

Synthèse publiable du rapport final

Titre du projet	De la prise de risque au jeu pathologique : Les réseaux périneuronaux du cortex préfrontal comme substrats neurobiologiques des comportements addictifs
Coordonnateur scientifique du projet	Catherine LE MOINE Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INCIA) – CNRS UMR 5287
Référence de l'appel à projets (année)	Substances psychoactives et comportements avec pouvoir addictif – 2023

1) Contexte et objectifs du projet

La prise de décision risquée peut passer d'un état adaptatif à un état pathologique, caractéristique des addictions comportementales. Les signaux audiovisuels ont des effets stimulants sur les choix risqués, comme dans les casinos modernes, et peuvent potentialiser le jeu pathologique. Ces processus sont susceptibles d'être sous-tendus par des dysfonctionnements neuronaux associés à des fonctions exécutives inadéquates au sein des zones préfrontales qui jouent un rôle clé dans ces processus.

Pour aborder ces questions nous avons proposé de 1) Développer une tâche comportementale chez le rat afin d'étudier les choix allant de la prise de décision adaptative à la prise de décision risquée inadéquate par l'ajout de stimuli audiovisuels, et évaluer la contribution des zones préfrontales (OFC et mPFC) ; et 2) Analyser et quantifier l'expression des réseaux périneuronaux (PNNs) dans l'OFC et le mPFC lors de la prise de décision adaptative et inadéquate en situation de risque.

2) Méthodologies utilisées

Nous avons cherché à développer une nouvelle tâche probabiliste dans laquelle l'animal choisit entre une option certaine, garantissant une modeste récompense alimentaire, et une option risquée, offrant une plus large récompense mais incertaine. La probabilité de récompense varie : à $p=0.6$ (risque faible), l'option risquée est avantageuse et à $p=0.1$ (risque élevé), désavantageuse. La nouveauté est que l'apprentissage intègre ici une variation des probabilités descendante (de 0.6 à 0.1) et ascendante (de 0.1 à 0.6) dans une même session, pour tester à la fois le désengagement et l'engagement au risque. La contribution des circuits préfrontaux est évaluée soit par lésions excito-toxiques (NMDA) ou approches pharmacogénétiques (AAV8-CamKII-hM4di-mCherry). L'analyse de l'expression de marqueurs des PNNs est réalisée par immunohistochimie.

3) Principaux résultats

Nos données valident l'implémentation de la tâche probabiliste dans laquelle l'ordre des probabilités varie au cours d'une même session, et où les animaux adaptent effectivement bien leur choix au niveau de risque en vigueur. Cependant l'ajout des indices audiovisuels n'a

pas eu d'impact significatif sur la dynamique d'apprentissage ni les choix finaux. Nos données neurobiologiques suggèrent que les différentes régions de l'OFC ne contribuent pas de manière spécifique au choix dans notre tâche, mais plutôt à la délibération. Enfin si l'expression des PNNs peut rendre compte de la plasticité cérébrale, la corrélation avec la flexibilité comportementale n'a pas pu être établie à ce stade.

4) Impacts potentiels de ces résultats

Nous avons développé une tâche qui permet d'évaluer la capacité des individus à estimer et à mettre à jour la probabilité du risque, et à adapter leur choix pour maximiser les gains. Cependant nous n'avons pas pu implémenter un modèle de décision inadaptée en situation de risque, ni trouver un marqueur adéquat des régions préfrontales (OFC et mPFC). Compte tenu des données obtenues dans ce projet d'amorçage, il nous semble plus pertinent d'aborder la question du développement des addictions comportementales par le biais de la vulnérabilité individuelle dans ce type de modèle comportemental.