

Interview de **Salah El Mestikawy**, DR1 CNRS, professeur invité à l'université Pierre et Marie Curie Paris VI, professeur titulaire au Département de psychiatrie de l'université McGill et chercheur au Centre de recherche de l'hôpital Douglas à Montréal.

**1- Vous avez montré, dans votre recherche comment une diminution d'acétylcholine entraînait un déséquilibre de la dopamine dans les compartiments striataux, favorisant les habitudes et la vulnérabilité à une alimentation inadaptée chez les souris. Pouvez-vous nous expliquer ce qui a conduit votre équipe à mener ces recherches?**

Nous travaillons depuis longtemps sur les interneurons cholinergiques (appelé ChIs) du striatum. Les ChIs ont la particularité de réguler l'activité du striatum avec deux neurotransmetteurs : l'acétylcholine (ACh) et le glutamate (Glut). En 2015 nous avons analysé comment la cotransmission ACh/Glut régulait la partie ventrale du striatum (le noyau accumbens) et les comportements guidés par la récompense. Tout naturellement, par la suite nous avons cherché à comprendre comment cette cotransmission ACh/Glut pouvait influencer les fonctions du striatum dorsal (caudé et putamen). Ces deux noyaux du striatum jouent un rôle majeur pour nos comportements conscients lorsqu'ils sont dirigés vers un objectif et sur la formation de nos habitudes.

**2- Qu'avez-vous découvert grâce à cette recherche ?**

Nous avons d'abord mis en évidence, chez la souris, que lorsqu'on inhibait la transmission cholinergique des ChIs cela renforçait considérablement la formation des habitudes. Nous avons alors fait le pari que cette perte de contrôle pouvait entraîner des troubles du comportement alimentaire. Effectivement nous avons ensuite observé, chez les mêmes animaux déficients en ACh striatale, une forte corrélation entre la formation d'habitudes excessives et des comportements de type « boulimique » puis « anorexique ».

L'importance de la dopamine dans le striatum est établie depuis longtemps. Afin de comprendre ce qui pouvait entraîner cette cascade de phénotypes chez les souris déficientes en ACh striatale, nous avons mesuré la libération de dopamine (DA) dans le noyau accumbens, le caudé et le putamen. De façon surprenante, nous avons constaté que la transmission dopaminergique était diminuée dans le noyau accumbens et le caudé (qui régulent ensemble les comportements conscients dirigés vers l'obtention d'une récompense). En revanche, la transmission dopaminergique était à son niveau normal dans le putamen (qui régule les habitudes). Nous avons donc fait l'hypothèse qu'un déséquilibre de la transmission dopaminergique dans le striatum pouvait être la cause d'une formation excessive d'habitudes conduisant à une perte de contrôle et éventuellement à des troubles du comportement alimentaire.

Enfin, comme nos souris ont un déficit de transmission cholinergique, nous avons fait le pari qu'un médicament qui augmente les taux d'ACh pourrait favoriser une reprise de contrôle et une suppression des comportements alimentaires aberrants. Effectivement, nous avons ensuite montré qu'un inhibiteur bien connu de l'acétylcholinestérase, le donépézil (nom commercial Aricept) pouvait soigner nos souris.

En résumé, ce travail chez la souris nous a permis d'identifier un mécanisme neuronal pouvant conduire à l'anorexie et également à un médicament.

**3- Vous vous êtes rapprochés de l'équipe du Pr Philip Gorwood afin de pouvoir transposer chez l'homme les résultats obtenus chez les souris. Pouvez-vous nous expliquer ce que vos recherches peuvent changer dans la prise en charge de certains patients souffrant d'anorexie mentale ?**

Cependant, il nous restait effectivement à montrer que ces mécanismes découverts chez des souris, avaient une quelconque pertinence chez des patientes anorexiques. La première étape a consisté à fournir un test permettant de mesurer les habitudes à l'équipe du Pr Gorwood. Leur travail a alors montré qu'il existe une sous-catégorie de patientes anorexiques de type restrictif qui ont tendance à former des habitudes très fortes.

Ces données ont été intégrées dans un article commun qui est un bel exemple de collaboration entre les neurosciences fondamentales et la clinique. Ce travail mené par Mathieu Favier vient d'être publié dans la revue « Journal of Clinical Investigation »<sup>1</sup>.

L'anorexie est la maladie psychiatrique qui a la plus forte mortalité et pour laquelle il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement pharmacologique spécifique.

Dans la suite à donner à ce travail, l'équipe des cliniciens, va sélectionner - à l'aide du test neurocognitif - des patientes anorexiques restrictives sur la base de leurs habitudes et les traiter avec le donépézil dans l'espoir d'améliorer leur condition. Ce travail devrait débuter bientôt et nous l'espérons permettre d'identifier un médicament spécifique de l'anorexie mentale.

Ce médicament pris conjointement avec les traitements psycho-éducatifs pourrait être décisif pour soigner une maladie psychiatrique particulièrement sévère.

- ✓ France Culture a consacré un numéro de son émission « [La méthode scientifique](#) » à cette recherche.

---

<sup>1</sup> Favier et al. Cholinergic dysfunction in the dorsal striatum promotes habit formation and maladaptive eating. J Clin Invest. 2020 Dec;130(12):6616-30. PMID: 33164988