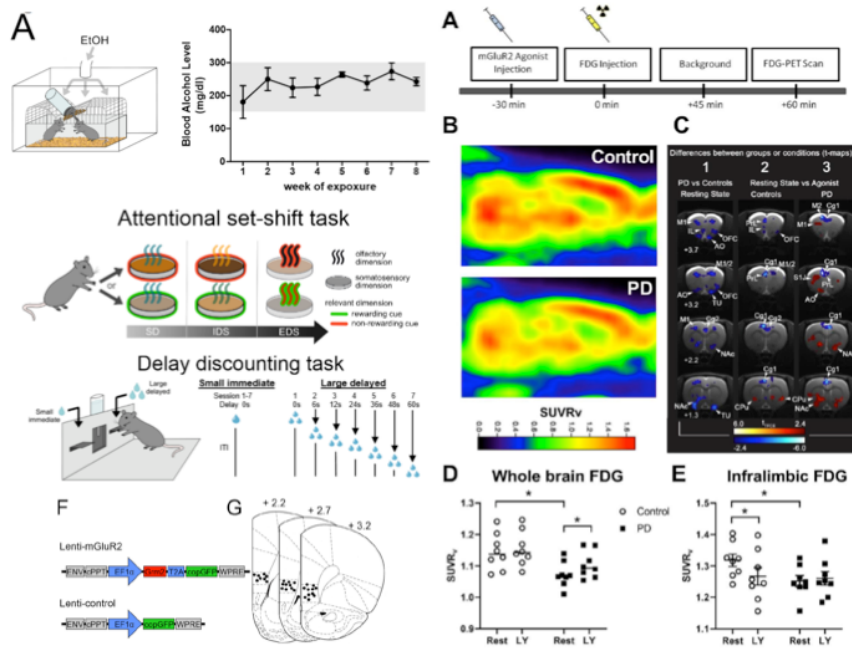


La psilocybine, un nouveau traitement de l'alcoolisme qui rétablit l'expression des récepteurs mGluR2 à la base de l'envie de boire et les déficits cognitifs.



L'envie irrésistible de boire et le manque de flexibilité mentale sont caractéristiques de l'alcoolisme. Trouver un médicament qui pourrait inverser ces deux symptômes est un enjeu majeur dans l'amélioration de la prise en charge de la maladie. Dans un article publié dans la prestigieuse revue *Science Advances*, les chercheurs de l'UPJV ont découvert le mécanisme d'action par lequel la psilocybine, un psychédélique actuellement testé chez les patients, réduit les déficits cognitifs et l'envie de boire dans l'alcoolisme.

Dans ce travail, les auteurs ont utilisé un modèle animal d'alcoolisme dans lequel les rats sont rendus dépendants par l'exposition chronique et intermittente à des vapeurs d'alcool. Les auteurs ont d'abord démontré que les rats alcoolodépendants présentent des déficits des fonctions exécutives, comme chez les patients, avec des atteintes de leurs performances dans des tests comportementaux d'inversion d'apprentissage (flexibilité cognitive) et de dépréciation de la récompense (préférence réduite pour une récompense plus importante mais différée). Ces déficits sont liés à une diminution de l'expression des récepteurs métabotropiques de type 2 du glutamate (mGluR2) dans les neurones glutamatergiques du cortex préfrontal (qui se projettent dans le noyau accumbens, structure clé dans l'addiction) des rats et des patients alcoolodépendants. La surexpression de mGluR2 dans les neurones du cortex préfrontal (et notamment du cortex infralimbique) grâce à un lentivirus abolit les déficits cognitifs. A l'inverse, l'extinction de l'expression du gène codant mGluR2 (*grm2*), grâce à un petit ARN en épingle à cheveux (shRNA) induit une phénotypie de l'alcoolisme chez des rats témoins qui vont eux aussi présenter les mêmes déficits cognitifs et une augmentation de la rechute à consommer de l'alcool après une période d'abstinence.

Dans l'optique de recherche de nouveaux traitements, les auteurs ont testé la psilocybine et démontré que cette molécule rétablit l'expression de mGluR2 dans le cortex préfrontal des rats alcoolodépendants en même temps qu'elle diminue leur consommation d'alcool (comme le fait le lentivirus qui diminue l'expression de mGluR2

dans ce même cortex préfrontal). Enfin les auteurs ont démontré, comme chez l'Homme, une diminution de l'activité cérébrale grâce à des expériences d'imagerie par tomographie par émission de positons (PET). Cette diminution d'activité cérébrale est partiellement rétablie par une molécule activatrice des récepteurs mGluR2. Dans le cortex préfrontal (infralimbique), alors que la molécule activatrice du mGluR2 diminue l'activité cérébrale, elle est sans effet chez les rats alcoolodépendants, ce qui est plausible puisque l'expression du mGluR2 est réduite chez eux. Cette expérience permet d'envisager le repérage des individus répondeurs au traitement par la psilocybine, grâce à une stratégie de biomarqueur utilisant l'imagerie PET. En effet, le déficit d'activité cérébrale dans le cortex infralimbique et l'absence de réponse à la molécule activatrice mGluR2 signe l'expression réduite de mGluR2 et donc la plus forte probabilité que ces sujets répondent à la psilocybine.

Au total, ce travail a permis une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes cérébraux à la base des déficits cognitifs et de l'envie de boire dans l'alcoolisme. La psilocybine serait efficace grâce à sa capacité à contrer ces mécanismes impliquant les récepteurs mGluR2 du cortex infralimbique. Les premières études sur l'efficacité de la psilocybine chez les patients alcoolodépendants sont très encourageantes.

Référence de l'article :

Marcus W. Meinhardt†, Simone Pfarr†, Grégory Fouquet†, Cathrin Rohleder, Manuela L. Meinhardt, Janet Barroso-Flores, Rebecca Hoffmann, Jérôme Jeanblanc, Elisabeth Paul, Konstantin Wagner, Anita C. Hansson, Georg Köhr, Nils Meier, Oliver von Bohlen und Halbach, Richard L. Bell, Heike Endepols, Bernd Neumaier, Kai Schönig, Dusan Bartsch, Mickael Naassila††, Rainer Spanagel††, Wolfgang H. Sommer††.

Psilocybin targets a common molecular mechanism for cognitive impairment and increased craving in alcoholism.

Science Advances. Doi : [10.1126/sciadv.abh2399](https://doi.org/10.1126/sciadv.abh2399)

† premiers co-auteurs, †† derniers co-auteurs