

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	Rôle de l'homéostasie du cholestérol cérébral dans l'addiction et dans le phénomène de rechute
Coordonnateur scientifique du projet	Nathalie THIRIET Université de Poitiers Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques INSERM U1084 Équipe « Neurobiologie et Neuropharmacologie de l'addiction »
Référence de l'appel à projets (année)	Lutter contre les usages de substances psychoactives et les addictions – 2021

1) Contexte et objectifs du projet

Ce projet visait à étudier si le métabolisme cérébral du cholestérol pourrait représenter une cible thérapeutique contre l'addiction, une pathologie caractérisée par un risque durable de rechute, et pour laquelle les thérapies efficaces restent limitées.

Sur la base de données préliminaires montrant que la surexpression de la cholestérol 24-hydroxylase, codée par le gène CYP46A1, dans le striatum dorsal réduisait la recherche de cocaïne chez des rats addicts, ce projet visait à mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques responsables de ces effets bénéfiques. Le premier objectif était d'évaluer si ces résultats peuvent être généralisés à d'autres drogues d'abus. Le second était de rechercher si l'auto-administration de cocaïne modifie les niveaux de cholestérol cérébral et de ses métabolites. Le troisième objectif était d'étudier l'impact sur les changements morphologiques induits par la cocaïne, tandis que le quatrième visait à analyser les conséquences sur la plasticité synaptique striatale. Le dernier objectif était d'évaluer par photométrie la réactivité striatale au contexte de consommation.

2) Méthodologies utilisées

L'étude a utilisé l'auto-administration intraveineuse, méthode de référence pour l'étude de l'addiction, combinée à une procédure de mesure de la recherche de drogues. Les rats se sont auto-administré des substances d'abus ou de la nourriture selon des procédures spécifiques après manipulation du métabolisme du cholestérol pendant une phase d'abstinence. Cette approche a permis d'évaluer les effets de la manipulation du métabolisme du cholestérol sur le comportement de recherche de drogues et de rechercher les mécanismes associés aux effets comportementaux.

3) Principaux résultats

La surexpression de l'enzyme de dégradation du cholestérol (24-hydroxylase/CYP46A1) dans le striatum dorsal, et plus spécifiquement dans sa partie dorso-médiane, a réduit la recherche de cocaïne mesurée dans un test de rechute. Aucune conséquence sur la recherche de nourriture n'a été observé, démontrant une spécificité pour la recherche de drogues. Aucun

changement des taux de cholestérol, de ses précurseurs ou de ses métabolites n'a été observé dans le striatum dorsal après des auto-administrations de cocaïne. Cependant, le turnover du cholestérol a bien été augmenté par la surexpression de la CYP46A1, ce qui pourrait contribuer à la diminution de la recherche de cocaïne observée. Par ailleurs, nous avons observé que la surexpression de la CYP46A1 a réduit la proportion des épines dendritiques matures dans le striatum dorsal chez les animaux qui se sont autoadministrés la cocaïne, ce qui suggère des changements de communication neuronale suite à cette manipulation.

4) Impacts potentiels de ces résultats

Ces résultats ont des implications cliniques majeures car ils démontrent que l'activation du turnover du métabolisme du cholestérol spécifiquement dans le striatum dorso-médian réduit la recherche de cocaïne. Ainsi, cibler ce métabolisme représente une piste thérapeutique pour traiter efficacement l'addiction.