

21 SEPTEMBRE 2020

Communiqué de presse



Dépendance à la cocaïne : l'impact de mutations génétiques décrypté

© Adobe Stock

La dépendance à la cocaïne est considérée comme une maladie chronique à fort taux de rechute et pour laquelle aucun traitement efficace n'est disponible actuellement. Des chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Inserm et de l'AP-HP ont montré que deux mutations géniques, impliquées dans la conformation des récepteurs nicotiques présents dans le cerveau, joueraient un rôle dans différents aspects de la dépendance à la cocaïne. Les résultats de cette étude sont publiés dans [Progress in Neurobiology](#).

Il existe environ 18 millions de consommateurs dans le monde et la cocaïne est impliquée dans plus de 50 % des morts par overdose aux États-Unis et 25 % en France. C'est aussi l'une des seules drogues pour laquelle il n'existe aucun traitement pharmacologique approuvé.

La cocaïne agit principalement dans le cerveau en bloquant le transporteur de la dopamine, molécule dite « du plaisir », augmentant ainsi sa concentration dans le système de récompense. Cependant, la cocaïne peut aussi agir directement sur les récepteurs nicotiques¹, présents dans le cerveau. Récemment, plusieurs études génétiques humaines ont suggéré qu'une mutation présente dans le gène codant pour la sous-unité $\alpha 5$ des récepteurs nicotiques, appelée $\alpha 5$ SNP et déjà connue pour augmenter le risque de tabagisme², entraînerait a contrario une « protection » contre la dépendance à la cocaïne. Cette

mutation est très présente dans la population générale (environ 37% des Européens en sont porteurs et jusqu'à 43% de la population au Moyen-Orient) ; il est donc important de mieux comprendre de quelle manière la dépendance à la cocaïne est affectée par la présence de cette mutation, ainsi que d'évaluer, de manière plus générale, l'implication de la sous-unité nicotinique $\alpha 5$ dans les effets de la cocaïne.

Pour ce faire, les chercheurs de l'unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques (Institut Pasteur / CNRS) ont d'abord évalué le rôle de la sous-unité nicotinique $\alpha 5$ et l'impact de la mutation $\alpha 5$ SNP sur différents processus impliqués dans le développement de la dépendance à la cocaïne chez des modèles animaux. Les résultats obtenus ont ensuite permis de caractériser de manière plus précise les conséquences chez l'Homme.

Les scientifiques ont observé que la mutation $\alpha 5$ SNP réduit l'acquisition du comportement de prise volontaire de cocaïne lors des premières expositions. « *Ces données précliniques suggèrent que cette mutation protège contre la dépendance à la cocaïne en agissant sur une phase précoce du cycle de l'addiction* » commente Morgane Besson, une des auteurs principaux de l'étude. Grâce à une collaboration avec l'AP-HP et l'Inserm, les chercheurs ont ensuite confirmé cet effet important chez environ 350 patients dépendants à la cocaïne : les porteurs de cette mutation ont une transition plus lente entre la première prise et l'apparition de signes de dépendance. En parallèle, les auteurs ont montré que l'absence totale de la sous-unité nicotinique $\alpha 5$ augmente le risque de rechute après sevrage chez les modèles précliniques. Ceci les a conduit à identifier, chez les patients dépendants, une autre mutation dans une autre sous-unité nicotinique, appelée $\beta 4$, en association à une rechute plus rapide après sevrage.

Pris dans leur ensemble, ces résultats permettent de mieux comprendre le rôle d'une mutation très fréquente dans la sous-unité nicotinique $\alpha 5$, ainsi que de cette sous-unité en elle-même, sur différentes étapes de dépendance à la cocaïne. Ces travaux suggèrent que des médicaments agissant sur l'activité des récepteurs nicotinniques comportant cette sous-unité $\alpha 5$ pourraient représenter une nouvelle stratégie thérapeutique contre la dépendance à la cocaïne.

[1] *Les récepteurs nicotinniques sont situés dans la membrane cellulaire et sont sensibles au neurotransmetteur appelé acétylcholine. Ils agissent comme des pores de communication entre le milieu intérieur de la cellule et l'extérieur. Ces récepteurs sont d'importants modulateurs de diverses fonctions du système nerveux central. La nicotine est un des agonistes de ces récepteurs, c'est-à-dire qu'elle agit sur ces cibles à la place de l'acétylcholine.*

[2] [Sevrage tabagique : une mutation génétique impliquée dans la rechute](#)

SOURCE

Alterations in nicotinic receptor alpha5 subunit gene differentially impact early and later stages of cocaine addiction: A translational study in transgenic rats and patients,
[Progress in Neurobiology](#), 22 août 2020

Benoit Forget^a, Romain Ickick^{a,b,c,d}, Jonathan Robert^a, Caroline Correia^a, Marie S. Prevost^e, Marc Gielen^{d,e}, Pierre-Jean Corringer^e, Frank Bellivier^{b,d,e}, Florence Vorspan^{b,c,d}, Morgane Besson^{a,*}, Uwe Maskos^{a,*}

a Neurobiologie Intégrative des Systèmes Cholinergiques, CNRS UMR3571, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75724, Paris Cedex 15, France

b Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, Groupe Hospitalier Saint-Louis –
Lariboisière – Fernand Widal, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, 75010, Paris, France
c INSERM UMR_S1144, 4 avenue de l'Observatoire, 75006, Paris, France
d Université Sorbonne – Paris – Cité, Paris, France
e Unité Récepteurs-Canaux, CNRS UMR3571, Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux, 75724 Paris
Cedex 15, France
*equal contribution

contact ---

Service de presse de l'Institut Pasteur

AURELIE PERTHUISON **01 45 68 89 28**

MYRIAM REBEYROTTE **01 45 68 81 01**

NATHALIE FEUILLET **01 45 68 81 09**

presse@pasteur.fr