



GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

APSICO

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

Etudes des mécanismes cellulaires et moléculaires de la mémoire associée au contexte de consommation d'alcool et cibler ces mécanismes avec la psilocybine – RAPSICO (Rechute Alcool PSIllocybine Contexte)

Coordinateur du projet: Dr Jérôme Jeanblanc



Partenaire du projet: Dr Sébastien Carnicella, Grenoble Institut Neurosciences GIN - Équipe "Physiopathologie de la Motivation"



Interview Jérôme Jeanblanc MAAD

"Intérêt des psychédéliques dans l'addiction à l'alcool"

Les troubles de la consommation d'alcool touchent une part importante de la population générale et ont des conséquences dramatiques aussi bien au niveau individuel qu'au niveau collectif. Ces troubles sont caractérisés par une perte du contrôle de la consommation, une prise compulsive et des épisodes de rechute répétés. D'une part, le contexte associé aux épisodes de consommation de la drogue joue un rôle central aussi bien dans la prise de drogue que dans la rechute. D'autre part, ces phénomènes sont contrôlés par un ensemble de structures cérébrales bien connues (cortex préfrontal (PFC), noyau accumbens (NAcc) et aire tegmentale ventrale (ATV)) et connectées entre elles par les systèmes de neurotransmission dopaminergiques (DAergique), glutamatergiques, GABAergiques et sérotoninergiques. Parmi les nouvelles pistes thérapeutiques, l'utilisation des psychédéliques rencontre un intérêt important avec des essais précliniques et cliniques en cours dans le monde avec diverses substances telles que le LSD ou la psilocybine. Le récepteur 5HT2A, cible principale des psychédéliques, module la voie DAergique méso-cortico-limbique et participe à la formation de la mémoire contextuelle. Il est donc tout à fait pertinent d'étudier les mécanismes d'action de la psilocybine sur les phénomènes de consommation abusives d'alcool ainsi que sur la rechute associée au contexte. Nous avons montré, entre autres, une diminution de la consommation d'alcool par la psilocybine lorsque celle-ci est administrée avant un épisode de consommation dans un contexte spécifique associé à l'alcool mais pas dans l'environnement d'hébergement habituel. De plus nous avons montré une augmentation de l'expression du gène codant le récepteur D2 de la dopamine, qui est un modulateur bien connu de la consommation d'alcool, et qui est aussi connu pour former un hétérodimère avec le récepteur 5HT2A. Cette régulation n'a été observée que chez des rats consommant de manière chronique de l'alcool et aussi bien dans le PFC que dans le NAcc. L'ensemble de nos résultats préliminaires nous ont amenés à proposer l'hypothèse selon laquelle l'activation par la psilocybine des récepteurs 5HT2A dans le circuit de récompense effacerait la mémoire du contexte associée à la consommation de drogue et pourrait ainsi réduire et/ou prévenir les rechutes. Dans ce projet, nous proposons une série d'expériences comportementales, neurochimiques et génétiques visant à moduler l'activation et/ou les niveaux d'expression des récepteurs 5HT2A dans au niveau du PFC, du NAcc et de l'ATV dans différents paradigmes d'administration d'alcool impliquant des modifications contextuelles dans 2 espèces complémentaires, le rat et la souris. Nous avons déjà montré des effets différentiels des médicaments et des drogues en fonction du sexe, donc pour améliorer notre approche translationnelle, nous étudierons tous ces aspects neurobiologiques, neurochimiques et comportementaux aussi bien chez les mâles que chez les femelles. Le projet sera divisé en 4 tâches convergentes mais indépendantes les unes des autres. Dans les 2 premières tâches nous caractériserons finement les effets comportementaux et neurobiologiques aussi bien de la psilocybine que de l'exposition chronique d'alcool sur les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques (transmissions dopaminergiques phasique – voltamétrie cyclique rapide et dopamine imaging – et tonique – microdialyse –, expression de récepteurs, autoradiographie, IRMf). Dans les 2 autres tâches, nous utiliserons une approche interventionnelle pour expliquer les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de l'effet de la psilocybine sur la consommation d'alcool et la rechute que nous avons déjà démontrés. Dans un premier temps, nous étudierons spécifiquement le substrat neurobiologique de l'effet de la psilocybine par une approche de d'invalidation de l'expression (knock-down) du récepteur 5HT2A dans les différentes structures d'intérêt. Dans un second temps nous étudierons le rôle de l'hétérodimérisation du récepteur 5HT2A et du récepteur D2 à la dopamine dans l'effet de la psilocybine. Ce projet, qui rassemble une grande variété d'approches, apportera des informations cruciales dans la compréhension des mécanismes d'action des psychédéliques dans les troubles de la consommation d'alcool. Nos résultats fourniront les preuves de concept pour de futurs essais cliniques sur l'utilisation de psychédéliques comme traitement des troubles de l'usage d'alcool.