

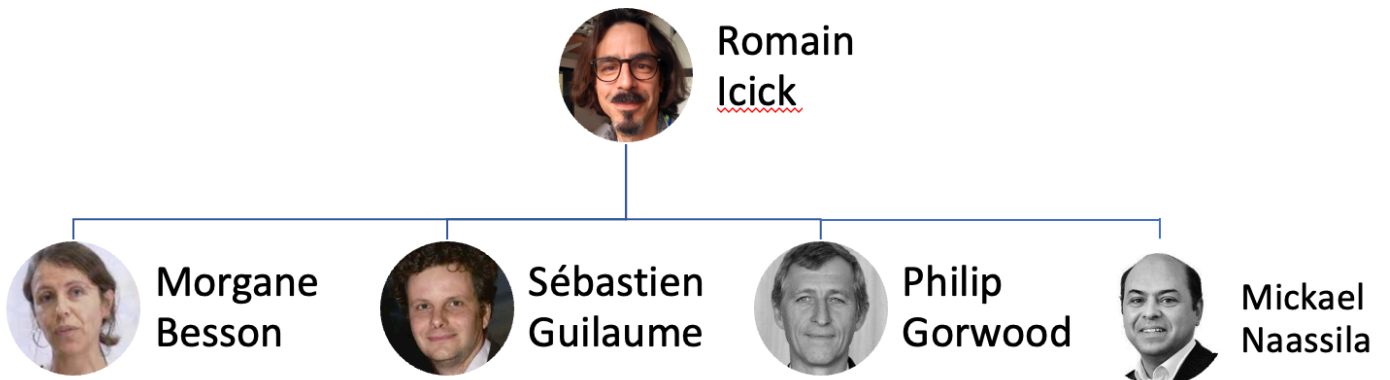


GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

Ipha5nAChR

[Accueil](#) > [Projets](#) > [alpha5nAChR](#)

Étude mécanistique translationnelle du rôle de la sous-unité alpha5 des récepteurs nicotiniques dans le spectre des troubles addictifs.

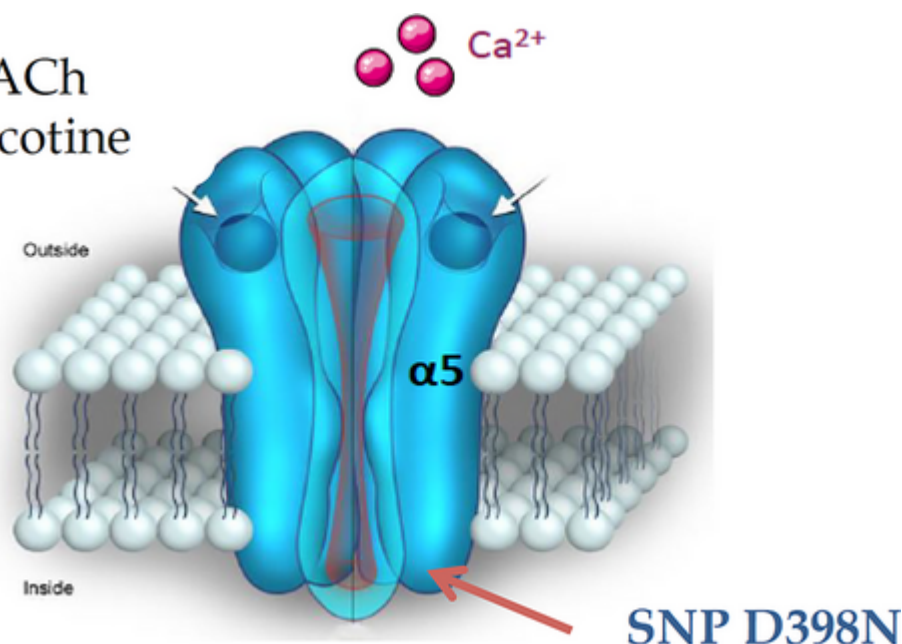


Coordinateur du projet : Dr ICICK Romain, Hôpital Fernand Widal
Pr Vorspan Florence, INSERM, Hôpital Fernand Widal

Partenaires:

Dr Besson Morgane, Institut Pasteur
Pr Gorwood Philip, Hôpital Sainte-Anne, INSERM
Pr Naassila Mickael, Université de Picardie Jules Verne, INSERM
Pr Guillaume Sébastien, Montpellier university Hospital

ACh
Nicotine



Le projet:

L'addiction est une maladie très fréquente, chronique et invalidante caractérisée notamment par des comportements compulsifs. Les traitements disponibles contre les addictions ont une efficacité limitée, de sorte que tabac et alcool restent deux causes majeures de morts évitables dans le monde. L'addiction au tabac - une cause majeure de morbi-mortalité en santé mentale – tient un rôle pivot dans l'extension de la comorbidité à d'autres addictions. Parmi elles, les plus fréquentes et invalidantes concernent l'alcool mais aussi les troubles du comportement alimentaire (TCA) avec une composante compulsive : la boulimie et l'hyperphagie boulimique, qui sont très similaires aux troubles addictifs.

Outre leur impact majeur en termes de coût sanitaire et sociétal, ces comorbidités soulèvent des questions cruciales en termes de facteurs de vulnérabilité aux troubles à composante compulsive. Or, un ensemble solide de données suggère que les TCA compulsifs et les addictions au tabac et à l'alcool partagent des facteurs étiologiques. Une meilleure caractérisation de leurs liens ouvrirait de nouvelles pistes physiopathologiques et, donc, thérapeutiques ; ainsi qu'une meilleure compréhension des bases neurales des comportements compulsifs en général.

L'objectif de ce projet est donc de caractériser la comorbidité des addictions au tabac et à l'alcool et des TCA compulsifs au plan clinique et surtout biologique, pour ouvrir des perspectives thérapeutiques. Pour cela, nous partirons d'une hypothèse forte impliquant des variations génétiques de la sous-unité 5 des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs). Ces récepteurs sont des pentamères canaux cationiques largement exprimés dans le cerveau, composés de sous-unités et pouvant s'assembler entre elles selon différentes combinaisons. Une multitude d'études génétiques humaines a identifié des associations entre des mutations des gènes CHRNA3, CHRNA5 and CHRNB4, codant respectivement les sous-unités 3, 5 et 4, avec un risque de tabagisme élevé. En particulier, un polymorphisme nucléotidique simple (rs16969968-A, dit '5SNP') dans le gène CHRNA5 a fait l'objet d'une recherche approfondie en raison de son association robuste avec l'addiction au tabac, identifiée notamment par des études d'associations pangénomiques. Le 5SNP est très fréquent et entraîne une modification de la protéine avec perte de fonction du récepteur. En complément de ces données robustes sur le tabac, certaines études ont suggéré des associations entre 5SNP avec l'addiction à l'alcool d'une part et avec l'indice de masse corporelle d'autre part. Ces dernières sont particulièrement intéressantes, car modulées par le statut tabagique. Pour étayer ces associations, le Partenaire 1 de notre consortium a utilisé des modèles novateurs de l'addiction à l'alcool et des TCA compulsifs, montrant que les rats 5SNP avaient une appétence plus élevée que les rats non porteurs de la mutation pour l'alcool et la nourriture attrayante. Comme chez l'Homme, cette appétence à la nourriture était normalisée dans une procédure d'AA chez les rats et que ce phénotype pouvait se normaliser par la nicotine.

Pour renforcer ces résultats, les partenaires 1 & 2 ont été lauréats d'appels à projets de lancement pour étudier l'association entre le 5SNP et les TCA compulsifs dans un échantillon de population générale recruté par le partenaire 2, générant deux résultats préliminaires majeurs : le 5SNP est associé à un indice de masse corporelle plus élevé - avec des différences entre les genres – et le 5SNP est associé à la boulimie évaluée par un questionnaire standardisé.

Au total, un nombre croissant de données désignent le 5SNP comme acteur-clé dans un large spectre de troubles addictifs, avec des points de cohérence majeurs entre l'Homme et le rongeur mis en évidence par les partenaires du consortium. De nouvelles études d'associations génétiques chez l'homme associées à des études précliniques longitudinales et mécanistiques sont à présent nécessaires afin de comprendre les relations entre TCA et addictions au tabac et à l'alcool, et comment le 5SNP influence ces liens, possiblement de manière synergique. Pour cela, nous proposons un programme ambitieux basé sur des expertises complémentaires, combinant des études génétiques sur trois grandes cohortes extensivement caractérisées pour ces trois troubles (partenaires 2 & 4) et leurs corrélats neuropsychologiques, et des études mécanistiques basées sur l'utilisation de modèles précliniques à forte valeur translationnelle (partenaires 1 & 3). Ce programme permettra de i) mieux caractériser

l'impact du 5SNP sur l'addiction à l'alcool et les TCA compulsifs, ii) déterminer si et comment ce SNP implique des mécanismes de passerelle et influence les combinaisons comorbides possibles entre addictions au tabac, à l'alcool et à la prise compulsive de nourriture, et iii) identifier les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent ces effets.