

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

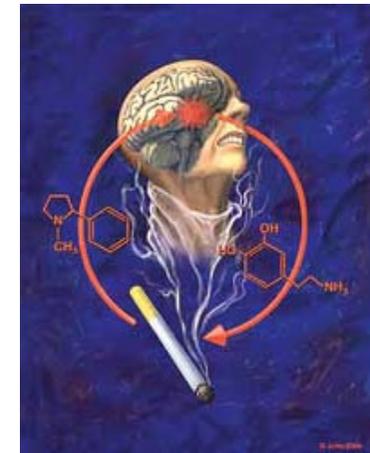
Tabagisme et Récepteurs nicotiques (nAChRs)



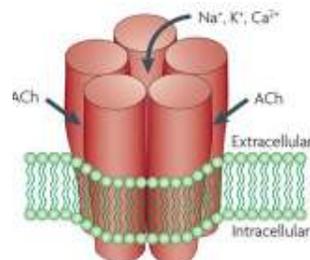
Dépendance à la nicotine et nAChRs

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

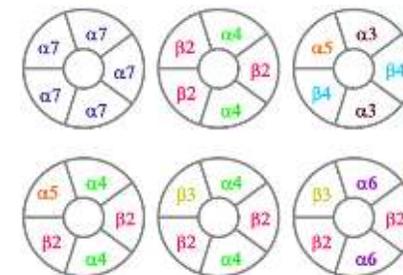
*Agit par son interaction avec **les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine**



nAChRs: canaux ioniques pentamériques composés de sous-unités α (1-10) et β (1-4)



Différentes combinaisons pour différentes propriétés pharmacologiques



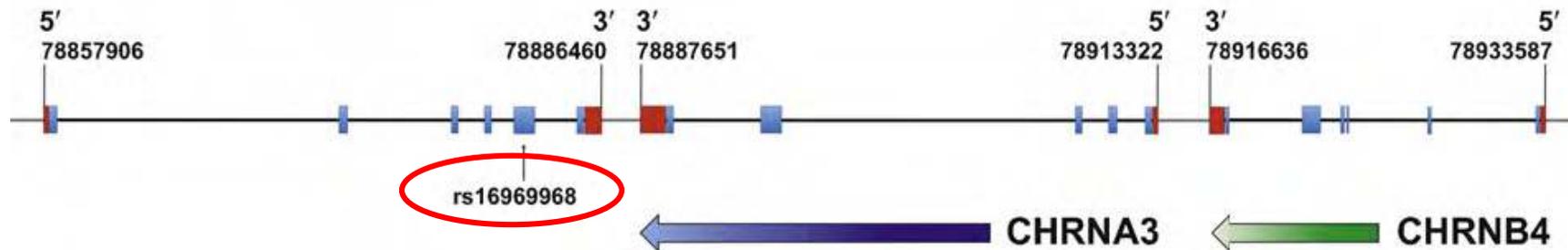
Association entre rs16969968 (α 5SNP) et tabagisme



GWAS

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

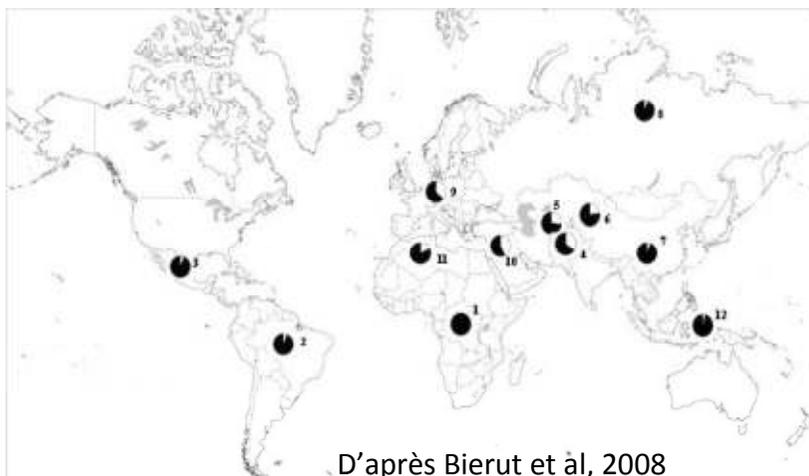
CHRNA5



SNP α 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 α 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?

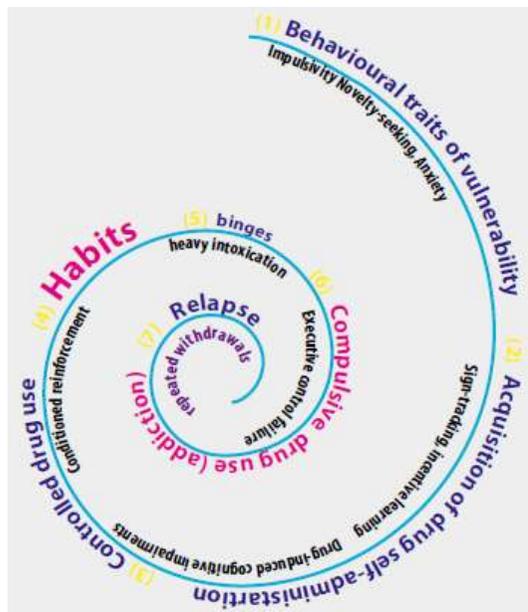
Nucléases à doigts de zinc :

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

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

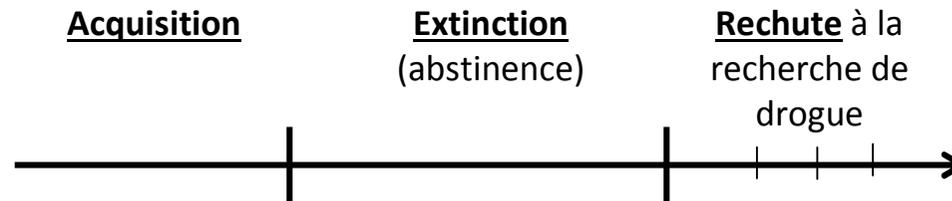


Cycle de l'addiction

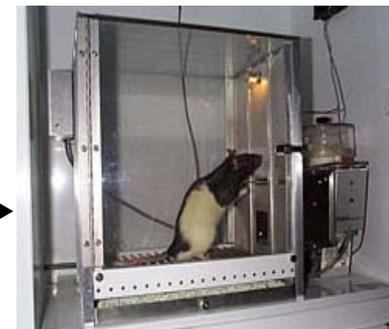


D'après Everitt, 2014

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



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

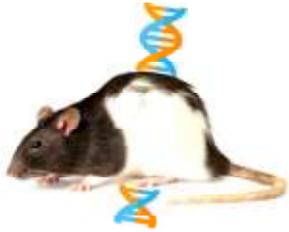


Auto-administration en boîtes opérantes

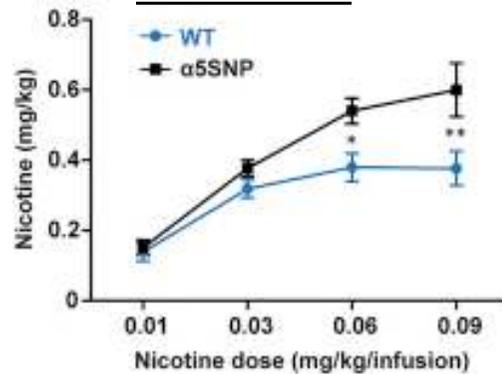


Impact du SNP α 5 sur l'addiction à la nicotine

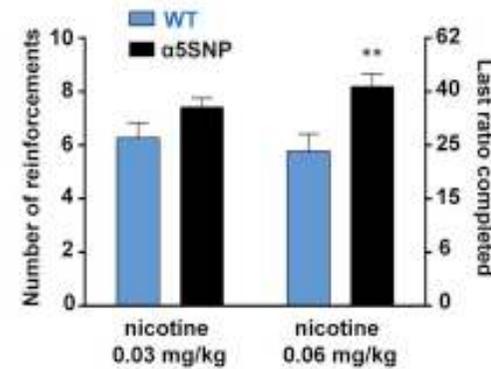
Rats SNP α 5



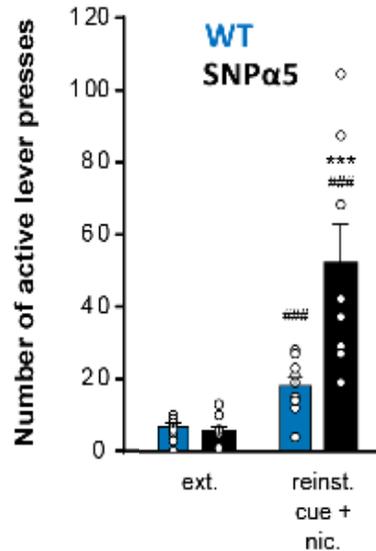
↑ consommation de nicotine à fortes doses



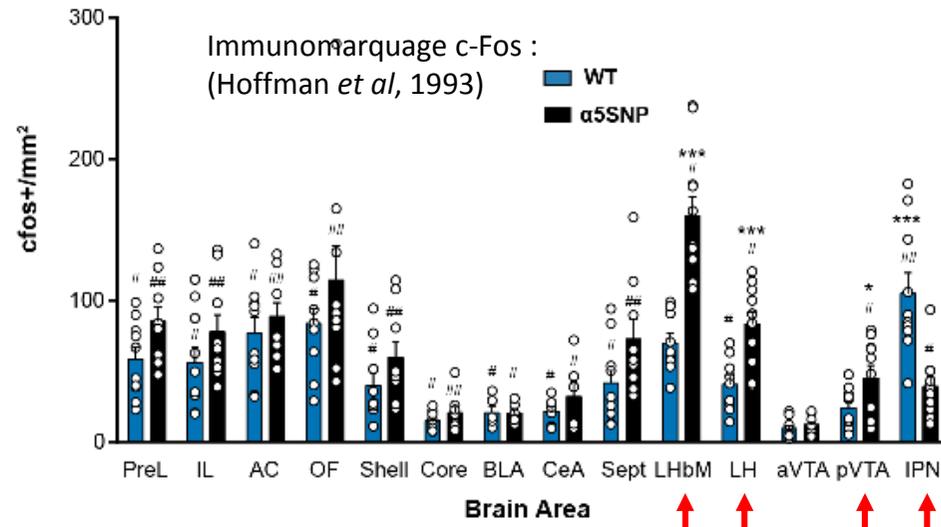
↑ motivation pour la nicotine



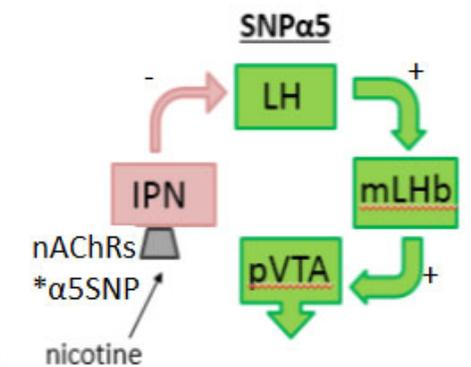
↑ rechute après abstinence



Hypo- et hyper-activation de structures cérébrales



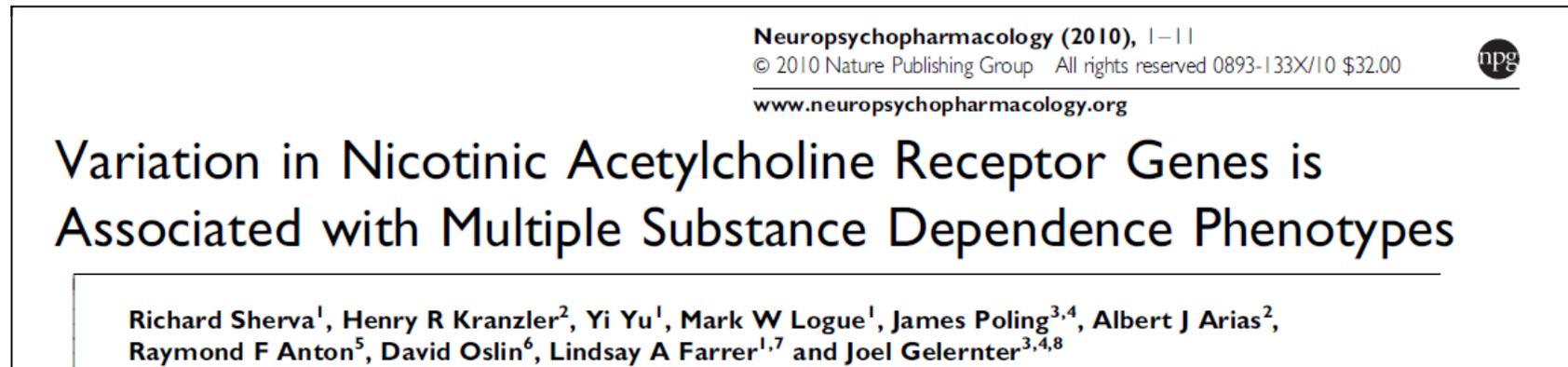
Altération d'un système de 'frein'?



Forget *et al*, current biology 2018

Au-delà de la nicotine: impact du SNP α 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

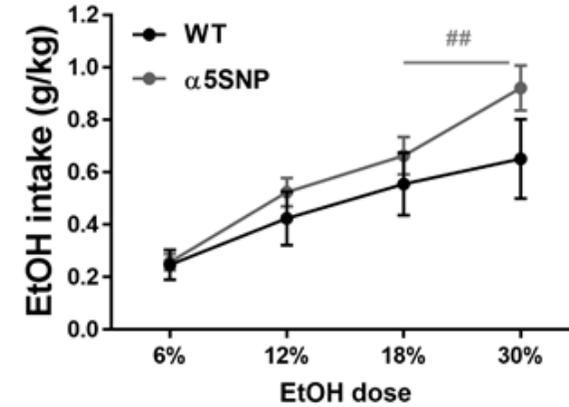
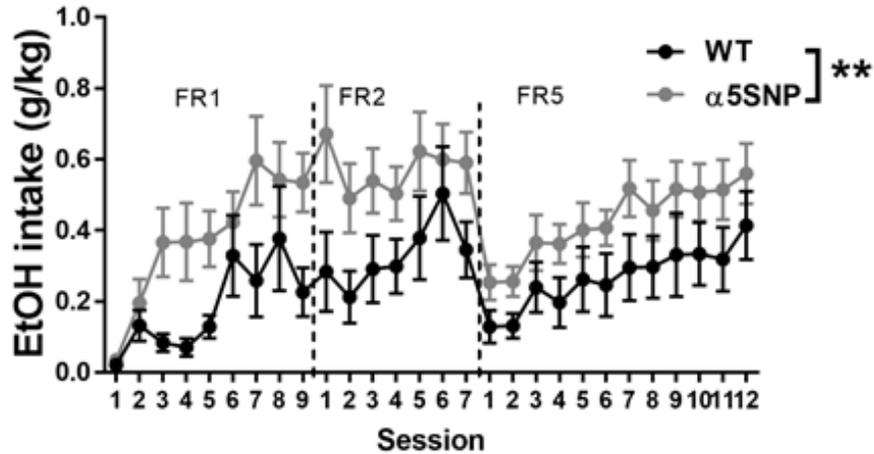


Impact du SNP α 5 sur l'addiction à l'alcool

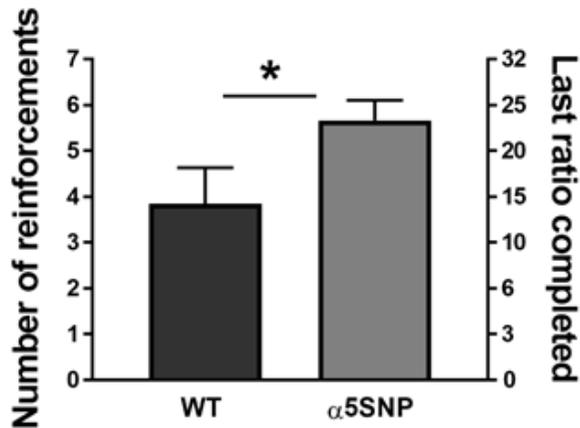
Rats SNP α 5



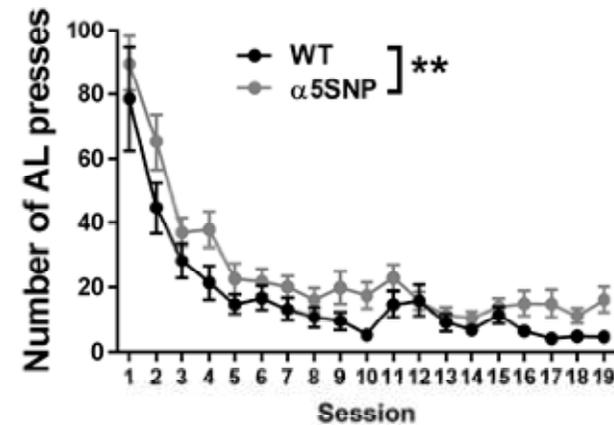
↑ consommation d'EtOH



↑ motivation pour l'EtOH

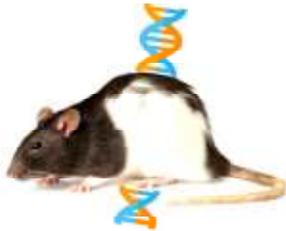


Persistence à rechercher l'EtOH

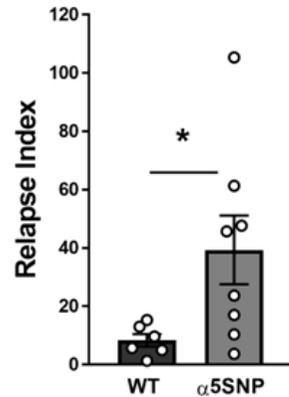


Impact du SNP α 5 sur l'addiction à l'alcool

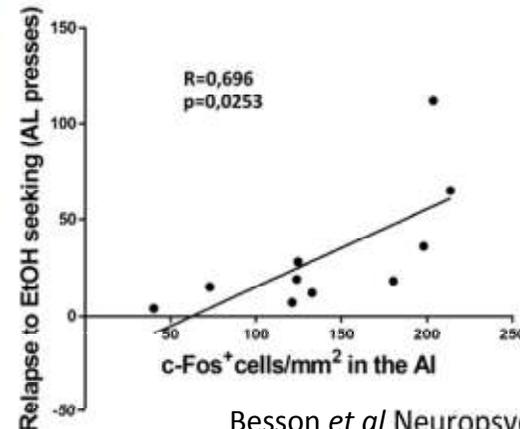
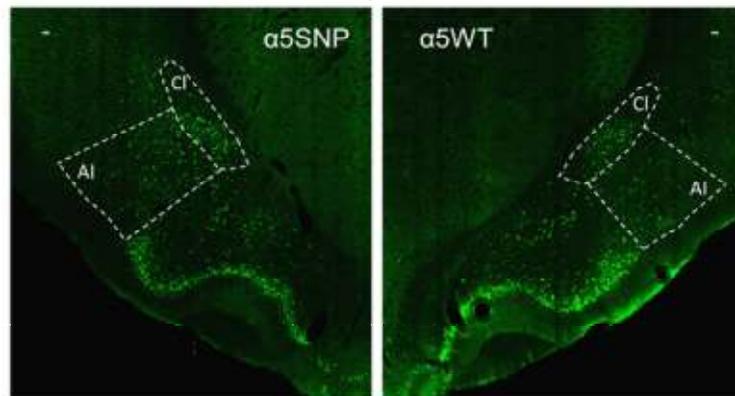
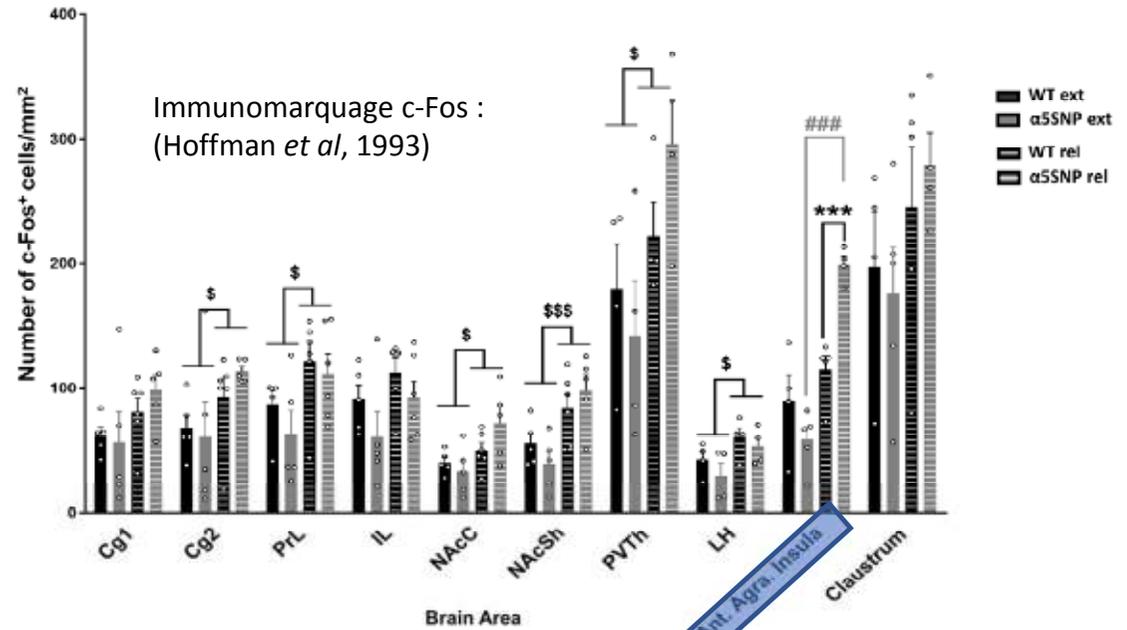
Rats SNP α 5



↑ rechute après abstinence



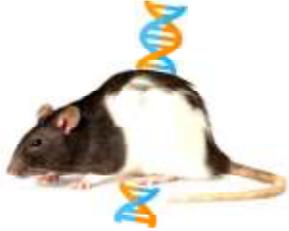
Hyper-activation de l'insula



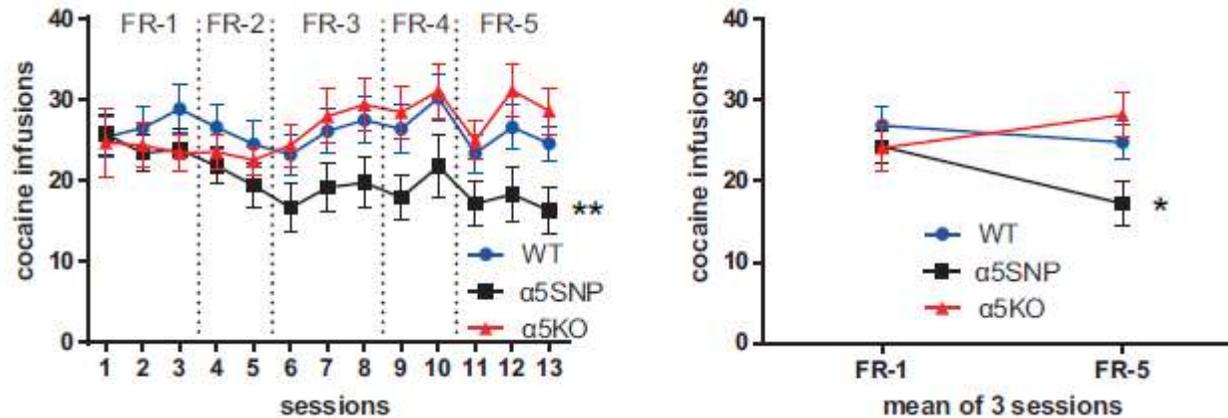
Besson *et al* Neuropsychopharmacology, 2019

Impact du SNP α 5 sur l'addiction à la cocaïne

Rats SNP α 5

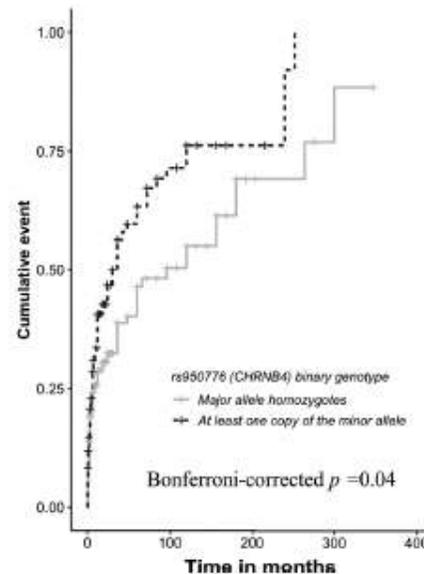


Altération des dernières étapes d'acquisition de l'auto-administration de cocaïne



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

Cohorte de patients cocaïnomanes



Impact du SNP α 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 α 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)

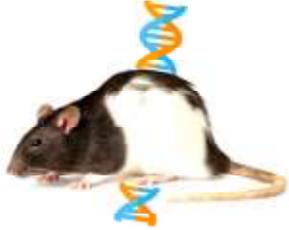
*SNP α 5 : associé à un indice de masse corporelle (IMC) **plus élevé chez les non-fumeurs mais moins élevé chez les fumeurs** (Taylor et al, plos genetics, 2014)

→ ***Impact du SNP α 5 la consommation d'une nourriture particulièrement appétente (boulettes de sucre)?***

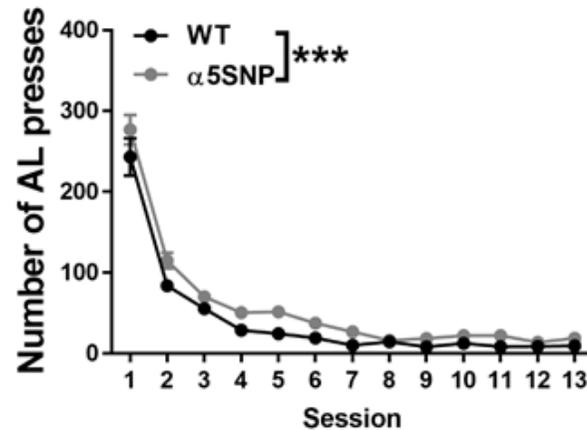


Impact du SNP α 5 sur la consommation de nourriture

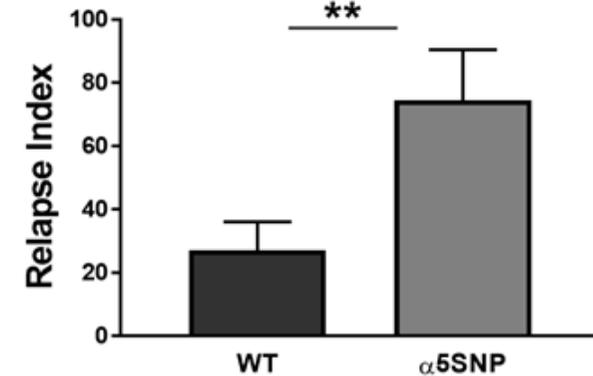
Rats SNP α 5



Persistance à rechercher la nourriture sucrée



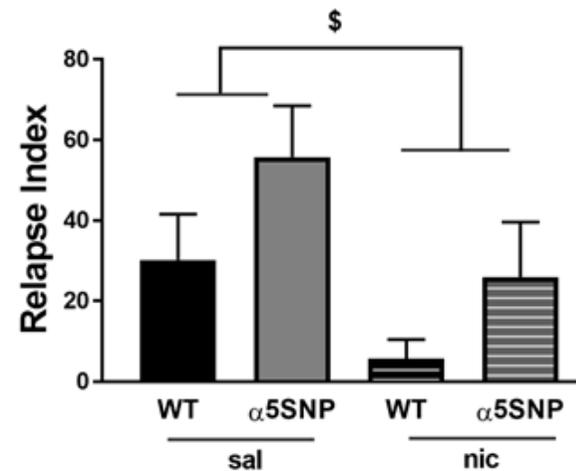
↑ rechute après abstinence



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

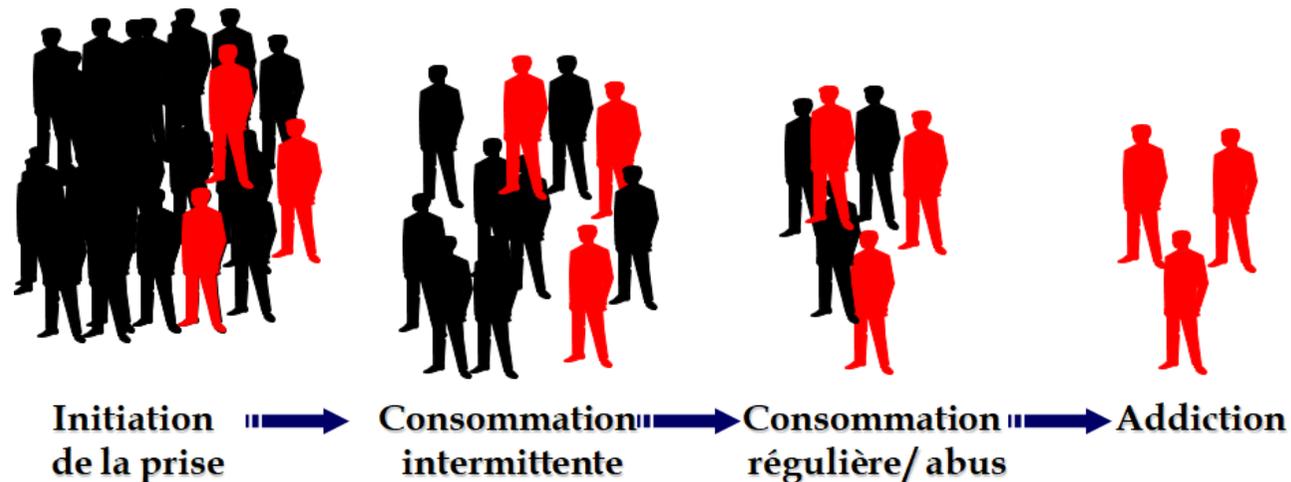
(Carlaco and Picciotto,
2020 pour revue)

↓ 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* α 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

