



GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

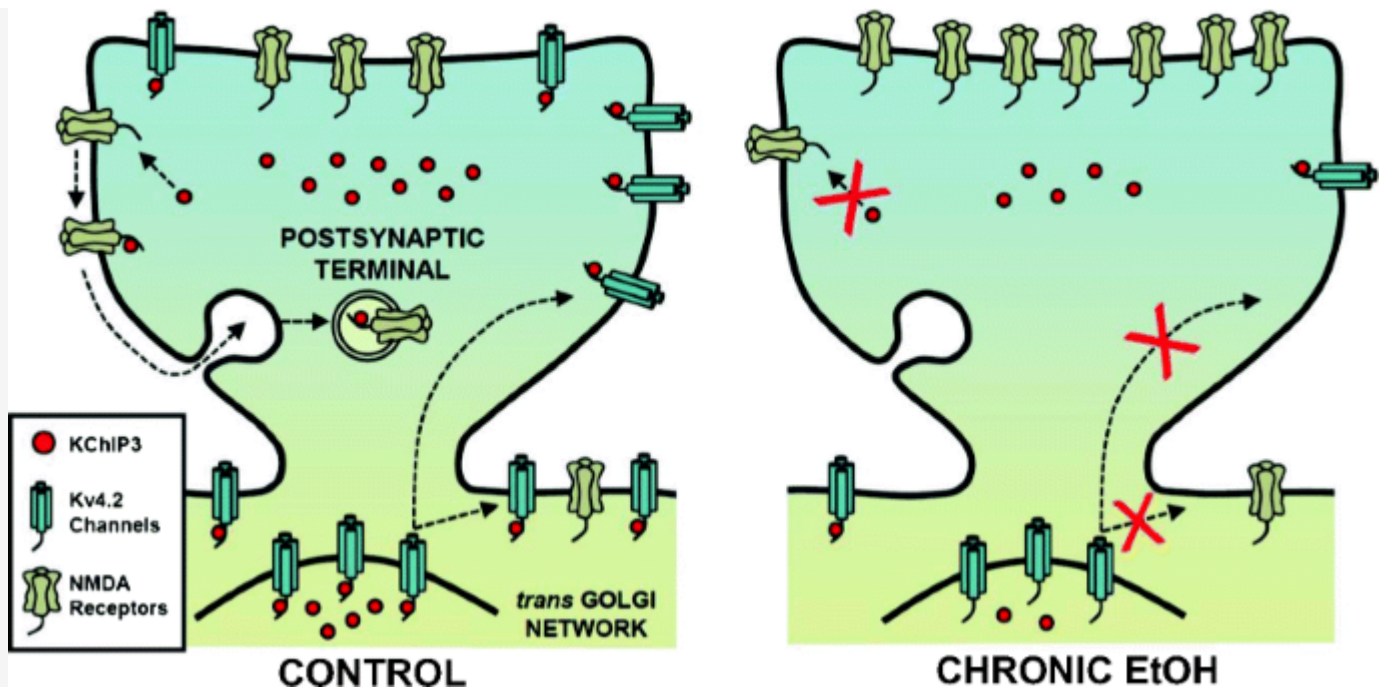
IA

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

Rôle du courant potassique IA dans le contrôle de l'excitabilité des neurones du striatum chez le rat dépendant à l'alcool.

La dépendance à l'alcool est caractérisée par un fort taux de rechute du fait d'un manque de thérapies suffisamment efficaces. Les critères de l'addiction à l'alcool (perte de contrôle, craving, motivation, sevrage et compulsion à consommer) sont associés au dysfonctionnement notamment du striatum ventral (noyau accumbens NAc) et dorsal impliquées, entre autres, dans la recherche et la prise compulsive d'alcool. Le «reward deficit syndrome» ou état hypodopaminergique (hypoDA) est proposé pour expliquer en partie la poursuite de la consommation malgré les conséquences négatives et la rechute. En effet, les patients abstinents montrent une diminution des fonctions dopaminergiques dans le NAc liée à l'état émotionnel négatif accompagnant abstinence et rechute. Dans la partie dorso-latérale du striatum, l'hypoDA est associé à la consommation compulsive d'alcool chez le rat. Cependant, les mécanismes cellulaires d'adaptation à cet état sont méconnus et les étudier permettrait de mieux comprendre comment les neurones s'adaptent et comment ces mécanismes sont impliqués dans les addictions.

L'adaptation d'activité des neurones se fait par analyse des informations synaptiques associée à l'excitabilité des neurones. Dans le striatum, l'alcool modifie la plasticité synaptique NMDA dépendante mais peu d'études rapportent des modifications de l'excitabilité neuronale. Or, l'excitabilité d'un neurone est crucial à son fonctionnement et est un mécanisme clé des comportements addictifs et d'autres maladies. Ainsi, d'autres pathologies en dehors des addictions, caractérisées par un état hypoDA s'accompagnent d'une hyperexcitabilité des neurones du striatum due à une diminution du courant potassique IA (KIA), un acteur clé de l'excitabilité des neurones.



De plus, un lien fonctionnel existe entre les récepteurs NMDA (RNMDA) et KIA, indiquant que les altérations de la plasticité synaptique suite à la prise répétée de drogues peuvent être liées à des modifications d'excitabilité. Dans ce contexte, le GRAP a montré que les neurones épineux moyens (NEM) de la partie centrale du NAc sont hyperexcités après alcoolisations répétées chez le rat (8 injections i.p. à 3g/kg, éthanol 20% v/v) par blocage de KIA.

Cette hyperexcitabilité est également présente après 2 mois d'une consommation volontaire d'éthanol (20% v/v) en libre choix et s'accompagne d'une surexpression d'une forme phosphorylée de Kv4.2 qui forme le canal KIA. Ces résultats permettent de postuler que le blocage de KIA jouerait un rôle dans le développement de l'addiction à l'alcool. Cependant, les NEM expriment soit des récepteurs D1 à la dopamine (DA), soit des D2 et les rôles des D1+ et D2+ dans les différents aspects comportementaux des addictions restent à définir. Les D1+ provoqueraient la prise incontrôlable de drogues alors que les D2+ freineraient ce phénomène. D'autres études suggèrent que l'action des D1+ et D2+ serait synergique. Il est donc nécessaire de mieux analyser comment ces deux types de neurones adaptent leur activité chez des animaux présentant des comportements assimilables à ceux de l'addiction, en comparaison avec ceux qui maintiennent une consommation modérée malgré une exposition identique à l'alcool. Nous émettons l'hypothèse d'une hyperexcitabilité des NEM-D1+ chez des animaux pluri-symptomatique d'addiction à l'alcool par diminution de KIA.

L'objectif du projet est d'étudier KIA dans les NEM-D1+ et NEM-D2+ du NAc et du striatum dorsal, *ex vivo* à l'aide d'enregistrements patch-clamp cellule entière sur tranche coronale de striatum obtenues chez des rats adultes ayant consommé de manière chronique de l'alcool et dont les critères d'addiction seront évalués (consommation, motivation à consommer, résistance à la punition). Cette méthodologie permettra de sélectionner les individus vulnérables face à l'addiction. De plus, l'utilisation d'approches conditionnelles à l'aide de rats transgéniques D1:Cre et d'un virus «switch-color» permettra d'identifier les D1+ et D2+. Les voies de régulation des niveaux de phosphorylations de KIA seront déterminées ainsi que l'existence d'une interaction entre R-NMDA et KIA. Enfin, KIA sera manipulé *in vivo* afin de bloquer les conséquences de la dépendance à l'alcool en utilisant une stratégie d'inactivation conditionnelle. Ce projet désignera KIA comme cible thérapeutique innovante car les outils thérapeutiques actuels, peu efficaces, ciblent les altérations de la transmission synaptique induites par l'alcool mais pas les conductances membranaires. Ce projet démontrera de manière originale et innovante le rétablissement homéostatique d'un comportement en intervenant sur l'excitabilité des neurones centraux dopaminergiques.