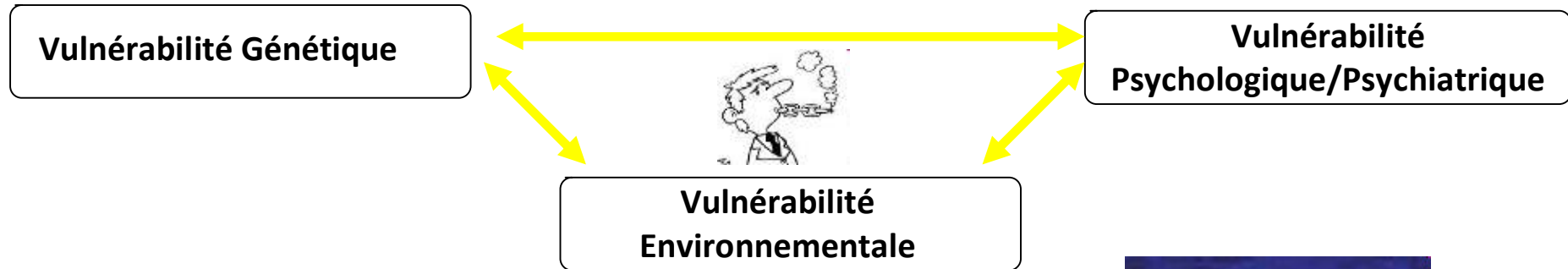


# TABAGISME ET COMORBIDITÉS ADDICTIVES : CARACTÉRISATION PRÉCLINIQUE DE L'IMPACT D'UNE MUTATION DE LA SOUS-UNITÉ ALPHA5 DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES SUR DIFFÉRENTES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT DE LA DÉPENDANCE À LA NICOTINE ET À D'AUTRES DROGUES D'ABUS

**BESSON MORGANE**

Le(s) auteur(s) n'a (ont) pas de lien d'intérêt

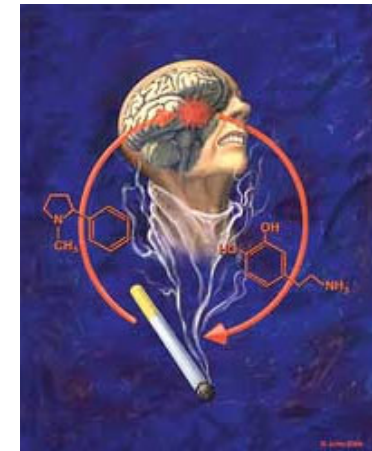
# Tabagisme et Récepteurs nicotiques (nAChRs)



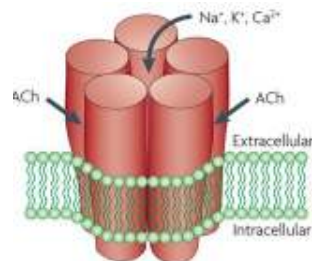
## Dépendance à la nicotine et nAChRs

\*Nicotine : composé psychoactif majoritairement responsable des propriétés addictives du tabac

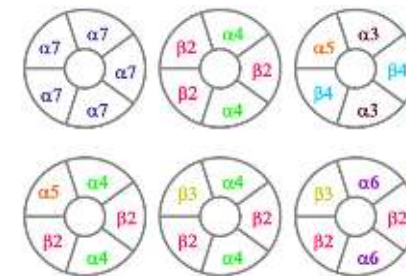
\*Agit par son interaction avec **les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine**



**nAChRs**: canaux ioniques pentamériques composés de sous-unités  $\alpha$  (1-10) et  $\beta$  (1-4)



*Différentes combinaisons pour différentes propriétés pharmacologiques*



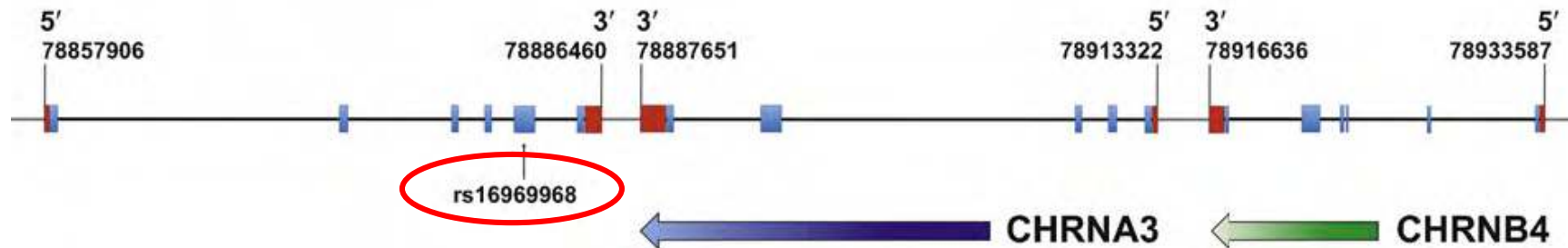
# Association entre rs16969968 ( $\alpha$ 5SNP) et tabagisme



GWAS

• Association: **CHRNA5/CHRNA3/CHRNB4**  $\leftrightarrow$  heavy smoking

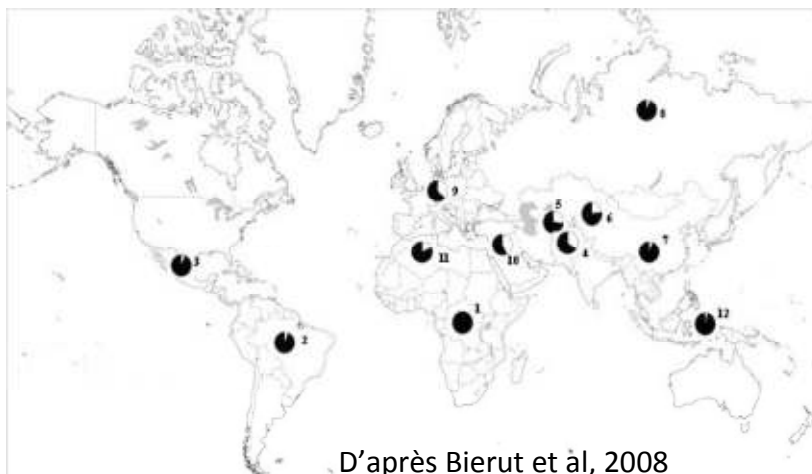
**CHRNA5**



**SNP $\alpha$ 5**  
**D398N**

$\leftrightarrow$  x2 risk for tobacco addiction  
(homozygous carriers)

Improgo *et al*, 2010



D'après Bierut *et al*, 2008

Large fréquence de distribution  
mondiale du SNP non-synonyme  $\alpha$ 5SNP  
rs16969968

Fréquence de distribution : 37 % en Europe;  
43 % au Moyen-Orient



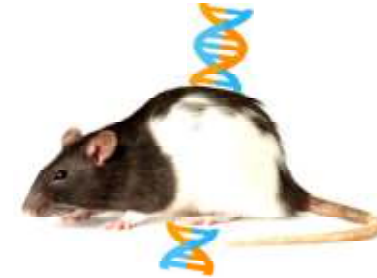
# Génération de lignées de rats transgéniques pour $\alpha 5$

→ Rôle des nAChRs\* $\alpha 5$  et impact du SNP $\alpha 5$  dans les processus associés à l'addiction?

**Nucléases à doigts de zinc :**

→ Rats 'Kockin' porteurs constitutifs du SNP $\alpha 5$

(Forget *et al*, Current Biology, 2018)

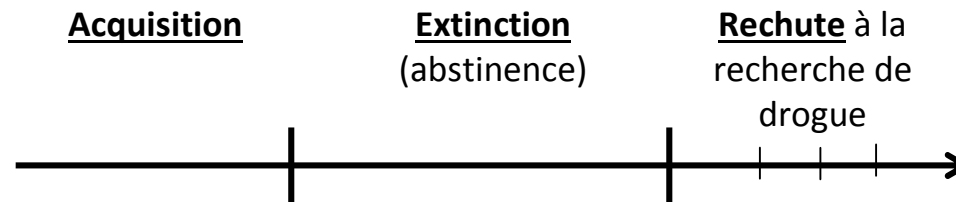


## Cycle de l'addiction

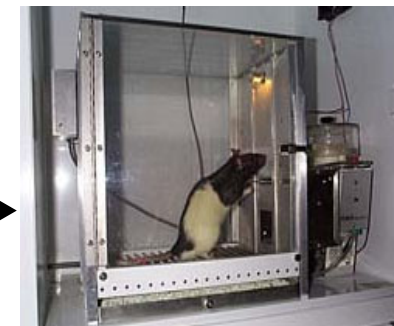


D'après Everitt, 2014

**Procédure d'auto-administration :**  
*modèle préclinique de l'addiction à fortes validités d'apparence et conceptuelle*



- Nicotine (IV)
- Cocaine (IV)
- Eth (orale)
- Food

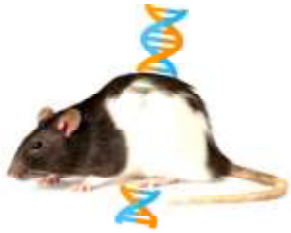


Auto-administration en boîtes opérantes

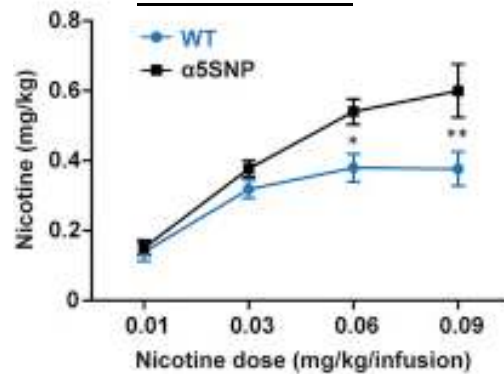


# Impact du SNP $\alpha$ 5 sur l'addiction à la nicotine

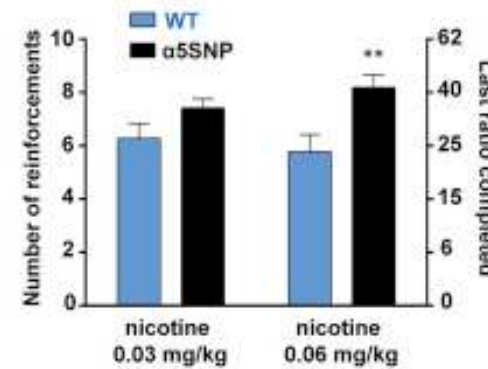
## Rats SNP $\alpha$ 5



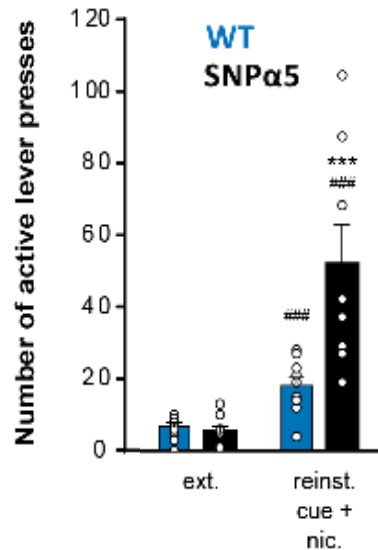
### ↑ consommation de nicotine à fortes doses



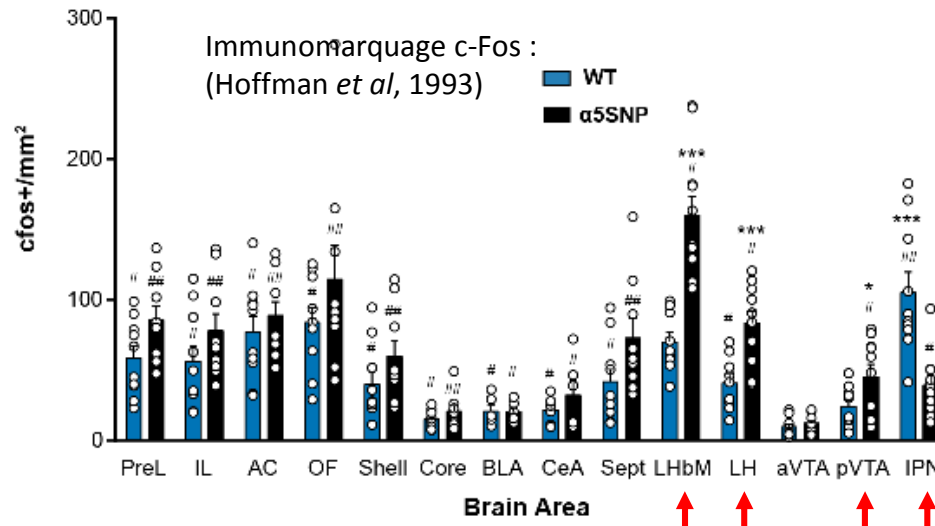
### ↑ motivation pour la nicotine



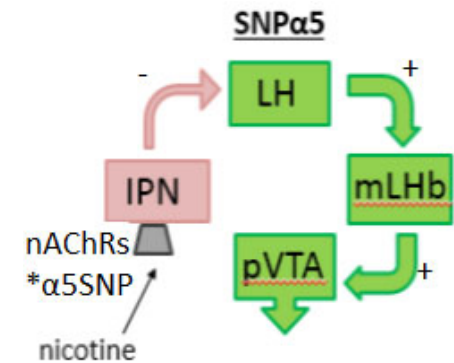
### ↑ rechute après abstinence



### Hypo- et hyper-activation de structures cérébrales



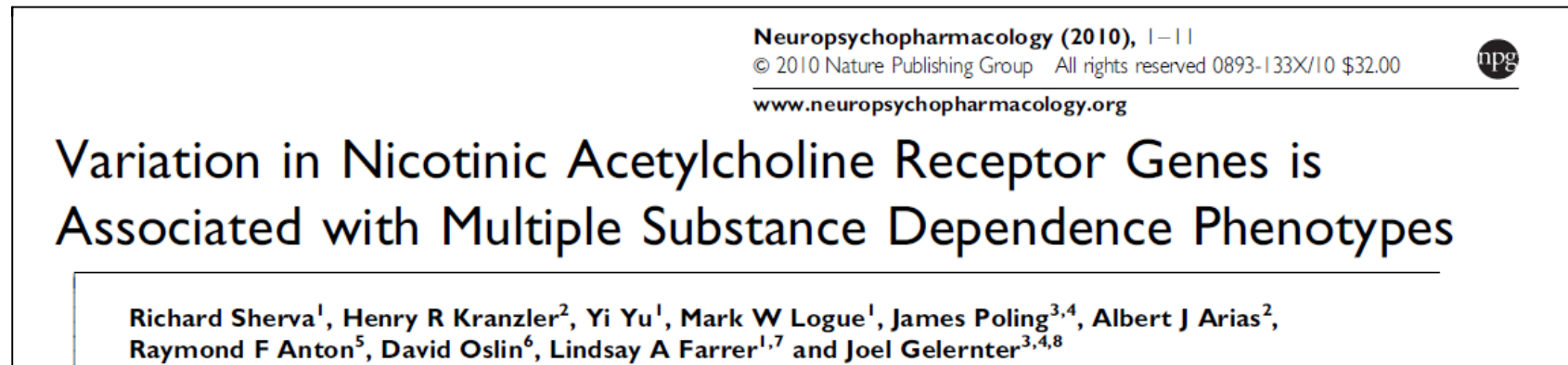
### Altération d'un système de 'frein'?



Forget *et al*, current biology 2018

## Au-delà de la nicotine: impact du SNP $\alpha$ 5 sur l'addiction à plusieurs substances

- \*Forte co-morbidité entre tabagisme et l'abus de plusieurs autres substances
- \*Vulnérabilité génétique commune à l'addiction à plusieurs substances différentes



**CHRNA5: multiple SNPs**

↕ **α5SNP: résultats contradictoires**  
\*Chen et al 2009  
\*Wang et al 2009  
\*Sherva et al 2010

**Alcohol addiction**

**CHRNA5: multiple SNPs**

↕ **α5SNP: effets protecteurs**  
\*Gruzca et al 2008  
\*Sherva et al 2010  
\*Aroche et al 2020

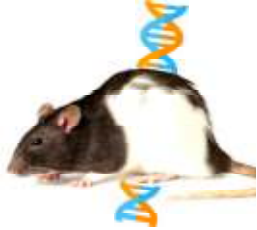
**Cocaine addiction**



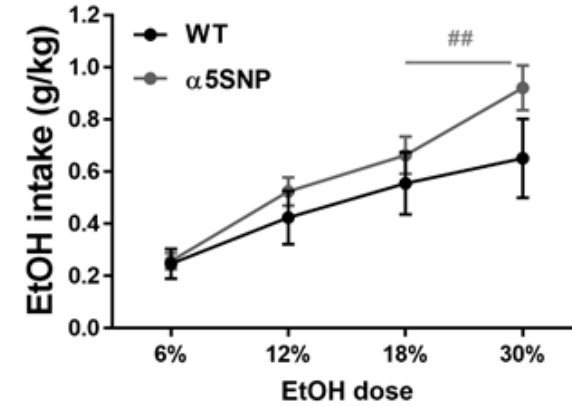
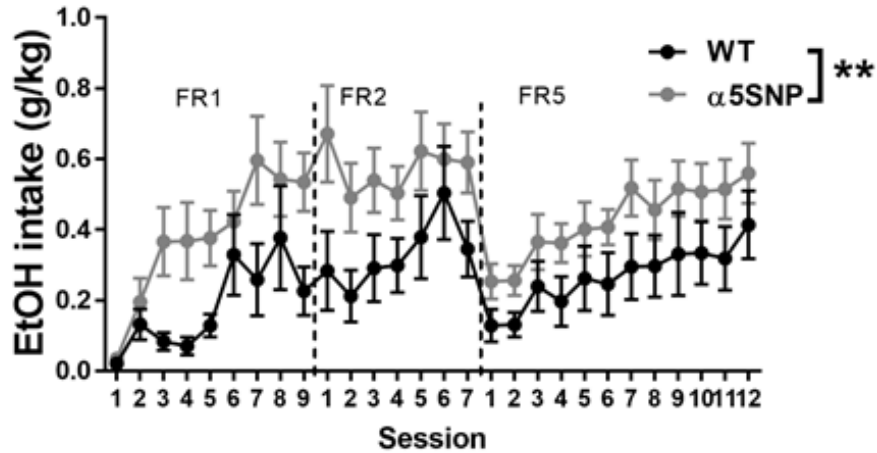


# Impact du SNP $\alpha$ 5 sur l'addiction à l'alcool

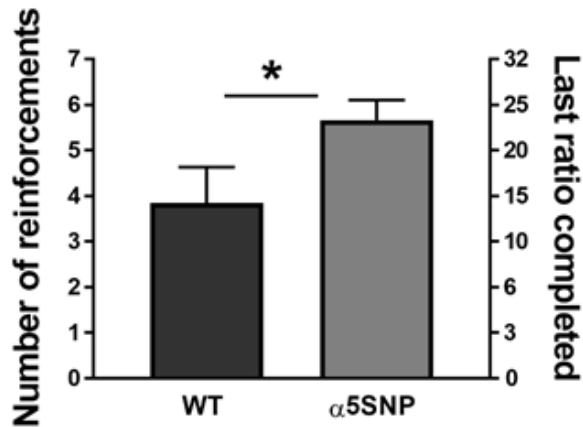
## Rats SNP $\alpha$ 5



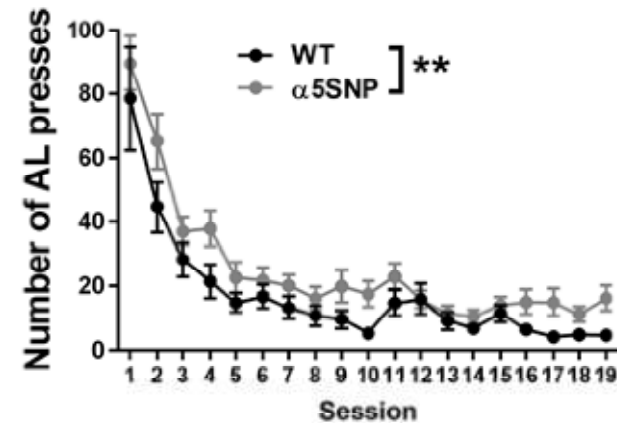
### $\uparrow$ consommation d'EtOH



### $\uparrow$ motivation pour l'EtOH

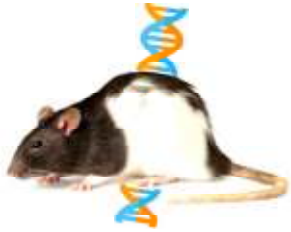


### Persistence à rechercher l'EtOH

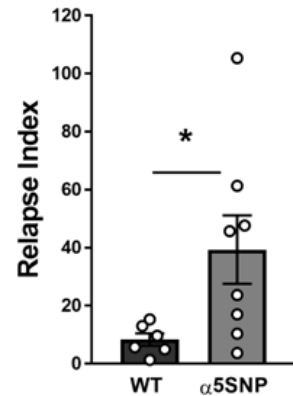


# Impact du SNP $\alpha$ 5 sur l'addiction à l'alcool

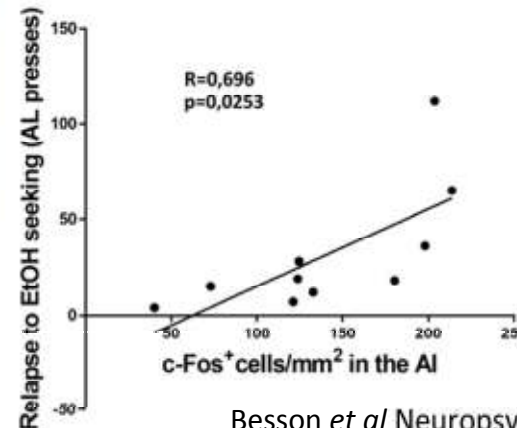
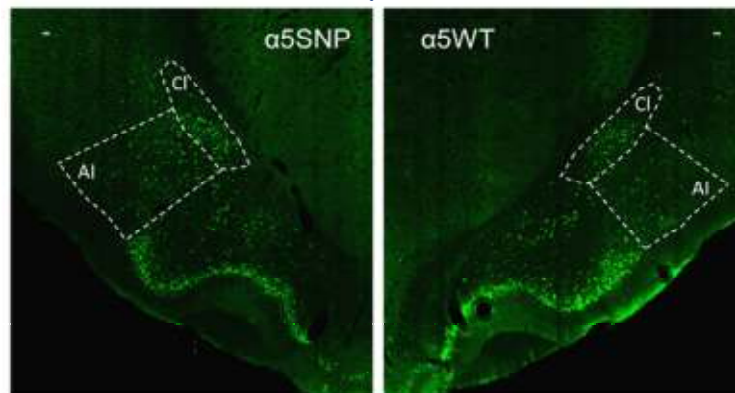
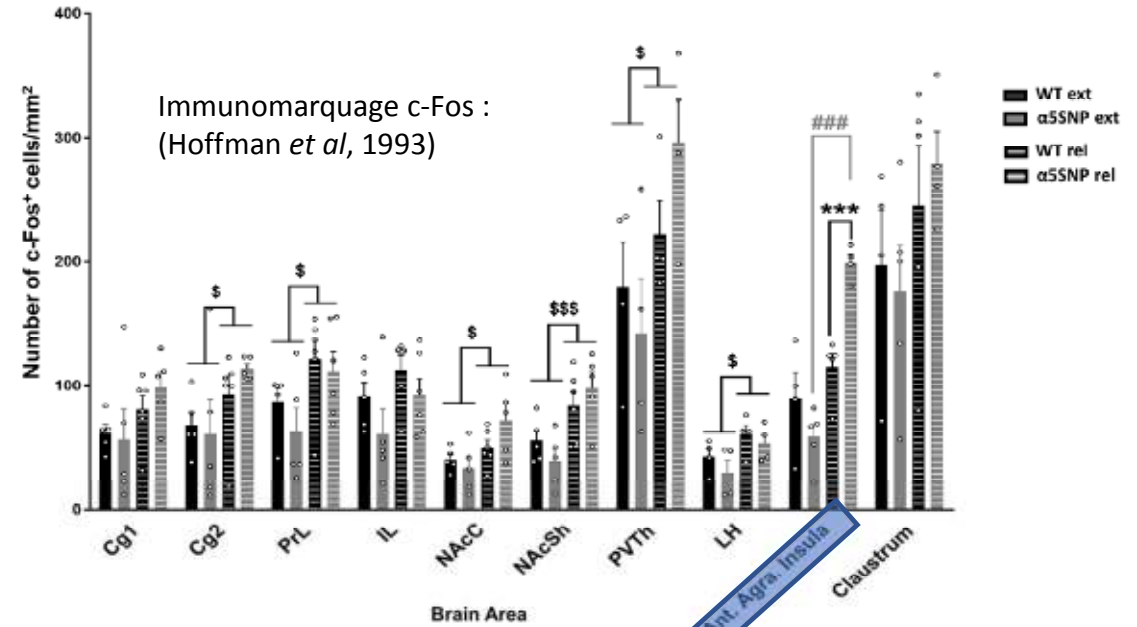
## Rats SNP $\alpha$ 5



### ↑ rechute après abstinence



### Hyper-activation de l'insula

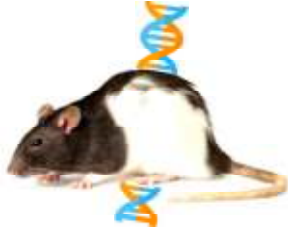


Besson *et al* Neuropsychopharmacology, 2019

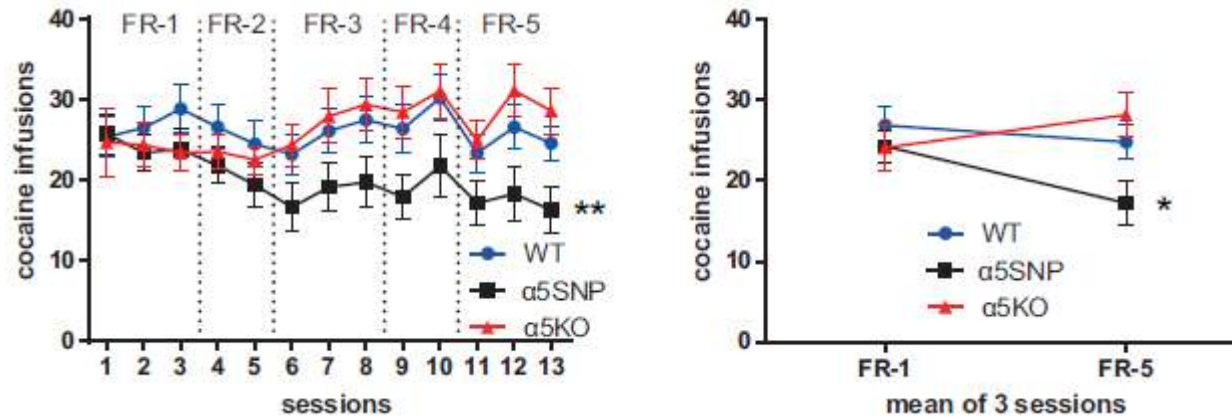


# Impact du SNP $\alpha$ 5 sur l'addiction à la cocaïne

## Rats SNP $\alpha$ 5

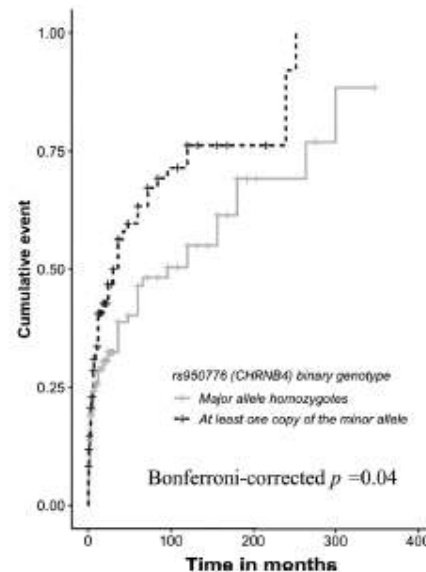


## Altération des dernières étapes d'acquisition de l'auto-administration de cocaïne



## ↑ délai de transition de la première consommation de cocaïne vers un abus de consommation

## Cohorte de patients cocaïnomanes



## Impact du SNP $\alpha$ 5 sur les récompenses naturelles : cas de la nourriture

\*Au-delà de son impact sur les propriétés renforçantes voire addictives de la nicotine, le SNP $\alpha$ 5 influence un ensemble de processus associés à l'addiction à l'alcool et à la cocaïne  
→ ***Impact général de ce SNP sur les mécanismes de la récompense?***

\*Addiction : traitement et apprentissage inadaptés des informations liées à la récompense (Everitt and Robbins, 2016 pour revue)

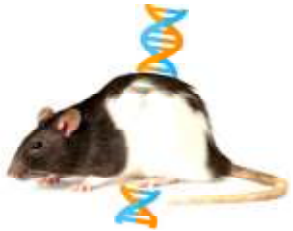
\*SNP $\alpha$ 5 : associé à un indice de masse corporelle (IMC) **plus élevé chez les non-fumeurs mais moins élevé chez les fumeurs** (Taylor et al, plus genetics, 2014)

→ ***Impact du SNP $\alpha$ 5 la consommation d'une nourriture particulièrement appétente (boulettes de sucrose)?***

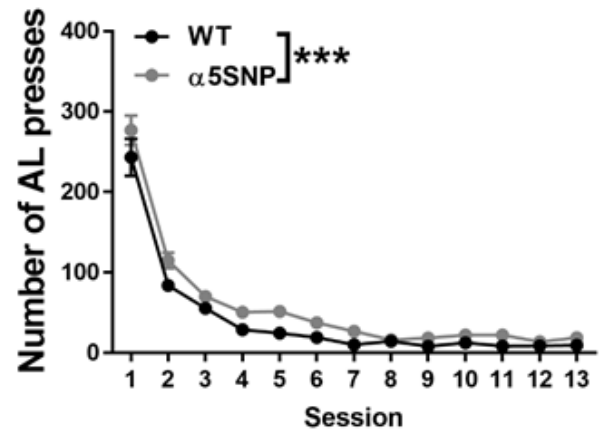


# Impact du SNP $\alpha$ 5 sur la consommation de nourriture

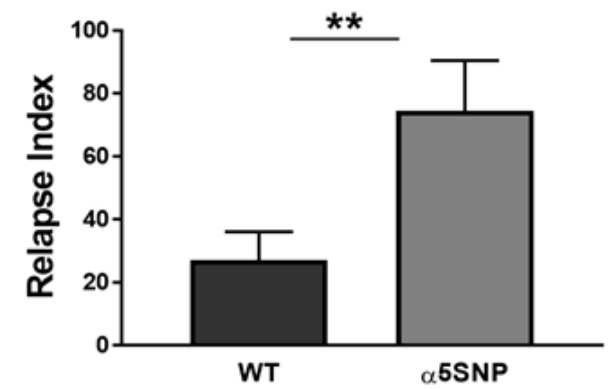
## Rats SNP $\alpha$ 5



### Persistance à rechercher la nourriture sucrée



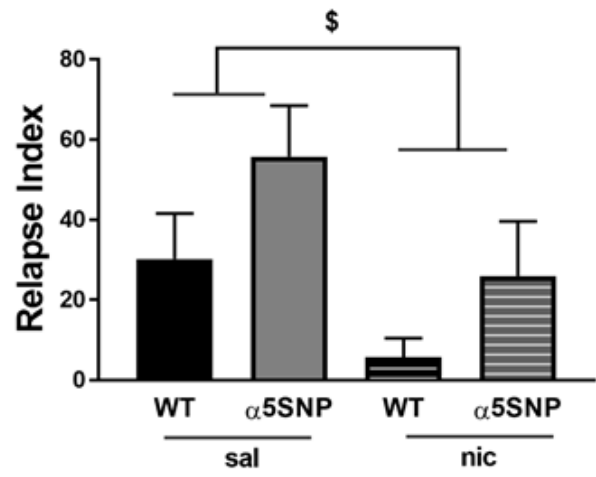
### ↑ rechute après abstinence



Nicotine :  
modulation de  
l'appétit et la  
prise de poids

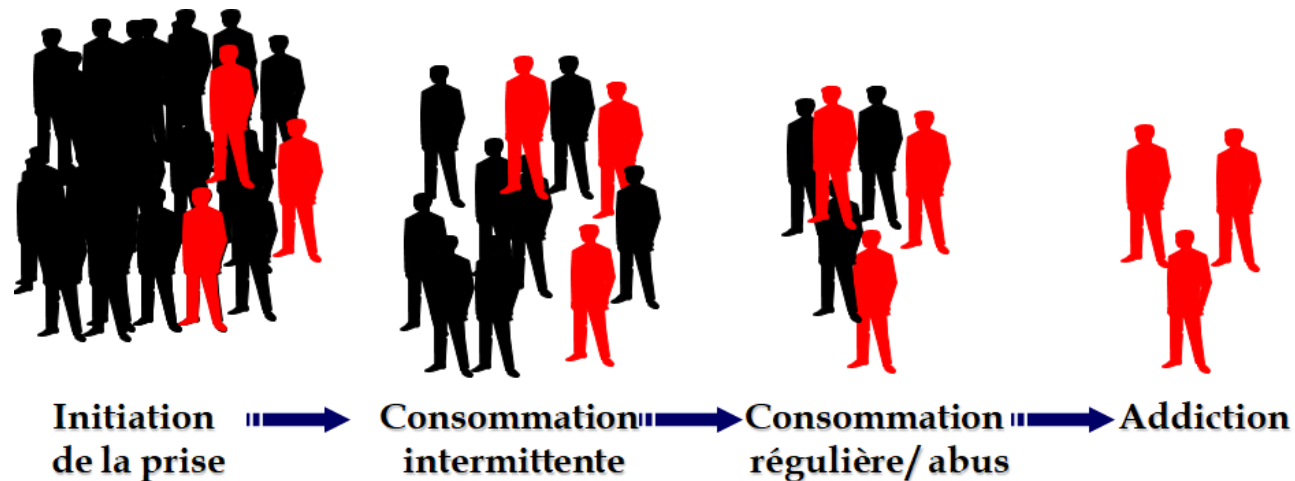
(Carlaco and Picciotto,  
2020 pour revue)

### ↓ rechute après exposition à la nicotine



Besson *et al* Neuropsychopharmacology, 2019

## Conclusions



**Au-delà de ses conséquences directes sur la réponse cérébrale à la nicotine, le rs16969968 impacte un ensemble de processus et de circuits cérébraux associés aux dépendances à l'alcool, à la cocaïne, et à l'appétence pour une nourriture sucrée.**

→ **Intérêt de nouvelles études précliniques et en génétique humaine pour affiner notre compréhension des mécanismes d'action de ce variant très fréquent**

→ **Modulateurs allostériques positifs des nAChRs\* $\alpha$ 5 : nouvelle stratégie potentielle de traitement/prévention de différentes addictions et troubles psychiatriques en comorbidité avec le tabagisme**



# Remerciements

## Neurobiologie Intégrative des Systèmes Cholinergiques

Rodolphe Blanco  
Caroline Corrêa  
Benoît Forget  
Romain Icick  
Uwe Maskos  
Stéphanie Pons  
Jonathan Robert

## Récepteur-canaux

Pierre-Jean Corringer  
Marc Gielen  
Marie Prévost

## Groupe Hospitalier Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris

Franck Bellivier  
Romain Icick  
Florence Vorspan

