

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Rôle des interactions neuro-gliales dans l'addiction à la cocaïne (Astro&Co)
Coordonnateur scientifique du projet	Glenn DALLERAC Equipe Astrocytes & Cognition, Institut des Neurosciences Paris-Saclay ; UMR 9197, CNRS Université Paris-Sud
Référence de l'appel à projets (année)	Lutte contre les addictions aux substances psychoactives – Addictions 2019

1) Contexte et objectifs du projet

Le traitement de l'information par le cortex préfrontal joue un rôle majeur dans les modulations du circuit de la récompense, dont la sur-activation induit les phénomènes d'addiction. Nous avons récemment montré que les astrocytes régulent les niveaux de dopamine du cortex préfrontal. Dans la mesure où les astrocytes forment un réseau extrêmement connecté via les jonctions communicantes, notre hypothèse propose que les astrocytes captent la dopamine libérée par transmission volumique au niveau des varicosités dopaminergiques neuronales et la redistribue de manière plus fine au sein du cortex préfrontal, y jouant ainsi un rôle dans la plasticité des réseaux synaptique induite par la prise de cocaïne.

Les objectifs de la présente étude sont 1/ de déterminer si les astrocytes jouent un rôle dans l'addiction à la cocaïne et 2/ d'identifier les voies astrogliales impliquées dans les modulations des niveaux de dopamine extracellulaire en situation physiologique ou sous cocaïne.

2) Méthodologies utilisées

Nous avons utilisé une approche multidisciplinaire. L'immunohistochimie a permis de détecter les molécules astrocytaires d'intérêts. L'électrophysiologie a permis d'évaluer la transmission synaptique. De manière importante nous avons utilisé l'imagerie 2-photons de senseurs dopaminergiques fluorescents nous permettant pour la première fois d'observer et quantifier les libérations toniques de dopamine. Enfin, les tests comportementaux chez les souris invalidées pour des molécules astrocytaires clés des processus cellulaires testés (VMAT2 et Cx30) nous ont permis d'évaluer le rôle des astrocytes dans la réponse comportementale à la cocaïne, ainsi que dans la motivation à l'auto-administration de récompense.

3) Principaux résultats

Les résultats obtenus dans cette étude pilote nous ont permis de déterminer que 1/ les astrocytes sont compétents pour libérer la dopamine, 2/ les astrocytes régulent les niveaux toniques de dopamine au sein du circuit de la récompense et 3/ les régulations astrocytaires de dopamine contribuent à la motivation à obtenir une récompense.

4) Impacts potentiels de ces résultats

Nous montrons pour la première fois qu'au sein du circuit de la récompense, les astrocytes jouent un rôle majeur dans les libérations toniques de dopamine et que cette fonction semble jouer un rôle clé dans la motivation à obtenir une récompense. La recherche développée ici est donc importante pour la communauté neuroscientifique puisqu'elle apporte un nouveau cadre de lecture impliquant les astrocytes dans les libérations toniques et les neurones dans les libérations phasiques de dopamine au sein du circuit de la récompense.