Remodelage du connectome fonctionnel et vulnérabilité à l'alcool induite par délétion du gène GPR88

Laetitia Degiorgis[1], Tanzil Arefin[2], Sami Ben-Hamida[3], Vincent Noblet[1], Marion Sourty[1], Thomas Bienert[2], Marco Reisert[2], Dominik von Elverfeldt[2], Brigitte L. Kieffer[3,4], Laura-Adela Harsan[1,5]

[1]Laboratoire ICube, Université de Strasbourg-CNRS [2]Departement of Radiology, Medical Physics, University of Freiburg, Allemagne [3]Dpt Psychiatrie, Université McGill, Montréal Canada, [4]INSERM U1114, Dpt Psychiatrie CHU de Strasbourg [5]Département de Biophysique et Médecine Nucléaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, CHU de Hautepierre

Objectifs : L'exposition prolongée et répétée à l'alcool peut être responsable de nombreuses altérations cérébrales, allant de l'échelle moléculaire au connectome fonctionnel(1). D'après une précédente étude, la délétion d'un gène codant pour le récepteur GPR88 chez des souris (GPR88-KO) induit une augmentation de leur consommation d'alcool(2). L'implication de ce gène dans l'addiction à l'alcool fait de celui-ci une cible particulièrement pertinente pour révéler des mécanismes prédictifs du développement de ce trouble ou mettre en place de futurs traitements. Ainsi, nous avons comparé par IRM l'effet de la consommation d'alcool chez des souris saines (CTL) et GPR88-KO afin de révéler les modifications de connectivité fonctionnelle (CF) à la fois statique et dynamique associées à l'absence du gène GPR88.

Matériels et Méthodes : 4 groupes de souris, GPR88-KO et CTL, avec exposition à l'alcool ou non (n = 10/groupes), ont été utilisés dans cette étude. 24h après la dernière session d'accès à l'alcool, des images en IRM fonctionnelle cérébrale de repos ont été acquises par une séquence GE-EPI (TE/TR = 10ms/1700ms, résolution 0.15×0.15× 0.7 mm3, 200 volumes) sur un scanner IRM 7T (Biospec 70/30, Bruker) à l'aide d'une cryosonde (MRI CryoProbe, Bruker). Suite au prétraitement des données, une normalisation spatiale des images vers l'atlas Allen du cerveau de la souris a été réalisée, suivi d'un filtrage spatial (2 vxl) et en fréquence (0,01- 0,1Hz). Les décours temporels de 26 régions d'intérêt (ROI) ont été extraits et utilisés pour explorer les modifications des CF statique et dynamique (DFC). Afin de comparer les 4 groupes expérimentaux, des analyses ROI-to-ROI ont été réalisées associées à des paramètres issus de la théorie des graphes, et à l'utilisation d'un algorithme de clustering.

Résultats : L'analyse à 4 groupes et l'exploration par application de la théorie des graphes de la CF statique confirme d'importantes altérations du connectome fonctionnelle chez les souris GPR88-KO non exposée à l'alcool(3). Au contraire, les souris GPR88-KO consommant de l'alcool présentent une CF semblant similaire à celle du groupe CTL buvant de l'eau. Cette similarité est retrouvée en classifiant les souris par un algorithme de clustering basée sur les CF individuelles. L'analyse de la CF dynamique entre ROIs appuie ces résultats, et montre notamment des modifications de la DFC de nœuds clés du réseau par défaut des souris GPR88-KO exposées à l'alcool, comparé au groupe GPR88-KO sans exposition à l'alcool.

Conclusion : Alors que la délétion du gène GPR88 est responsable d'importantes perturbations du connectome fonctionnelle chez les souris, la consommation excessive d'alcool de ces animaux semble au contraire mener à une normalisation de leur CF à la fois statique et dynamique. Ces résultats pourraient ainsi permettre la mise en évidence de cibles spécifiques pour le développement de futurs traitements.

Références : [1] Abrahao et al., Neuron 2017; 96: 1223–38 [2] Ben Hamida et al., Biol Psychiatry. 2018 ; 84(3): 202–212. [3] Arefin et al., Brain Connect. 2017; 7(8): 526–540