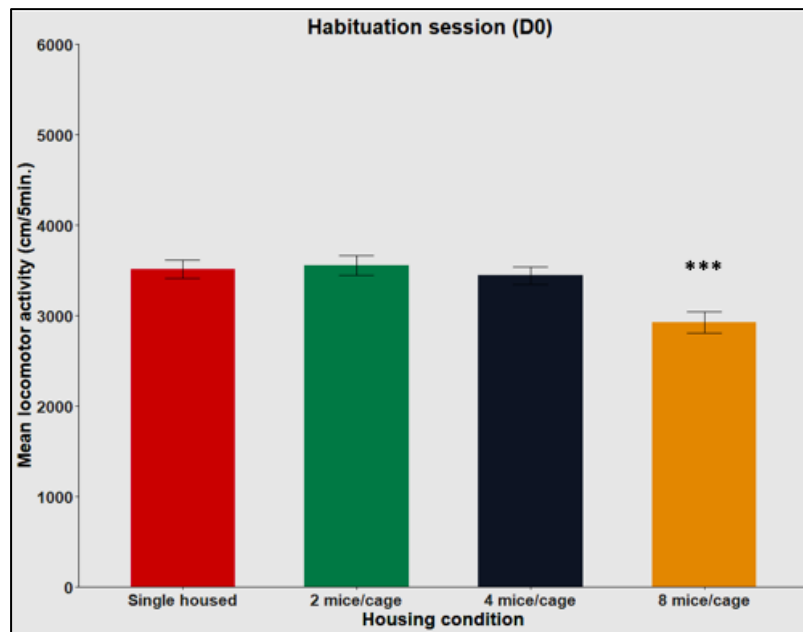


Figure 19. Activité locomotrice lors de la phase d'habituation (D0) en fonction des conditions d'hébergement.

*** Cage 8 < autres cages avec $p < .001$

3.2. Réactivité locomotrice aigüe (D1)

L'ANOVA factorielle démontre un effet de la condition d'hébergement [$F(3, 113) = 7.60, p < .001, \eta^2 = 0.17$] et une interaction hébergement x traitement [$F(1, 113) = 3.19, p = 0.026, \eta^2 = 0.08$] (Figure 20).

Le test post-hoc montre une différence significative entre les cages de 8 et les autres cages. Les cages par groupe de 8 présentent une activité locomotrice réduite par rapport aux souris par groupes de 4 ($p = .037, d = 0.90$), par groupes de 2 ($p < .001, d = 1.73$) et isolées ($p < .001, d = 1.63$).

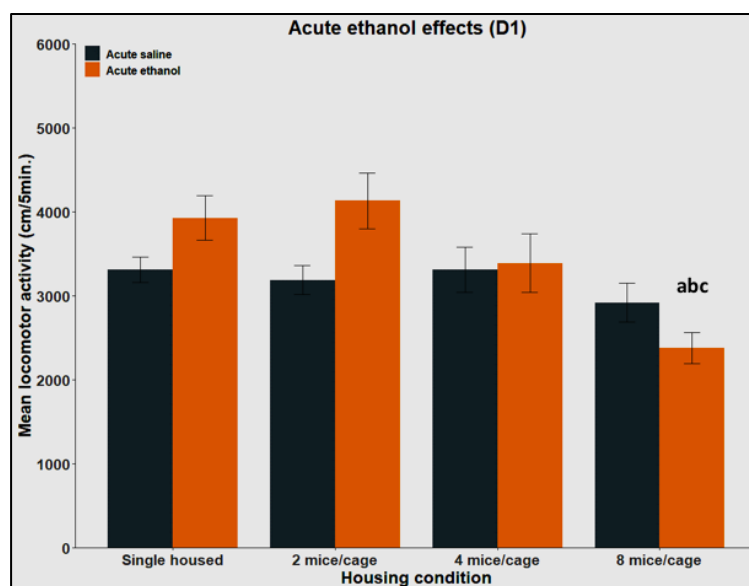


Figure 20. Activité locomotrice lors de la phase de réactivité aiguë (D1) en fonction de la condition d'hébergement (isolé, 2, 4 ou 8) et du traitement (EtOH vs. Salin)

- a. H8 éthanol < SH éthanol ($p < .001$)
- b. H8 éthanol < H2 éthanol ($p < .001$)
- c. H8 éthanol < H4 éthanol ($p = .037$)

3.3. Acquisition de la sensibilisation psychomotrice (D1-D8)

L'ANOVA mixte démontre un effet de la condition d'hébergement [$F(3, 112) = 8.090$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.18$], un effet du traitement [$F(1, 112) = 89.513$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.44$], un effet de la session de sensibilisation [$F(7, 784) = 3.75$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.03$], mais aussi une interaction session x traitement [$F(7, 784) = 34.75$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.24$] sur l'activité locomotrice (Figure 21).

Les contrastes planifiés révèlent des différences significatives entre la première et la dernière séance de sensibilisation pour chaque groupe [SH: $F(1, 112) = 23.40$, $p < .001$, $d = 1.56$; H2: $F(1, 112) = 10.50$, $p < .01$, $d = 0.67$; H4: $F(1, 112) = 21.52$, $p < .001$, $d = 0.99$ et H8: $F(1, 112) = 33.07$, $p < .001$, $d = 1.44$].

Les contrastes planifiés portant sur la dernière session de sensibilisation (D8) révèlent un niveau d'activité locomotrice inférieur pour les souris H8 éthanol par rapport au souris H2 éthanol [$F(1, 112) = 16.12, p < .001, d = 0.83$] mais aussi par rapport au souris SH éthanol [$F(1, 112) = 10.005, p < .01, d = 1.40$].

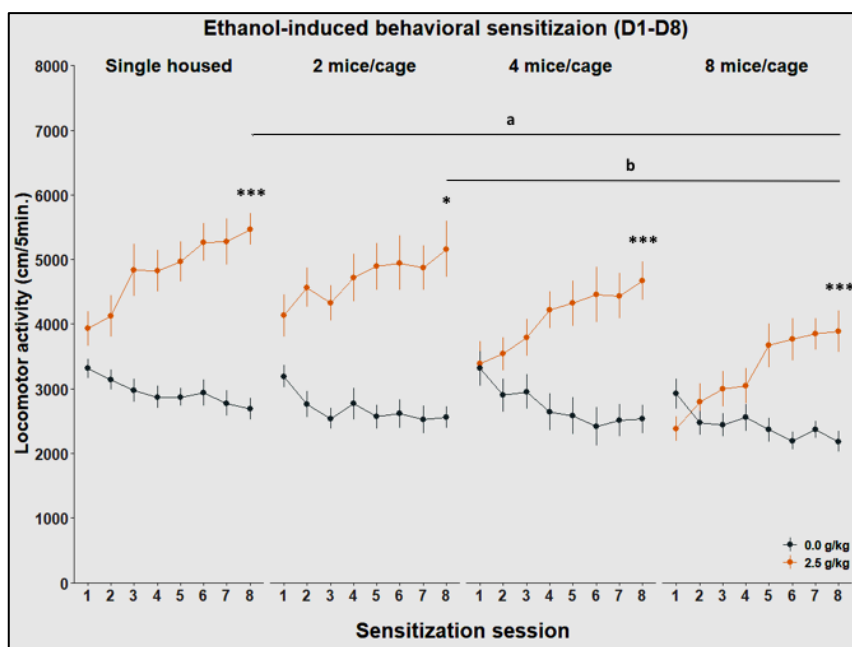


Figure 21. Acquisition de la sensibilisation en fonction des conditions d'hébergement (SH, H2, H4, H8) et du traitement (EtOH vs. Salin).

*** D8 > D1 avec $p < .001$

a. H8 éthanol < SH éthanol ($p < .01$)

b. H8 éthanol < H2 éthanol ($p < .001$)

3.4. Expression de la sensibilisation psychomotrice (D9)

L'ANOVA factorielle démontre un effet de la condition d'hébergement [$F(3, 112) = 7.06, p < .001, \eta^2 = 0.16$] et un effet du traitement [$F(1, 112) = 60.80, p < .001, \eta^2 = 0.35$] sur l'activité locomotrice (Figure 22).

Les tests post-hoc montrent une différence significative entre les deux traitements et ce, pour chaque condition d'hébergement [SH: $p < .05, d = 0.83$; H2: $p < .01, d = 1.40$; H4: $p < .001, d = 1.39$ et H8: $p < .001, d = 1.84$]. Les souris recevant le traitement éthanol exhibent une activité locomotrice plus importante que celles ayant

reçu du salin lors de la phase d'acquisition et ce, pour tous les groupes d'hébergement confondu.

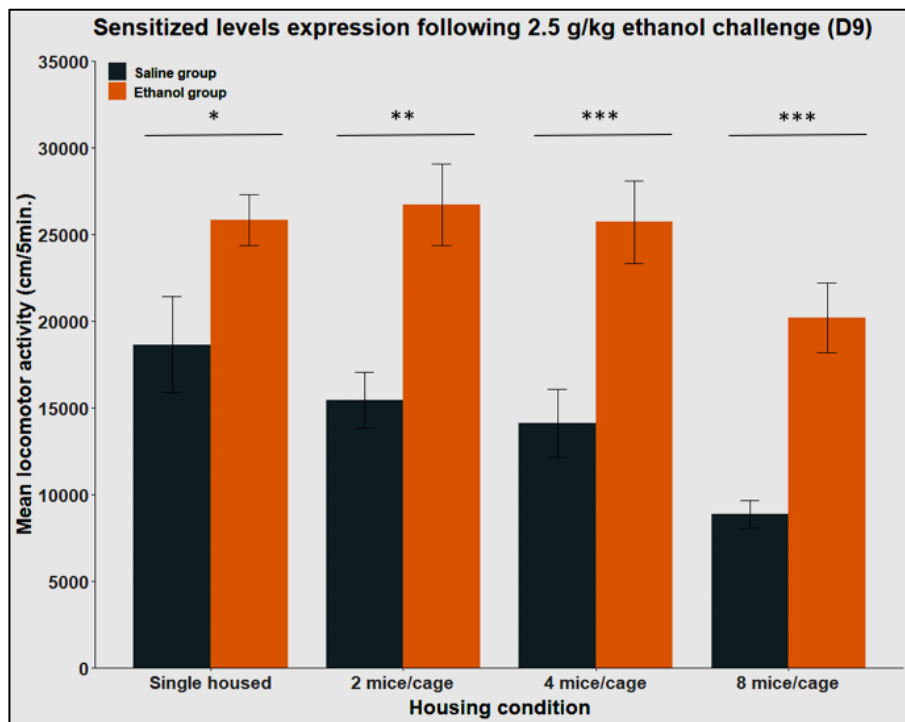


Figure 22. Expression de la sensibilisation en fonction des conditions d'hébergement (SH, H2, H4, H8) et du traitement (EtOH vs. Salin).

Expérience 3 : Impact de l'enrichissement social sur la tolérance

1. Objectif et hypothèse

La question sous-tendant cette expérience était de savoir s'il est possible de diminuer, ralentir ou empêcher le développement d'une tolérance comportementale à l'éthanol grâce à un environnement social enrichi préventif.

L'objectif principal était de s'intéresser à l'impact de l'enrichissement social sur le développement de la tolérance aux effets hypothermiques suivant l'administration chronique d'une dose de 3,5 g/kg d'éthanol chez la souris Swiss.

Lors de cette expérience, l'hypothèse émise était la suivante : les souris hébergées dans des conditions socialement enrichies (groupe de 4 ou de 8) devraient présenter une tolérance hypothermique moins intense par rapport aux souris hébergées en cages de groupes réduits (groupe de 2 ou isolée). Selon cette hypothèse, nous nous attendions à observer une chute de température corporelle moins importante, reflétant la tolérance, chez les souris hébergées seule, et une chute de température corporelle plus importante chez les souris hébergées par groupe de 8.

2. Méthodologie

2.1. Sujets

Cette expérience fut réalisée sur la même souche de souris que les expériences précédentes, c'est-à-dire sur des souris Swiss femelles obtenues par un élevage interne (Bâtiment B32, Université de Liège). L'effectif total de cette expérience étaient de 96 souris qui, à l'âge de 28 jours, ont été affectées aléatoirement dans l'une des conditions, c'est-à-dire en groupe de 8, de 4, de 2 ou isolée, et ce pendant 6 semaines de pré-testing.

2.2. Enrichissement des conditions d'hébergement

Les conditions d'hébergement étaient au nombre de quatre et déterminées par le nombre de souris par cage (1, 2, 4 ou 8 par cage). À l'âge de 28 jours, la randomisation aléatoire a permis d'attribuer 24 souris pour les quatre groupes de logement : souris isolées (SH), souris par 2 (H2), souris par 4 (H4) et souris par 8 (H8). Ces conditions d'hébergement sont restées les mêmes durant toute la durée du protocole expérimental et les soins apportés (nettoyage, nourrissage) étaient identiques pour tous les groupes.

2.3. Substance

Toutes les souris recevaient de l'éthanol 20 % (ETOH) obtenu par dilution d'éthanol absolu à 99,98 % (VWR International, France) dans une solution saline isotonique stérile à 0,9 %. La dose reçue était de 3,5 g/kg (dose élevée) injectée par voie intrapéritonéale (i.p.), provoquant une sédation et une perte de température corporelle puissante (Browman et al., 2000; Werner et al., 2009).

2.4. Dispositif de test

La variable dépendante était ici la température rectale prise juste avant l'injection (T0) correspondant à la température contrôle, 30 minutes après (T30) correspondant au moment d'intérêt marquant la chute de température et 60 minutes après (T60) permettant de visualiser le recouvrement de la température vers son niveau sain (thermorégulation), le tout a été mesuré via un thermomètre numérique BIOSEB™ (Vitrolles, France) avec sonde rectale adaptée aux souris (Figure 23). Le relevé de température se faisait en introduisant la sonde dans le rectum (maximum 2 cm) pendant une durée approximative de 15 secondes.



Figure 23. Thermomètre (BIOSEB)

La durée totale de l'expérience a été de 52 jours incluant une période de pré-testing (42 jours) et une période de testing (10 jours) avec le commencement de la période de testing coïncidant avec le dernier jour de la période de pré-testing (Figure 24).

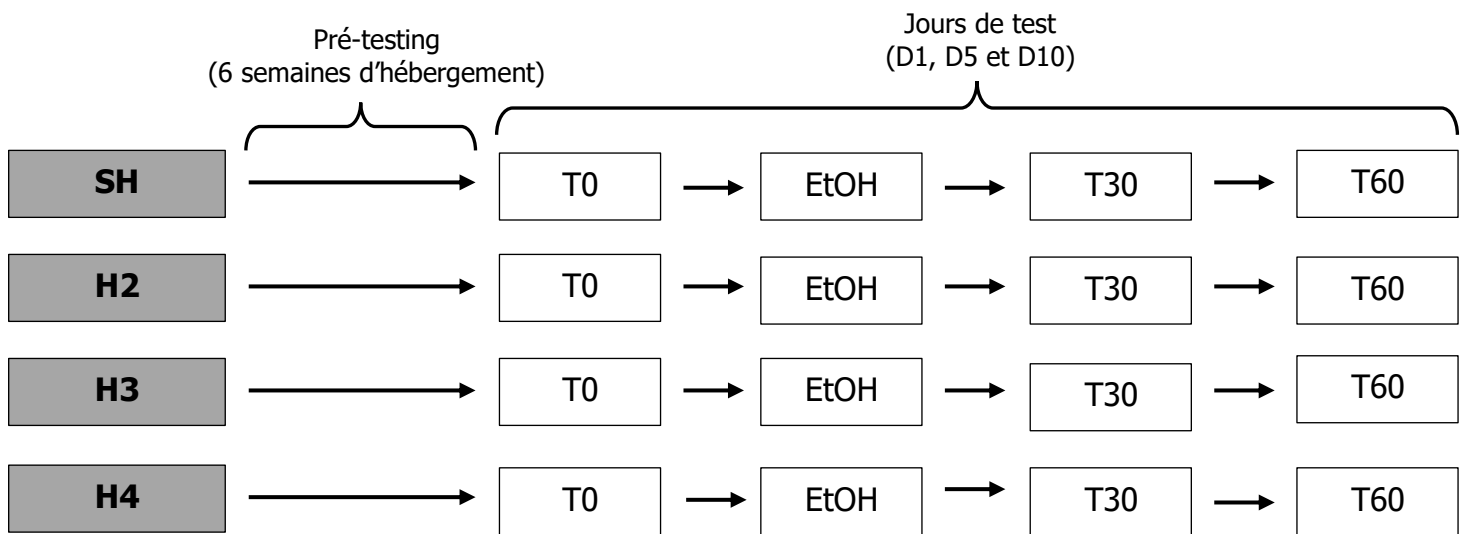


Figure 24. Ligne du temps de la procédure expérimentale lors des jours de test. T0 = température contrôle, T30 = température expérimentale, T60 = thermorégulation

Remarque : aucun test statistique n'a été réalisée sur la valeur de la température corporelle lors du T60.

Les sujets ont été répartis en 4 groupes de 24 sujets chacun ($n = 24$) donnant le plan expérimental schématisé ci-dessous (Figure 25).

		Traitement
		EtOH
Condition d' hébergement	Isolé (SH)	G1 (n = 24)
	Par 2 (H2)	G3 (n = 24)
	Par 4 (H4)	G5 (n = 24)
	Par 8 (H8)	G7 (n = 24)

Figure 25. Schéma du plan expérimental.

Remarque : dans cette expérience, l'utilisation d'un groupe contrôle salin n'a pas été nécessaire. En effet, chaque souris, par sa température basale (T0), constitue son propre contrôle.

Le premier jour de la période de testing (D1) coïncide avec le dernier jour de la période de pré-testing (J42). Durant ce jour, les souris ont été amenées dans la pièce expérimentale, pesées, leur température rectale relevée, injectées, la température a été reprise à 30 minutes et à 60 minutes après l'injection. Entre les prises de température, les souris regagnaient leur cage respective.

Étant donné le caractère invasif du processus de prise de température rectale, cette procédure a été réalisée lors du 1^{er}, 5^{ème} et 10^{ème} jours de la période de testing. Lors des autres jours, les souris étaient uniquement injectées et regagnaient leur cage respective consécutivement à la manipulation.

2.5. Outil statistique

L'hypothèse d'un effet préventif de la condition d'hébergement sur l'acquisition de la tolérance au fil des sessions (D1, D5 et D10) a été testée via une ANOVA imbriquée en modèle mixte suivant le plan suivant : le moment de prise de température était imbriqué dans la variable session de tolérance ; 4 (type d'hébergement) x 2 (traitement) x 3 (session x 3 (moment)).

En complément, le calcul des delta de température rectale entre T0 et T30 a également fait l'objet d'une analyse inférentielle via une ANOVA mixte, 4 (type d'hébergement) x 2 (traitement) x 3 (session).

Pour chaque groupe de logement, un contraste planifié a été réalisé entre le premier (D1) et le dernier jour (D10) afin de mettre en évidence une tolérance acquise significative. Nous nous attendions également à observer une plus grande résistance à la perte de température corporelle pour le groupe SH, traduisant une tolérance plus forte, tandis que le groupe H8 devrait exhiber une plus forte chute de température corporelle, traduisant une tolérance moins intense (contraste planifié entre les D10 de tous les groupes).

La normalité des données, la sphéricité et l'homogénéité des variances étaient respectées. La significativité statistique a été fixée à $p < .05$. Les tailles d'effet de chaque résultat significatif sont indiquées.

3. Résultats

L'ANOVA imbriquée mixte révèle un effet de la condition d'hébergement [$F(3, 92) = 11, p < .001, \eta^2 = 0.27$], un effet de la session [$F(2, 184) = 216.7, p < .001, \eta^2 = 0.70$] et un effet du moment [$F(1, 92) = 3039.3, p < .001, \eta^2 = 0.97$]. Elle montre également des interactions, notamment une interaction session x hébergement [$F(6, 184) = 2.2, p = .046, \eta^2 = 0.06$], une interaction moment x hébergement [$F(3, 92) = 6.9, p < .001, \eta^2 = 0.19$] et une interaction session x moment [$F(2, 184) = 154.2, p < .001, \eta^2 = 0.62$] sur la température rectale (Figure 26).

Les contrastes planifiés révèlent des différences significatives entre la première et la dernière séance de tolérance pour chaque groupe [SH: $F(1, 92) = 119.38$, $p < .0001$, $d = 3.38$; H2: $F(1, 92) = 108$, $p < .0001$, $d = 3.38$; H4: $F(1, 92) = 102.96$, $p < .0001$, $d = 3.02$ et H8: $F(1, 92) = 86.70$, $p < .0001$, $d = 2.09$].

Les contrastes planifiés entre les conditions d'hébergement pour le dixième jour (D10) révèlent que les souris hébergées par groupe de 8 (H8) montrent une tolérance hypothermique plus faible que les souris hébergées dans les autres conditions [SH: $F(1, 92) = 30.72$, $p < .001$, $d = 1.60$; H2: $F(1, 92) = 16.64$, $p < .001$, $d = 1.02$ et H4: $F(1, 92) = 7.61$, $p < .01$; $d = 0.80$].

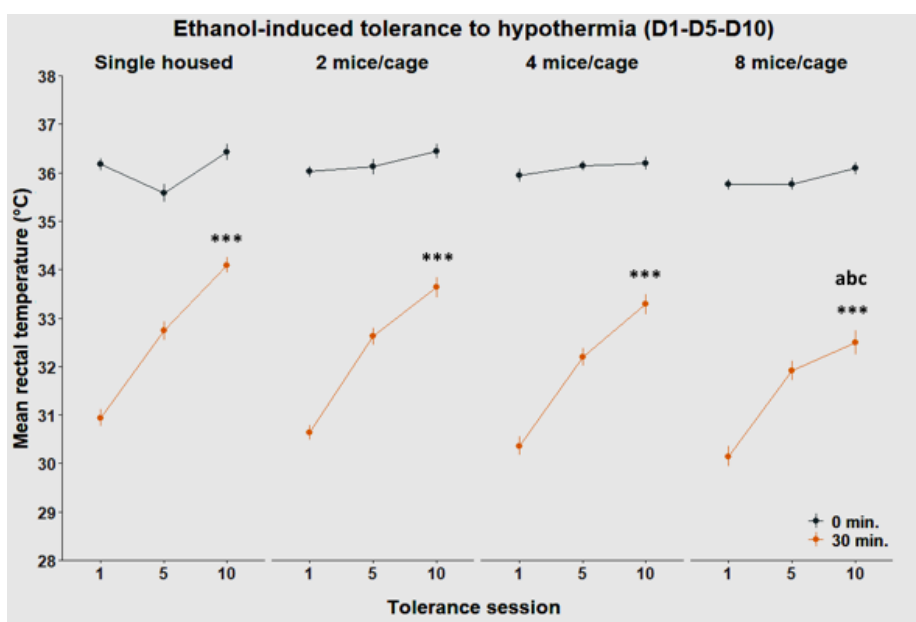


Figure 26. Acquisition de la tolérance en fonction des conditions d'hébergement (SH, H2, H4, H8).

*** $p < .0001$, D1 significativement plus bas que D10

a: $p < .0001$, b: $p < .001$ et c: $p < .01$, significativement plus bas que le groupe SH, le groupe H2 et le groupe H4

Remarque : le graphique présentant les valeurs à T60 se trouve à titre indicatif dans l'annexe (Annexe 2).

L'ANOVA mixte démontre un effet principal de la condition d'hébergement [$F(3, 92) = 6.92$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.19$] et un effet de la session [$F(2, 184) = 154.20$, $p = .25$, $\eta^2 = 0.62$] sur la perte de température rectale (Figure 27).

Les contrastes planifiés révèlent des différences significatives entre la première et la dernière séance de tolérance pour chacun des groupes [SH: $F(1, 92) = 43.12$, $p < .0001$, $d = 1.69$; H2: $F(1, 92) = 76.36$, $p < .0001$, $d = 2.40$; H4: $F(1, 92) = 70.09$, $p < .0001$, $d = 2.23$ et H8: $F(1, 92) = 88.93$, $p < .0001$, $d = 3.27$].

Les contrastes planifiés portant sur le dernier jour (D10) révèlent une perte de température supérieure pour les souris H8 par rapport aux autres groupes [SH : $F(1, 92) = 14.49$, $p < .001$, $d = 1.12$; H2: $F(1, 92) = 5.61$, $p = .019$, $d = 0.59$ et H4: $F(1, 92) = 5.82$, $p = .039$, $d = 0.61$].

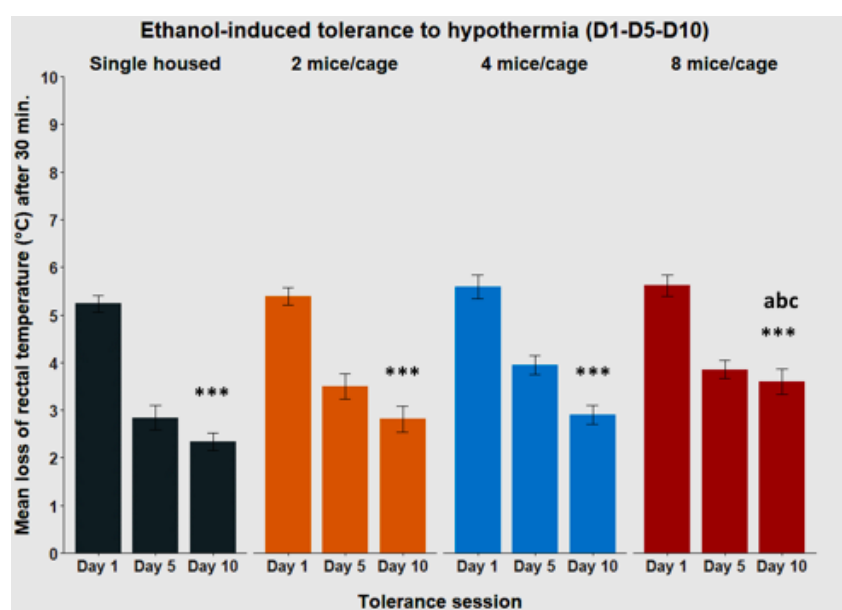


Figure 27. Perte de température après 30 minutes en fonction des conditions d'hébergement (SH, H2, H4, H8).

*** $p < .0001$, perte de température significativement plus importante lors du D1 par rapport au D10 pour chacun des groupes

a: $p < .001$, b: $p = .019$ et c: $p = .039$, significativement plus haute que le groupe SH, le groupe H2 et le groupe H4

Discussion

Ce mémoire s'est intéressé au processus de sensibilisation, se trouvant au cœur du syndrome d'addiction. Pour rappel, Robinson & Berridge (1993) déclarent que la toxicomanie peut notamment s'expliquer par le biais du phénomène de « sensibilisation motivationnelle » induisant une augmentation de la saillance des stimuli et provoquant le « *craving* ». Nous avons vu que ce phénomène peut être modélisé chez l'animal de laboratoire, dans la présente étude chez la souris Swiss, par le biais de la sensibilisation de l'effet stimulant de l'éthanol sur l'activité psychomotrice. Nous avons également été un pas plus loin en investiguant également le phénomène de tolérance chronique via la diminution des effets hypothermiques induits par l'éthanol lors d'administrations répétées. L'objectif de ce mémoire était d'approfondir les connaissances actuelles assez limitées de l'influence de l'enrichissement environnemental physique et social durant la période sensible de l'adolescence sur la sensibilisation psychomotrice et la tolérance aux effets hypothermiques s'exprimant au début de l'âge adulte.

L'adolescence est une période de la vie correspondant à un moment charnière dans le développement de l'individu, le rendant sensible à l'environnement qui l'entoure. En effet, les adolescents sont particulièrement touchés par différents facteurs de stress, notamment le stress d'origine social (harcèlement, isolement social, etc.) (Camarini et al., 2018), mais aussi des facteurs physiques tels que le manque de stimulations suite à l'appauvrissement de son environnement de vie. Il semblerait que le stress chronique sensibilise les mêmes réseaux cérébraux que ceux impliqués dans l'addiction (Robinson & Berridge, 1993) créant un terrain propice à l'installation de comportements toxicomanogènes dans la vie future de l'individu (Koob et al., 2014; Lopez et al., 2011; Lopez & Laber, 2015). Toutefois, il serait possible de contrer le développement de comportements d'addiction grâce à un environnement enrichi socialement et/ou physiquement correspondant aux besoins naturels intrinsèques de l'espèce étudiée (Camarini et al., 2018; Rodríguez-Ortega et al., 2018).

Nous avons émis les hypothèses suivantes : premièrement, l'enrichissement environnemental physique (exercice physique) ou social (hébergement par groupes sociaux) durant l'adolescence agirait comme un effet protecteur en atténuant les effets de la réactivité aiguë de l'éthanol et diminuerait l'acquisition et l'expression de la sensibilisation psychomotrice, se reflétant par une augmentation de l'activité locomotrice chez les souris non-enrichies. Deuxièmement, l'effet protecteur de l'enrichissement social s'étendrait également aux processus de tolérance chronique, s'exprimant ici par une diminution de la perte de température corporelle chez les souris non-enrichies (tolérances aux effets hypothermiques).

1. Influence de l'enrichissement environnemental sur le phénomène de sensibilisation

Dans ce mémoire, l'enrichissement environnemental consistait soit en un enrichissement physique soit en un enrichissement social proposé durant la période de l'adolescence. Pour rappel, l'enrichissement physique consistait en la présence d'une roue d'activité au sein du milieu d'hébergement, proposant ainsi un exercice physique libre alors que l'enrichissement social concernait la mise en différents groupes sociaux de nos souris d'expériences. Quel que soit le type d'enrichissement administré, il était mis en place au début de l'adolescence juste après la période pubère.

1.1. Influence de l'enrichissement physique

1.1.1. Impact de l'enrichissement environnemental sur l'activité locomotrice basale et la réactivité locomotrice aiguë

Lors du test d'habituation, les résultats ne montrent aucun effet significatif de la condition d'hébergement sur l'activité psychomotrice basale (Figure 13). L'activité locomotrice lors de ce premier passage dans l'open-field est motivée par le comportement exploratoire, lui-même sous-tendu par l'attrait pour la nouveauté présent naturellement chez les rongeurs de laboratoire. Au vu des résultats, les six semaines d'enrichissement ne semblent pas avoir influencé cet attrait pour la

nouveauté. En effet, nous observons une absence de différence dans l'activité locomotrice basale entre les deux conditions (Roue vs. Sans roue). Nos résultats s'accordent avec certaines études mentionnant l'absence d'un effet de l'enrichissement physique sur l'activité locomotrice lors d'un test exploratoire (Geuzaine & Tirelli, 2014; Rueda et al., 2012). Cependant, il n'existe pas de consensus clairement établi dans la littérature scientifique. En effet, certaines études rapportent plutôt l'inverse : c'est-à-dire une augmentation ou une diminution de la locomotion (Bayne, 2018; de Carvalho et al., 2010; Rabadán et al., 2020). L'explication de cette différence pourrait résider dans l'utilisation de souches de souris différentes ne réagissant pas toutes uniformément à un même enrichissement et pouvant ainsi conduire à des niveaux d'anxiété différents.

Les résultats obtenus lors de la première administration d'éthanol (Figure 14) révèlent un effet principal de la condition d'hébergement. Ce constat est appuyé par une taille d'effet modéré ($\eta^2 = 0.17$). Les souris hébergées avec roue réagissent davantage aux effets stimulants aigus de l'éthanol. Cet effet se marque par une différence significative de l'activité locomotrice entre les deux groupes expérimentaux éthanol (Roue > Sans roue). Ces résultats vont à l'encontre de notre hypothèse de départ selon laquelle nous nous attendions à observer une plus grande activité locomotrice chez les souris sans roue. Par contre, ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Rueda et al. (2012) qui avaient également constaté une augmentation de l'activité locomotrice chez les souris « enrichies » suite à l'administration aiguë d'éthanol. C'est également ce que démontrent certaines études sur l'amphétamine (Bardo et al., 1995; Bowling et al., 1993).

De plus, nos analyses montrent également un effet principal du traitement se manifestant par une activité locomotrice plus importante chez les souris éthanol par rapport aux souris contrôles. Cet effet significatif, marqué par une taille d'effet considérable ($d = 1.46$), est uniquement décelable dans la condition roue. En effet, les souris du groupe contrôle et les souris du groupe « éthanol » de la condition d'hébergement sans roue ne semblent pas se différencier statistiquement. Nous avons même pu constater une légère sédation lors des 3 dernières minutes d'enregistrement

dans l'open-field. Ces résultats ne permettent donc pas d'affirmer la présence d'un effet stimulant de l'éthanol dans la condition sans roue.

1.1.2. Impact de l'enrichissement environnemental sur l'acquisition et l'expression de la sensibilisation

Les résultats obtenus durant les sessions d'acquisition de la sensibilisation psychomotrice (Figure 15) confirment le développement d'une sensibilisation psychomotrice à des doses modérées d'éthanol chez la souris Swiss (Abrahao et al., 2014; Andrade et al., 2011; Didone et al., 2008, 2019; Ferreira et al., 2021; Legastelois et al., 2014). Bien que l'ensemble des souris démontrent une tendance à l'augmentation de leur activité locomotrice au fur et à mesure des injections, nous devons attirer l'attention sur le fait que les deux conditions ne semblent pas développer la sensibilisation psychomotrice de la même manière.

Dans la condition sans roue d'activité, les souris développent la sensibilisation psychomotrice de manière significative. Autrement dit, leur activité locomotrice augmente au fur et à mesure des sessions d'injections. Par ailleurs, les contrastes planifiés révèlent bien une différence significative ($d = 0.66$) entre le premier et le dernier jour de l'acquisition s'expliquant par une plus grande distance parcourue lors du dernier jour. En revanche, les souris de la condition roue semblent, en apparence, ne pas développer de sensibilisation psychomotrice. En effet, les analyses statistiques réalisées ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative lors des contrastes planifiés entre le premier et le dernier jour de l'acquisition. Ces résultats semblent aller à l'encontre de notre hypothèse selon laquelle les souris enrichies via l'utilisation d'une roue d'activité devraient exprimer une forme atténuée des niveaux sensibilisés au dernier jour de la sensibilisation par rapport aux souris sans roue. Cependant, il s'avérerait que ces effets aient été biaisés par un effet plafond. En effet, les souris avec roue exprimaient déjà une réactivité aiguë considérable ne permettant pas, selon nous, d'augmenter de façon significative. De fait, l'activité locomotrice est limitée par les capacités naturelles de la souris et la sensibilisation ne peut évidemment pas surmonter cette limite naturelle. C'est pourquoi, nous émettons l'hypothèse que les souris avec roue ont également sensibilisées dans la mesure du possible et selon

leur capacité, s'approchant déjà de l'effet plafond. Dans la figure 15, nous pouvons aisément constater que les souris du groupe roue ne sont pas parvenues à « monter » plus haut, contrairement aux souris du groupe sans roue, ayant considérablement rattrapé leur retard de sensibilisation et atteignant ainsi des niveaux plus ou moins similaires à leurs homologues du groupe roue. Ce dernier constat est appuyé par les résultats de l'expression de la sensibilisation (Figure 16). Ces derniers démontrent bel et bien un effet du traitement reflétant les effets de la sensibilisation psychomotrice. Cet effet s'illustre par une plus grande distance parcourue chez les souris exposées chroniquement à l'éthanol en comparaison aux souris exposées chroniquement à la solution saline.

En revanche, l'analyse ne démontre aucun effet significatif de la condition d'hébergement et d'effet d'interaction sur l'activité locomotrice, nous amenant à conclure que nous n'avons pas assez de preuves statistiques pour affirmer que la sensibilisation psychomotrice diffère entre les deux conditions d'hébergement et par conséquent que la condition d'hébergement a eu un impact sur l'expression de la sensibilisation psychomotrice.

1.2. Influence de l'enrichissement social

1.2.1. Impact de l'enrichissement social sur l'activité locomotrice basale et la réactivité locomotrice aiguë

Les résultats obtenus lors de la phase d'habituation à l'environnement (Figure 19) montrent un effet principal modéré ($\eta^2 = 0.17$) de la condition d'hébergement sur l'activité locomotrice basale. Les souris hébergées par groupe de 8 (H8) présentent une activité locomotrice réduite par rapport aux autres groupes. Ce groupe semble exprimer un attrait pour la nouveauté et des comportements exploratoires plus faibles par rapport aux autres groupes. Cet effet pourrait s'expliquer par le manque d'opportunité laissé à l'animal d'exprimer une activité physique et l'expression de ce genre de comportements au sein de leur cage d'hébergement. Cet effet pourrait être causé par le manque d'espace et de distance entre les congénères. Nos résultats sont en désaccord avec certaines études dans lesquelles l'enrichissement environnemental

n'influence pas l'activité locomotrice dans un nouvel environnement (Geuzaine & Tirelli, 2014; Lespine & Tirelli, 2015; Rueda et al., 2012). Il faut néanmoins prendre en compte que ces études utilisaient un enrichissement physique et non social comme c'est le cas ici.

Les analyses de la réactivité locomotrice aiguë à l'alcool (Figure 20) révèlent un effet principal modéré ($\eta p^2 = 0.17$) de la condition d'hébergement. Cet effet signifie la présence d'une différence dans les niveaux de l'activité locomotrice suivant les conditions d'hébergement. En effet, les souris hébergées par groupe de 8 manifestent une activité locomotrice moins importante. En revanche, les analyses ne permettent pas de mettre en évidence un effet significatif du traitement sur l'activité locomotrice. Cette absence d'effet peut s'expliquer par la perte progressive de la sensibilité aux effets stimulants en fonction de l'âge. En effet, les jeunes souris présentent une plus forte stimulation locomotrice induite par l'éthanol ainsi qu'une meilleure tolérance aux effets sédatifs par rapport aux souris adultes (Quoilin et al., 2012, 2013). Au point de vue directement observable, nous avons constaté que la majorité des souris exhibaient une stimulation lors des deux premières minutes d'enregistrement pour ensuite faire place à des effets sédatifs lors des dernières minutes. Ce phénomène est fréquemment observé chez la souris Swiss. Ce manque de significativité statistique est probablement expliqué par cette ambivalence dans la réponse locomotrice.

Les résultats démontrent que les souris hébergées par 8 recevant leur première injection d'éthanol démontrent une activité locomotrice inférieure à celle des souris éthanol des autres groupes. Ces souris sembleraient être plus sensibles aux effets sédatifs amenant à des niveaux de locomotion plus faibles dans l'open-field. Cet effet semble soutenir notre hypothèse du rôle protecteur de l'enrichissement social sur l'initiation de la sensibilité aiguë à l'éthanol. La différence est d'autant plus marquée lorsque l'on compare le groupe H8 avec le groupe H2 ou avec le groupe SH. Ces deux groupes semblent exhiber des niveaux d'activité locomotrice les plus élevés sans pour autant être statistiquement significatif. Nous avons vu que l'isolement social induisait de l'anxiété et du stress (Araujo et al., 2005; Farbstein et al., 2021) permettant de donner sens à ces résultats. En effet, l'exposition à un stress chronique peut

augmenter l'activité locomotrice provoquée par une injection aiguë d'éthanol, phénomène appelé sensibilisation croisée stress-alcool (Robinson & Berridge, 1993; Santos-Rocha et al., 2018). Notons également que les interactions sociales au sein des souris hébergées en groupe de 8 sont plus variables. En effet, la mise en place de la hiérarchie n'est pas toujours résolue (Uhrich, 1938) dans les grands groupes, l'administration de drogue peut également la faire basculer (Poshivalov, 1980). Le chambardement de la hiérarchie permet à chaque souris de pouvoir « s'exprimer » et l'oblige à adopter un comportement social qui, selon notre hypothèse, constituerait un effet protecteur.

1.2.2. Impact de l'enrichissement sur l'acquisition et l'expression de la sensibilisation comportementale

Les résultats de l'acquisition (Figure 21) nous permettent de constater le développement d'une sensibilisation chez toutes les souris du groupe éthanol (hébergement confondu) se reflétant par une activité locomotrice plus importante lors du dernier jour (D8) par rapport au premier jour (D1) de l'acquisition. Malgré le fait que la dose utilisée ne soit pas la même, nos résultats sont en accord avec l'étude de Araujo et al. (2005). Cependant, les contrastes planifiés portant sur le dernier jour de l'acquisition (D8) mettent en évidence une différence significative entre les souris H8 et les souris H2 et SH. Ces dernières présentent une activité locomotrice significativement plus importante par rapport aux souris H8. Il semblerait donc que le développement de la sensibilisation soit proportionnel à l'optimisation des conditions sociales.

Les analyses de l'expression de la sensibilisation (Figure 22) démontrent un effet principal ($\eta p^2 = 0.35$) du traitement se constatant par une activité locomotrice nettement plus élevée chez les souris chroniquement exposées à l'éthanol par rapport aux souris recevant pour la première fois la substance. En revanche, nous ne constatons pas d'effet significatif de la condition d'hébergement. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les souris hébergées par groupe de 8 semblent bénéficier d'un effet protecteur uniquement sur le court terme. En effet, la sensibilisation apparaît

retardée dans un premier temps avant de finir par se développer. Cependant, ces souris n'atteindront jamais un niveau d'activité locomotrice aussi élevée que les souris isolée ou hébergées par deux.

Nous constatons également que les souris hébergées par groupe de 2 présentent un pattern d'acquisition et d'expression de la sensibilisation relativement similaire aux souris isolées. Ces résultats nous amènent à se demander si le groupe H2 subit un quelconque impact (positif) sur le développement de la sensibilisation. Nous pensons qu'au vu de la structure hiérarchique adoptée dans ces cages, les interactions sociales y sont avortées. En effet, dans une cage comprenant uniquement deux souris, l'une prendra majoritairement la place du « dominant » et l'autre du « subalterne ». Cette hiérarchie n'évoluera plus et ne permettra pas d'interactions sociales aussi efficaces entre les congénères. Ce faisant, les souris hébergées par 2 ne privilégieraient pas réellement d'un enrichissement social, cette condition s'apparentant plus à une condition contrôle. Le groupe H2 constitue la condition d'hébergement la plus commune utilisée dans les protocoles de sensibilisation au sein de nos laboratoires.

2. Influence de l'enrichissement social sur le phénomène de tolérance

Pour cette expérience, l'enrichissement était identique à l'expérience précédente. Nous avons émis l'hypothèse que l'enrichissement social devrait atténuer, ralentir ou bloquer le développement de la tolérance hypothermique induite par l'administration d'éthanol. Par conséquent, nous nous attendions à observer une tolérance plus élevée chez les souris isolées et à contrario, une tolérance plus faible chez les souris hébergées en groupe avec un effet plus marqué pour le groupe hébergé par 8.

Les résultats démontrent l'acquisition d'une tolérance pour chacun des groupes, se manifestant par une diminution significative de la perte de température entre la première et la dernière séance de tolérance (Figure 26 & 27). En effet, dans chacun

des groupes, la perte de température se révèle moins importante lors du 10^{ème} jour par rapport au 1^{er}. Néanmoins, le groupe H8 perd significativement plus en température indiquant une tolérance hypothermique plus faible en comparaison des autres groupes. À ce stade, nous émettons l'hypothèse de l'influence de l'hormone ocytocine aussi connue auprès du public comme étant « l'hormone sociale ». Différentes études ont permis de constater que l'administration d'ocytocine à des souris isolées permettait d'approcher des effets protecteurs de l'enrichissement social (Dölen et al., 2013; Walker et al., 2020). Ces études nous permettent de postuler que l'administration d'un enrichissement social, augmenterait de façon naturelle la concentration en ocytocine et permettrait l'établissement des liens sociaux. De plus, Jodogne et al., 1991 ont démontré que l'administration d'ocytocine atténue la tolérance hypothermique induite par l'alcool. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse suivante : les souris hébergées par groupe de 8 libéreraient plus d'ocytocine. Celle-ci atténuerait le développement de la tolérance. Néanmoins, il faut noter que cette hypothèse est très exploratoire et demanderait à être confirmée par des études complémentaires.

Les résultats que nous obtenons avec cette expérience semblent évoluer de la même manière que les résultats de la sensibilisation via un effet miroir, étant donné que la sensibilisation et la tolérance sont deux phénomènes opposés. Il semblerait que plus l'optimisation sociale est importante, moins les sujets exhiberaient une sensibilisation locomotrice marquée, tant dans la rapidité de son développement que dans son expression. De surcroît, il semblerait que le phénomène de tolérance aille de pair avec le phénomène de sensibilisation : plus les sujets bénéficient d'une optimisation sociale conséquente, plus le phénomène de tolérance aux effets hypothermiques ralentirait.

3. Limites et perspectives

Nous avons constaté que l'enrichissement physique via l'exercice physique libre chez les souris Swiss n'a pas eu l'effet escompté sur nos comportements étudiés. À la place d'un effet protecteur attendu, nous avons observé une exacerbation de la

réactivité aiguë, nous amenant à nous questionner sur un réel effet positif de l'enrichissement. Nous avons vu que le terme « enrichissement » pouvait être utilisé abusivement pour qualifier toute modification apportée à l'hébergement. Or, ce terme sous-tend l'idée d'un « mieux ». Par conséquent, toute modification ne constitue pas systématiquement un enrichissement. C'est pourquoi, nous proposons pour de futures études l'utilisation des termes « modulation » ou « manipulation », et ce tant qu'aucune preuve ne confirme les effets positifs pour l'animal. Si c'est le cas, le terme le plus approprié, selon nous, semble être « optimisation » ou « raffinement » s'inscrivant dans la règle des 3R régissant les bonnes pratiques de recherche scientifique.

Nous reconnaissons également le problème pouvant être soulevé par l'absence de souris de sexe masculin au sein de notre étude. En effet, nous ne répondons pas aux recommandations internationales émises par le National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)⁴ déclarant que les protocoles expérimentaux doivent comprendre des sujets des deux sexes. Nous avons choisi d'utiliser uniquement des femelles en raison du risque de biais survenant lors de l'utilisation de mâle. Effectivement, les mâles possèdent un répertoire comportemental pouvant interférer avec les variables étudiées. C'est notamment le cas du comportement de territorialité, d'agressivité et de hiérarchie induisant un stress plus élevé (blessures, mortalité) pouvant aller à l'encontre de l'enrichissement réalisé via l'hébergement par groupe.

Lors de l'étude investiguant l'impact de l'enrichissement social sur l'hypothermie, nous avons soulevé un biais découlant de notre protocole. Afin de réaliser la prise de température, nous avons utilisé un thermomètre à sonde rectale se révélant invasif pour le bien-être des souris, engendrant du stress et pouvant occasionner des traumatismes physiques. Pour de futures études, des méthodes plus efficaces et plus saines, en dépit de leurs coûts élevés, sont disponibles. Nous pensons notamment à la technologie ANIPILL®. Cette technologie consiste à enregistrer la température

⁴ Institut national américain pour l'abus d'alcool et l'alcoolisme créé pour encadrer et organiser les recherches sur cette thématique.

corporelle à l'aide d'un moniteur sous forme de capsule sous-cutané permettant les mesures en temps réel et de manière plus douce sans engendrer de situation de stress et de traumatismes physiques pour l'animal.

Une autre piste intéressante pour cette étude serait d'explorer les effets de l'ocytocine dans le processus de tolérance en fonction de l'hébergement par groupe. Comme nous l'avons vu, l'ocytocine atténuerait le processus de tolérance. Il serait intéressant pour de futures études d'effectuer une mesure de la concentration en ocytocine dans chacun des groupes.

Une dernière limite que nous pouvons pointer est une limite dite « non-expérimentale ». Celle-ci concerne le manque considérable de littérature relatif à notre thématique de recherche. À notre connaissance, la littérature disponible concernant les effets de l'exercice physique libre préventif sur la sensibilisation locomotrice à l'éthanol est inexistante. En effets, les effets n'ont jamais été investigués contrairement aux effets des psychostimulants tels que la cocaïne ou les amphétamines (Cosgrove, 2002; Geuzaine & Tirelli, 2014; Greenwood et al., 2011; Lespine & Tirelli, 2015, 2018; Lynch et al., 2010; Smith et al., 2008; Solinas et al., 2008). De même, la littérature disponible concernant les effets de la modulation sociale préventive de l'environnement sur la sensibilisation et la tolérance est pratiquement inexistante. À notre connaissance, nous ne pouvons citer que l'étude d'Araujo et al. (2005). Ce mémoire peut ainsi constituer un point de départ vers l'investigation future de cette thématique.

Conclusion

Ce mémoire a permis d'explorer davantage l'impact d'un enrichissement environnemental physique ou social sur deux processus toxicomanogènes que sont la sensibilisation et la tolérance comportementales chez la souris Swiss.

Tout d'abord, nous avons investigué l'impact d'un enrichissement physique sur le phénomène de sensibilisation. Nos résultats semblent aller à l'encontre de notre hypothèse, ce qui ne les rends pas pour autant inintéressants. En effet, nos souris enrichies ont montré une réactivité aiguë plus forte et nous n'avons pas constaté de différences entre les deux groupes (Roue vs. Non roue) lors de l'acquisition et l'expression de la sensibilisation. Néanmoins, cette absence de différence serait due à la réactivité aiguë plus haute chez les souris enrichies, ne permettant pas l'expression complète de la sensibilisation étant probablement tout de même présente.

Ensuite, nous avons investigué l'impact d'un enrichissement social sur le phénomène de sensibilisation. Dans cette expérience, nous avons pu constater un effet protecteur à court-terme de l'hébergement par groupe de 8. Ces souris semblent être « protégées » contre la réactivité aiguë d'une administration d'éthanol et l'acquisition semble être retardée. Toutefois, la sensibilisation finira par se développer dans tous les groupes. Nous avons également pu observer un pattern similaire entre les souris isolées et les souris par groupe de 2.

Par la suite, l'impact de l'enrichissement social sur la tolérance a été investigué. Nous avons pu constater que les souris hébergées par 8 manifestent une tolérance atténuée par rapport aux autres conditions. Ces résultats semblent confirmer notre hypothèse d'un effet protecteur de l'enrichissement social.

En résumé, nos résultats, concernant l'enrichissement social de l'environnement, semblent confirmer nos hypothèses selon lesquelles l'hébergement social, en particulier l'hébergement par 8, constituerait un facteur de protection, dans une certaine mesure, contre le développement du processus de sensibilisation et de tolérance. En revanche, l'enrichissement physique de l'environnement est plus controversé et semble aller à l'encontre de nos hypothèses. En effet, ce type

d'enrichissement semblerait induire une plus grande réactivité aiguë à l'administration d'une dose modérée d'éthanol.

Malgré le manque de preuves statistiques suffisantes pour la confirmation de l'entièreté de nos hypothèses, ce travail nous prodigue tout de même certaines pistes pour de futurs projets d'étude. Bien que cette étude n'ait pas amené d'explications et de preuves puissantes sur les influences de l'enrichissement environnemental social et psychomoteur sur le phénomène de sensibilisation et de tolérance comportementales, les interrogations sur nos résultats sont très intéressants et méritent de pousser notre réflexion vers de nouveaux protocoles afin de tenter de répondre aux questions émises dans le contexte de ce mémoire.

Bibliographie

- Abrahao, K. P., Oliveira Goeldner, F., & Souza-Formigoni, M. L. O. (2014). Individual Differences in Ethanol Locomotor Sensitization Are Associated with Dopamine D1 Receptor Intra-Cellular Signaling of DARPP-32 in the Nucleus Accumbens. *PLoS ONE*, 9(6), e98296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098296>
- Andrade, A. L. M., Abrahao, K. P., Goeldner, F. O., & Souza-Formigoni, M. L. O. (2011). Administration of the 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 into the nucleus accumbens blocks the expression of ethanol-induced behavioral sensitization in Albino Swiss mice. *Neuroscience*, 189, 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.05.028>
- Araujo, N. P., Camarini, R., Souza-Formigoni, M. L. O., Carvalho, R. C., Abílio, V. C., Silva, R. H., Ricardo, V. P., Ribeiro, R. de A., & Frussa-Filho, R. (2005). The importance of housing conditions on behavioral sensitization and tolerance to ethanol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 82(1), 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.07.009>
- Araujo, N. P., Fukushima, D. F., Cunha, J. L. S., Levin, R., Chinen, C. C., Carvalho, R. C., Ribeiro, I. C. P., Gomes, D. C., Abílio, V. C., Silva, R. H., Ribeiro, R. de A., & Frussa-Filho, R. (2006). Drug-induced home cage conspecifics' behavior can potentiate behavioral sensitization in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 84(1), 142-147. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.04.019>
- Bardo, M. T., Bowling, S. L., Rowlett, J. K., Manderscheid, P., Buxton, S. T., & Dwoskin, L. P. (1995). Environmental enrichment attenuates locomotor sensitization, but not in vitro dopamine release, induced by amphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 51(2-3), 397-405. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)00413-D](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)00413-D)

Bayne, K. (2018). Environmental enrichment and mouse models : Current perspectives. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1(2), 82-90.
<https://doi.org/10.1002/ame2.12015>

Beaver, B. V. (s. d.). *Perspectives on Animal Use*. 9.

Benaroya-Milshtein, N., Hollander, N., Apter, A., Kukulansky, T., Raz, N., Wilf, A., Yaniv, I., & Pick, C. G. (2004). Environmental enrichment in mice decreases anxiety, attenuates stress responses and enhances natural killer cell activity. *European Journal of Neuroscience*, 20(5), 1341-1347.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03587.x>

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *American Psychologist*, 71(8), 670-679.
<https://doi.org/10.1037/amp0000059>

Bowling, S. L., Rowlett, J. K., & Bardo, M. T. (1993). The effect of environmental enrichment on amphetamine-stimulated locomotor activity, dopamine synthesis and dopamine release. *Neuropharmacology*, 32(9), 885-893.
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(93\)90144-R](https://doi.org/10.1016/0028-3908(93)90144-R)

Browman, K. E., Rustay, N. R., Nikolaidis, N., Crawshaw, L., & Crabbe, J. C. (2000). Sensitivity and tolerance to ethanol in mouse lines selected for ethanol-induced hypothermia. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 67(4), 821-829.
[https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(00\)00427-5](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(00)00427-5)

Brust, J. C. M. (2007). Chapitre 12—Éthanol. In J. C. M. Brust (Éd.), *Aspects neurologiques de l'addiction* (p. 385-516). Elsevier Masson.
<https://doi.org/10.1016/B978-2-84299-712-0.50012-7>

- Camarini, R., Marianno, P., & Rae, M. (2018). Social Factors in Ethanol Sensitization. In *International Review of Neurobiology* (Vol. 140, p. 53-80). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.003>
- Cheng, C.-N., Wu, S.-J., & Huang, A. C. W. (2022). Environmental Enrichment Components Required to Reduce Methamphetamine-Induced Behavioral Sensitization in Mice : Examination of Behaviors and Neural Substrates. *Journal of Clinical Medicine*, 11(11), 3051. <https://doi.org/10.3390/jcm11113051>
- Cosgrove, K. (2002). Wheel-running attenuates intravenous cocaine self-administration in rats Sex differences. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(3), 663-671. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00853-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00853-5)
- Crofton, E. J., Zhang, Y., & Green, T. A. (2015). Inoculation stress hypothesis of environmental enrichment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 49, 19-31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.017>
- de Carvalho, C. R., Pandolfo, P., Pamplona, F. A., & Takahashi, R. N. (2010). Environmental enrichment reduces the impact of novelty and motivational properties of ethanol in spontaneously hypertensive rats. *Behavioural Brain Research*, 208(1), 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.043>
- Didone, V., Masson, S., Quoilin, C., Seutin, V., & Quertemont, E. (2016). Correlation between ethanol behavioral sensitization and midbrain dopamine neuron reactivity to ethanol : Ethanol sensitization. *Addiction Biology*, 21(2), 387-396. <https://doi.org/10.1111/adb.12216>
- Didone, V., Quoilin, C., Nyssen, L., Closon, C., Tirelli, E., & Quertemont, E. (2013). Effects of l-histidine and histamine H3 receptor modulators on ethanol-induced sedation in mice. *Behavioural Brain Research*, 238, 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.019>

- Didone, V., Quoilin, C., Tirelli, E., & Quertemont, E. (2008). Parametric analysis of the development and expression of ethanol-induced behavioral sensitization in female Swiss mice: Effects of dose, injection schedule, and test context. *Psychopharmacology*, 201(2), 249-260. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1266-9>
- Didone, V., van Ingelgom, T., Tirelli, E., & Quertemont, E. (2019). Long-term exposure to daily ethanol injections in DBA/2J and Swiss mice: Lessons for the interpretation of ethanol sensitization. *PLOS ONE*, 14(11), e0214696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214696>
- Dölen, G., Darvishzadeh, A., Huang, K. W., & Malenka, R. C. (2013). Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*, 501(7466), 179-184. <https://doi.org/10.1038/nature12518>
- Dubowski, K. M. (1980). Alcohol Determination in the Clinical Laboratory. *American Journal of Clinical Pathology*, 74(5), 747-750. <https://doi.org/10.1093/ajcp/74.5.747>
- Fadda, F. (1998). Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, 56(4), 385-431. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(98\)00032-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00032-X)
- Faingold, C. L., N’Gouemo, P., & Riaz, A. (s. d.). *ETHANOL AND NEUROTRANSMITTER INTERACTIONS FROM MOLECULAR TO INTEGRATIVE EFFECTS*. 27.
- Farbstein, D., Hollander, N., Peled, O., Apter, A., Fennig, S., Haberman, Y., Gitman, H., Yaniv, I., Shkalim, V., Pick, C. G., & Benaroya-Milshtein, N. (2021). Social isolation in mice: Behavior, immunity, and tumor growth. *Stress*, 24(2), 229-238. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1777976>

- Ferreira, S. E. M. M., Soares, L. M., Lira, C. R., Yokoyama, T. S., Engi, S. A., Cruz, F. C., & Leão, R. M. (2021). Ethanol-induced locomotor sensitization : Neuronal activation in the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 749, 135745. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135745>
- Fox, C., Merali, Z., & Harrison, C. (2006). Therapeutic and protective effect of environmental enrichment against psychogenic and neurogenic stress. *Behavioural Brain Research*, 175(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.016>
- Friske, J., & Gammie, S. (2005). Environmental enrichment alters plus maze, but not maternal defense performance in mice. *Physiology & Behavior*, 85(2), 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.03.022>
- Fulenwider, H. D., Robins, M. T., Caruso, M. A., & Ryabinin, A. E. (2021). Social Housing Leads to Increased Ethanol Intake in Male Mice Housed in Environmentally Enriched Cages. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 695409. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.695409>
- Gallego, X., Cox, R. J., Funk, E., Foster, R. A., & Ehringer, M. A. (2015). Voluntary exercise decreases ethanol preference and consumption in C57BL/6 adolescent mice: Sex differences and hippocampal BDNF expression. *Physiology & Behavior*, 138, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.10.008>
- Geuzaine, A., & Tirelli, E. (2014). Wheel-running mitigates psychomotor sensitization initiation but not post-sensitization conditioned activity and conditioned place preference induced by cocaine in mice. *Behavioural Brain Research*, 262, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.01.002>
- Goullé, J.-P., & Guerbet, M. (2015). Éthanol : Pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 73(5), 313-322. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2015.03.003>

- Greenwood, B. N., Foley, T. E., Le, T. V., Strong, P. V., Loughridge, A. B., Day, H. E. W., & Fleshner, M. (2011). Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behavioural Brain Research*, 217(2), 354-362. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.005>
- Holgate, J. Y., Garcia, H., Chatterjee, S., & Bartlett, S. E. (2017). Social and environmental enrichment has different effects on ethanol and sucrose consumption in mice. *Brain and Behavior*, 7(8). <https://doi.org/10.1002/brb3.767>
- Jodogne, C., Tirelli, E., Klingbiel, P., & Legros, J.-J. (1991). Oxytocin attenuates tolerance not only to the hypothermic but also to the myorelaxant and akinesic effects of ethanol in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 40(2), 261-265. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(91\)90549-H](https://doi.org/10.1016/0091-3057(91)90549-H)
- Keyes, K. M., Hatzenbuehler, M. L., Grant, B. F., & al. (2012). *ALCOHOL RESEARCH: Current Reviews*. 10.
- Keyes, K. M., Hatzenbuehler, M. L., & Hasin, D. S. (2011). Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: The epidemiologic evidence for four main types of stressors. *Psychopharmacology*, 218(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2236-1>
- Koob, G. F., Buck, C. L., Cohen, A., Edwards, S., Park, P. E., Schlosburg, J. E., Schmeichel, B., Vendruscolo, L. F., Wade, C. L., Whitfield, T. W., & George, O. (2014). Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology*, 76, 370-382. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.024>
- Lands, W. E. M. (1998). A review of alcohol clearance in humans. *Alcohol*, 15(2), 147-160. [https://doi.org/10.1016/S0741-8329\(97\)00110-9](https://doi.org/10.1016/S0741-8329(97)00110-9)
- Larsson, F., Winblad, B., & Mohammed, A. H. (2002). Psychological stress and environmental adaptation in enriched vs. Impoverished housed rats.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 73(1), 193-207.
[https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00782-7](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00782-7)

Legastelois, R., Botia, B., Coune, F., Jeanblanc, J., & Naassila, M. (2014). Deciphering the relationship between vulnerability to ethanol-induced behavioral sensitization and ethanol consumption in outbred mice : EtOH sensitization and intake. *Addiction Biology*, 19(2), 210-224. <https://doi.org/10.1111/adb.12104>

Lespine, L.-F., & Tirelli, E. (2015). The protective effects of free wheel-running against cocaine psychomotor sensitization persist after exercise cessation in C57BL/6J mice. *Neuroscience*, 310, 650-664.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.009>

Lespine, L.-F., & Tirelli, E. (2018). Evidence for a long-term protection of wheel-running exercise against cocaine psychomotor sensitization in adolescent but not in adult mice. *Behavioural Brain Research*, 349, 63-72.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.04.054>

Lopez, M. F., Doremus-Fitzwater, T. L., & Becker, H. C. (2011). Chronic social isolation and chronic variable stress during early development induce later elevated ethanol intake in adult C57BL/6J mice. *Alcohol*, 45(4), 355-364.
<https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2010.08.017>

Lopez, M. F., & Laber, K. (2015). Impact of social isolation and enriched environment during adolescence on voluntary ethanol intake and anxiety in C57BL/6J mice. *Physiology & Behavior*, 148, 151-156.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.012>

Lynch, W. J., Piehl, K. B., Acosta, G., Peterson, A. B., & Hemby, S. E. (2010). Aerobic Exercise Attenuates Reinstatement of Cocaine-Seeking Behavior and Associated Neuroadaptations in the Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*, 68(8), 774-777. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.022>

- Marianno, P., Abrahao, K. P., & Camarini, R. (2017). Environmental Enrichment Blunts Ethanol Consumption after Restraint Stress in C57BL/6 Mice. *PLOS ONE*, 12(1), e0170317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170317>
- McIlveen, R., & Gross, R. D. (1996). *Biopsychology*. Hodder & Stoughton.
- Naassila, M. (2018). Bases neurobiologiques de l'addiction à l'alcool. *La Presse Médicale*, 47(6), 554-564. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.12.001>
- Newberry, R. C. (1995). Environmental enrichment: Increasing the biological relevance of captive environments. *Applied Animal Behaviour Science*, 44(2-4), 229-243. [https://doi.org/10.1016/0168-1591\(95\)00616-Z](https://doi.org/10.1016/0168-1591(95)00616-Z)
- Neirinckx, V. (2022). PHAR0001-1: Neuropharmacologie [Présentation PowerPoint]. Université de Liège.
- Piazza, P. V., Deminiere, J. M., le Moal, M., & Simon, H. (1990). Stress- and pharmacologically-induced behavioral sensitization increases vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. *Brain Research*, 514(1), 22-26. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90431-A](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90431-A)
- Poshivalov, V. P. (1980). THE INTEGRITY OF THE SOCIAL HIERARCHY IN MICE FOLLOWING ADMINISTRATION OF PSYCHOTROPIC DRUGS. *British Journal of Pharmacology*, 70(3), 367-373. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1980.tb08712.x>
- Quertemont, E. (2022). PSYC1114-1: Biopsychologie des toxicomanies [Présentation PowerPoint]. Université de Liège.

- Quoilin, C., Didone, V., Tirelli, E., & Quertemont, E. (2012). Developmental differences in ethanol-induced sensitization using postweanling, adolescent, and adult Swiss mice. *Psychopharmacology*, 219(4), 1165-1177. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2453-7>
- Quoilin, C., Didone, V., Tirelli, E., & Quertemont, E. (2013). Chronic tolerance to ethanol-induced sedation : Implication for age-related differences in locomotor sensitization. *Alcohol*, 47(4), 317-322. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2013.01.006>
- Rabadán, R., Ramos-Campos, M., Redolat, R., & Mesa-Gresa, P. (2020). Physical activity and environmental enrichment: Behavioural effects of exposure to different housing conditions in mice. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 79(4), 374-385. <https://doi.org/10.21307/ane-2019-035>
- Rauhut, A. S., Warnick, J. A., & Stasior, A. L. (2020). Differential effects of voluntary exercise on development and expression of methamphetamine conditioned hyperactivity and sensitization in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 193, 172934. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172934>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). *The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction.* - PubMed—NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8401595>
- Rodríguez-Ortega, E., de la Fuente, L., de Amo, E., & Cubero, I. (2018). Environmental Enrichment During Adolescence Acts as a Protective and Therapeutic Tool for Ethanol Binge-Drinking, Anxiety-Like, Novelty Seeking and Compulsive-Like Behaviors in C57BL/6J Mice During Adulthood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 177. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00177>

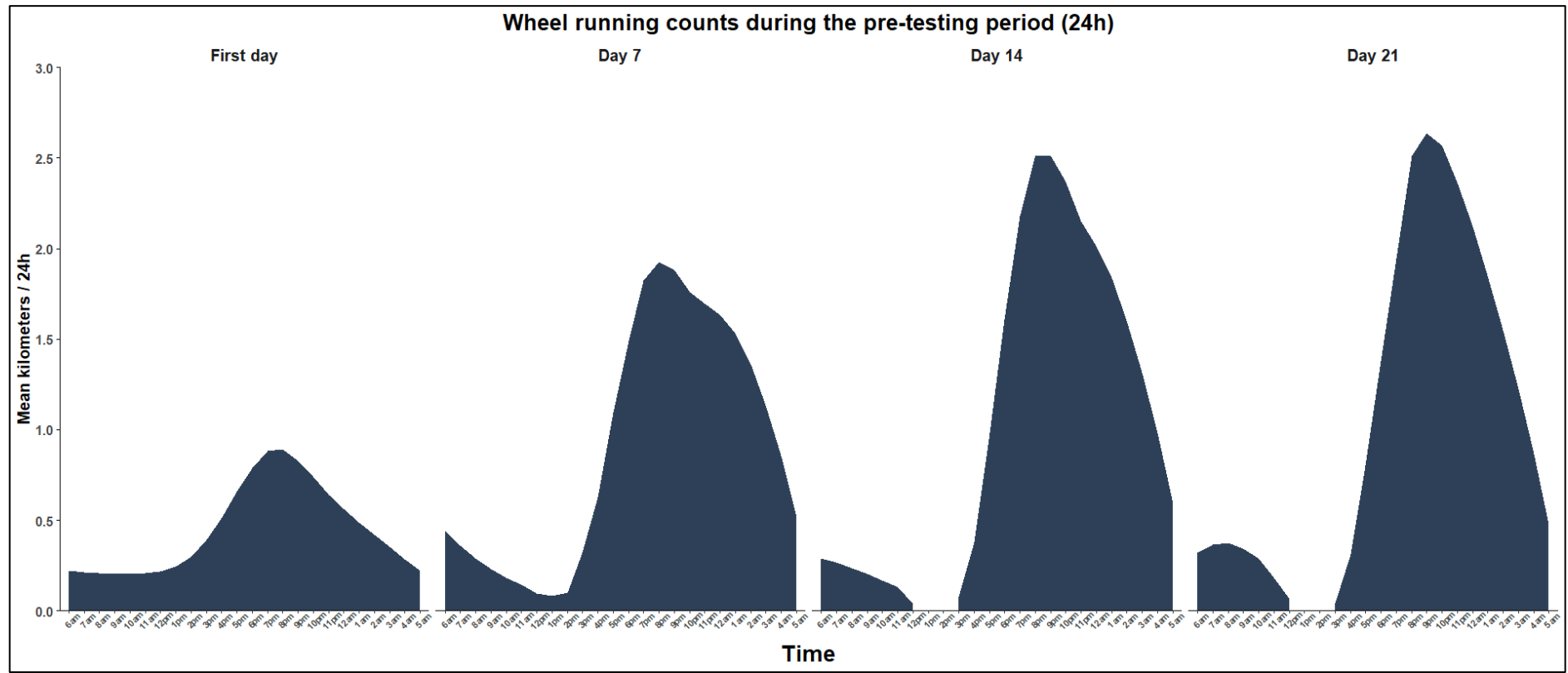
- Roy, V., Belzung, C., Delarue, C., & Chapillon, P. (2001). *Environmental enrichment in BALB/c mice Effects in classical tests of anxiety and exposure to a predatory odor*. 8.
- Rueda, A. V. L., Teixeira, A. M. A., Yonamine, M., & Camarini, R. (2012). Environmental enrichment blocks ethanol-induced locomotor sensitization and decreases BDNF levels in the prefrontal cortex in mice: EE and ethanol sensitization. *Addiction Biology*, 17(4), 736-745. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00408.x>
- Santos-Rocha, J. B., Rae, M., Teixeira, A. M. A., Teixeira, S. A., Munhoz, C. D., Muscará, M. N., Marcourakis, T., Szumlinski, K. K., & Camarini, R. (2018). Involvement of neuronal nitric oxide synthase in cross-sensitization between chronic unpredictable stress and ethanol in adolescent and adult mice. *Alcohol*, 68, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2017.10.004>
- Scholz, J., Allemang-Grand, R., Dazai, J., & Lerch, J. P. (2015). Environmental enrichment is associated with rapid volumetric brain changes in adult mice. *NeuroImage*, 109, 190-198. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.027>
- Schuckit, M. A. (2009). Alcohol-use disorders. *Lancet (London, England)*, 373(9662), 492-501. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60009-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60009-X)
- Singhal, G., Jaehne, E. J., Corrigan, F., & Baune, B. T. (2014). Cellular and molecular mechanisms of immunomodulation in the brain through environmental enrichment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00097>
- Smail, M. A., Smith, B. L., Nawreen, N., & Herman, J. P. (2020). Differential impact of stress and environmental enrichment on corticolimbic circuits. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 197, 172993. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.172993>

- Smith, M. A., Schmidt, K. T., Iordanou, J. C., & Mustroph, M. L. (2008). Aerobic exercise decreases the positive-reinforcing effects of cocaine. *Drug and Alcohol Dependence*, 98(1-2), 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.05.006>
- Solinas, M., Chauvet, C., Thiriet, N., El Rawas, R., & Jaber, M. (2008). Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17145-17150. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806889105>
- Sztainberg, Y., & Chen, A. (2010). An environmental enrichment model for mice. *Nature Protocols*, 5(9), 1535-1539. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.114>
- Thonney, J., & Conus, P. (2010). Trauma et psychose: Quelles pistes neurobiologiques? *L'information psychiatrique*, 86(6), 505. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8606.0505>
- Trujillo, K. A., & Akil, H. (1995). Excitatory amino acids and drugs of abuse : A role for N-methyl-d-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 38(2), 139-154. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01119-J](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01119-J)
- Uhrich, J. (1938). The Social Hierarchy in Albino Mice. *Transactions of the Kansas Academy of Science (1903-)*, 4, 385.
- van Ingelgom, T. (s. d.). *Effets de l'enrichissement de l'environnement physique sur la sensibilisation à l'éthanol chez la souris DBA2/J*. 87.
- van Ingelgom, T., Didone, V., & Quertemont, É. (s. d.). *Inbred/outbred: Quelle variabilité dans un modèle murin de la sensibilisation comportementale ?* 1.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Jayne, M., Ma, Y., Pradhan, K., & Wong, C. (2007). Profound decreases in dopamine release in

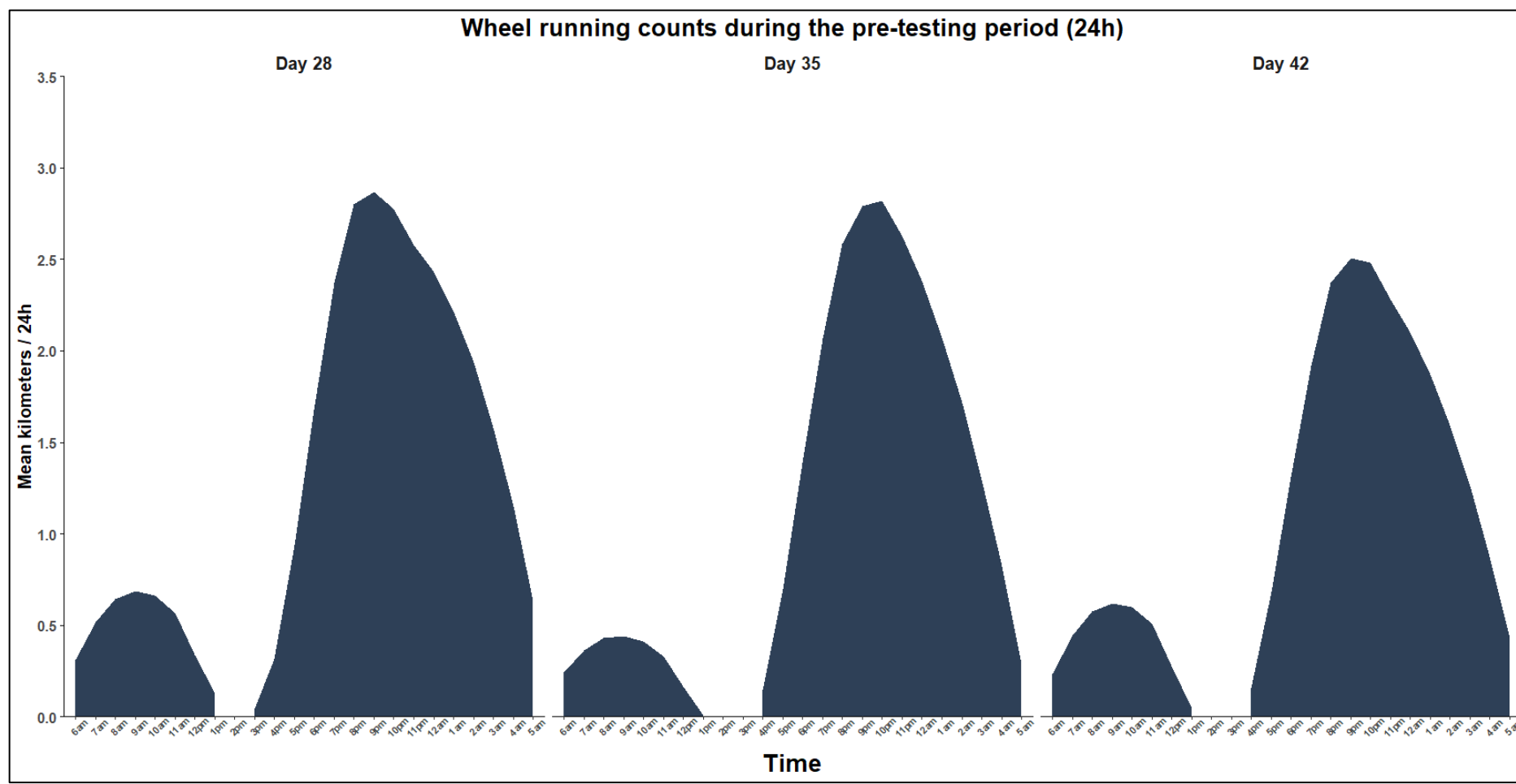
- striatum in detoxified alcoholics: Possible orbitofrontal involvement. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(46), 12700-12706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3371-07.2007>
- Vonghia, L., Leggio, L., Ferrulli, A., Bertini, M., Gasbarrini, G., & Addolorato, G. (2008). Acute alcohol intoxication. *European Journal of Internal Medicine*, 19(8), 561-567. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.033>
- Walker, W. H., Meléndez-Fernández, O. H., Pascoe, J. L., Zhang, N., & DeVries, A. C. (2020). Social enrichment attenuates chemotherapy induced pro-inflammatory cytokine production and affective behavior via oxytocin signaling. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 451-464. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.032>
- Wemelsfelder, F. R. A. N. O. I. S. E. (1994). Animal boredom: a model of chronic suffering in captive animals and its consequences for environmental enrichment. *Humane innovation and alternative* (USA).
- Werner, D. F., Swihart, A. R., Ferguson, C., Lariviere, W. R., Harrison, N. L., & Homanics, G. E. (2009). Alcohol-Induced Tolerance and Physical Dependence in Mice With Ethanol Insensitive $\alpha 1$ GABAA Receptors. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(2), 289-299. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00832.x>
- Yanai, J., & Sze, P. Y. (1982). Accelerated Acquisition of Ethanol Tolerance in Isolated Mice. *Neuropsychobiology*, 8(3), 135-139. <https://doi.org/10.1159/000117888>
- Yost, D. A. (2002). Acute care for alcohol intoxication. Be prepared to consider clinical dilemmas. *Postgraduate Medicine*, 112(6), 14-16, 21-22, 25-26. <https://doi.org/10.3810/pgm.2002.12.1361>

Annexes

Annexe 1.

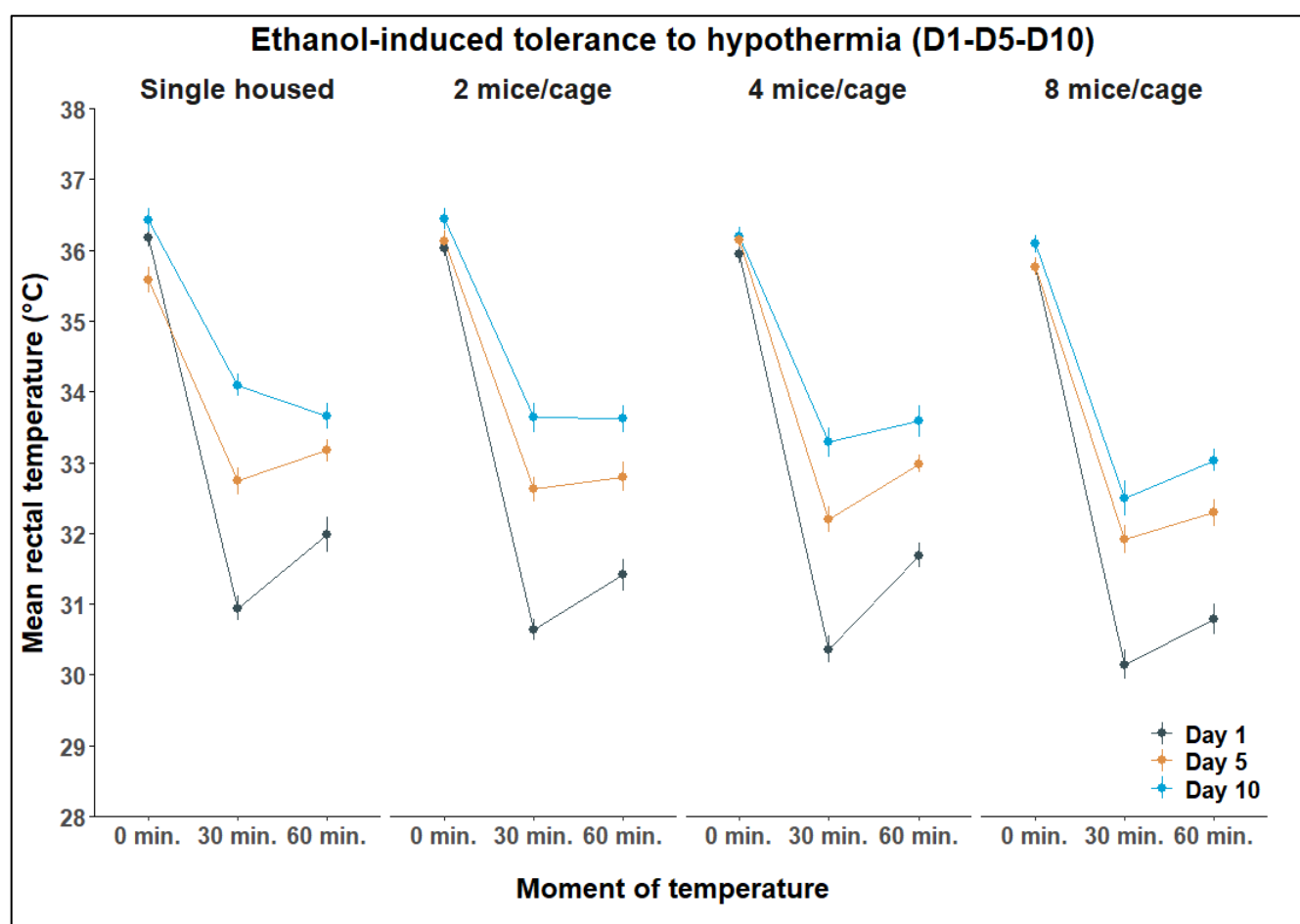


Annexe 1A. Activité locomotrice heure par heure sur les roue d'activité lors du jour 1, 7, 14 et 21 de la période de pré-testing



Annexe 1B. Activité locomotrice heure par heure sur les roue d'activité lors du jour 28, 35 et 42 de la période de pré-testing

Annexe 2.



Annexe 2. Acquisition de la tolérance en fonction des conditions d'hébergement (SH, H2, H4, H8)

Résumé

L'alcool est une substance largement consommée plus souvent, de manière récréative et ne représente pas de danger pour l'individu. Cependant, une proportion non-négligeable de la population se situe dans une consommation problématique devenue chronique et dangereuse pour la santé du consommateur. À cet instant, on parlera de syndrome d'addiction alcoolique et plus largement de toxicomanie.

La toxicomanie et ses comportements sont sous-tendus par divers processus tels que la tolérance et la sensibilisation (ou tolérance inverse). Le premier désigne la diminution des effets mentaux, somatiques ou comportementaux pour une même dose de substance absorbée. Alors que le deuxième, désigne l'exact opposé, à savoir, l'augmentation progressive de ces effets pour une même dose de substance absorbée. En 1993, Robinson & Berridge introduisent le terme de « sensibilisation motivationnelle » qui se révélera être au centre des processus d'addiction. Depuis, le phénomène de sensibilisation fait l'objet de diverses études et son existence a été démontrée pour la plupart des drogues dont l'alcool. Son étude est possible via l'utilisation de modèles animaux et de la sensibilisation psychomotrice aux effets stimulants de la substance étudiée. De la même manière, la tolérance peut être étudiée via la tolérance aux effets hypothermique induite par l'administration chronique d'alcool.

La question sous-jacente de ce mémoire était de savoir s'il était possible d'atténuer voire de bloquer le développement de ces processus, notamment par l'enrichissement de l'environnement de manière physique ou sociale. Par conséquent, l'objectif de ce mémoire était d'investiguer l'impact d'un enrichissement de l'environnement préventif, qu'il soit physique (roue d'activité) ou social (mise en groupe), sur le développement de la sensibilisation psychomotrice et de la tolérance hypothermique chez la souris Swiss.

Nos principaux résultats démontrent que tous nos groupes développent une sensibilisation et une tolérance comportementales significatives. Il semblerait que l'enrichissement social s'avérerait être plus bénéfique que l'enrichissement physique. Cependant, les effets de l'enrichissement physiques sont plus complexes à expliquer.