



Note de presse

Paris, le 22 juillet 1999

Dépendance aux drogues : vers un nouveau traitement ?

De nouvelles perspectives dans le traitement de la dépendance aux drogues s'ouvrent grâce aux travaux réalisés par l'équipe de Pierre Sokoloff (U109 INSERM, dirigée par Jean-Charles Schwartz), en collaboration avec des équipes du CNRS, de l'université de Cambridge et du laboratoire pharmaceutique français Bioprojet.

Une nouvelle molécule s'avère, en effet, capable de diminuer le besoin de drogue d'un rat dépendant à la cocaïne. Ces travaux suggèrent que cette molécule, qui est le premier activateur spécifique du récepteur D3 à la dopamine, pourrait être utilisée chez des toxicomanes pour inhiber leur comportement de recherche effrénée de drogue et diminuer leur risque de rechute après sevrage. Son utilisation pourrait dépasser le cadre de la cocaïnomanie et intéresser le traitement des autres dépendances. Ces résultats, qui sont le fruit de 10 années de recherche, sont publiés dans "Nature".

Comment vaincre la dépendance aux drogues ou tabac ? Jusqu'à présent, seuls des traitements de substitution - méthadone, Subutex[®] ou patches de nicotine -, sont proposés pour lutter contre certaines pharmaco-dépendances. Ces traitements, d'efficacité limitée, ne s'attaquent pas au cœur même de la dépendance, c'est à dire le besoin et la recherche compulsive de drogue.

L'équipe de Pierre Sokoloff de l'U109 INSERM a choisi depuis 10 ans une voie originale pour essayer d'inhiber le besoin impérieux de drogue associé à des images ou signaux de l'environnement. Il est bien établi, en effet, que l'environnement dans lequel baigne la personne au moment de la prise de drogue est d'une importance capitale : au fur et à mesure de l'entrée dans la toxicomanie, la personne qui se drogue associe progressivement la prise du produit à certains signaux ou images comme la vue d'une cuillère, d'une seringue ou d'une ambiance particulière. La seule rencontre de ces signaux peut déclencher l'envie irrépressible de drogue et un comportement de recherche du produit. De nombreuses rechutes, même des années après un sevrage, se produisent du fait de la rencontre d'images évocatrices de la drogue.

Pour P. Sokoloff, J.C. Schwartz et leurs collaborateurs, tout commence en 1989 quand ils découvrent le troisième récepteur du neurotransmetteur, la dopamine, appelé récepteur D3. Ce récepteur s'avère être localisé dans une zone précise du cerveau, le noyau acumbens, région clef de la dépendance : en effet, tous les produits qui induisent une dépendance chez l'homme, que ce soit la cocaïne, la morphine, l'héroïne mais aussi la nicotine et l'alcool, augmentent la libération de dopamine dans cette zone. Depuis, des arguments génétiques, pharmacologiques et physiologiques sont allés dans le sens d'une implication de ce récepteur D3 dans la dépendance aux drogues.

L'idée fut alors de mettre au point une molécule capable de moduler l'activité du récepteur pour agir sur la dépendance. Propriétés requises : se lier spécifiquement au récepteur D3 et l'activer partiellement. Grâce à une collaboration avec l'équipe de Camille G. Wermuth (CNRS ERS 655, Illkirch) et l'aide du laboratoire Bioprojet (Paris), plusieurs centaines de molécules ont été synthétisées puis analysées. Jusqu'à ce que surgisse le BP 897, qui a passé avec succès la batterie de tests in vitro et in vivo. Le BP est ainsi le premier agoniste spécifique et partiel du récepteur D3 mis au point.

Le BP 897 a ensuite été testé par l'équipe de Barry J. Everitt, à l'Université de Cambridge, sur un modèle de rats dépendants à la cocaïne, entraînés à s'auto-administrer la drogue en appuyant sur un levier. Ces rats ont été conditionnés à un signal : à chaque prise de drogue, une lumière s'allume. Par la suite, la simple vision de la lumière, en l'absence de la délivrance de la drogue, entretient le comportement d'auto-administration (l'appui sur le levier) et réinstalle ce comportement après une période d'extinction. Ce modèle présente ainsi des analogies pertinentes avec ce qui est observé chez les personnes qui se droguent, où la présentation de signaux ou images préalablement associés à la prise de drogue suffit à générer une envie irrépressible et à précipiter la rechute chez les abstinents. Ainsi, le comportement du rat en présence du signal lumineux reflète raisonnablement la recherche effrénée de drogue et mesure l'envie et le besoin de drogue.

L'administration du BP 897 en faible dose, chez ces rats dépendants, diminue nettement leur comportement de recherche compulsive de drogue quand ils sont soumis au signal lumineux. Leur besoin de cocaïne semble ainsi affaibli. En revanche, le BP 897 n'agit pas comme une drogue : en effet, contrairement aux produits de substitution, l'administration du BP 897 n'induit pas une nouvelle dépendance et les rats ne cherchent pas à s'auto-administrer du BP 897 lorsqu'on leur en donne la possibilité.

La portée de ce travail dépasse la seule dépendance à la cocaïne. En effet, le récepteur D3 étant situé dans la région clef de toutes les dépendances, ces résultats laissent entrevoir des possibilités d'utilisation du BP 897 pour d'autres dépendances comme celle à l'héroïne ou encore à la nicotine (traitement au tabagisme).

Le BP 897 fait l'objet d'un dépôt de brevet en copropriété entre l'INSERM et la société française Bioprojet qui développe actuellement la molécule comme médicament. Les tests de toxicologie sont satisfaisants et permettent d'envisager le démarrage prochain des essais chez l'homme.

Pour en savoir plus :

Source

Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist

M. Pilla (1), S. Perachon (2)-(3), F. Sautel (2), F. Garrido (4), A. Mann (4), C.G. Wermuth (4,) J.C. Schwartz (2), B.J. Everitt (1) & P. Sokoloff (2)

(1) = University of Cambridge, Royaume Uni

(2) = U109 INSERM, Paris

(3) = Laboratoire Bioprojet, Paris

(4) = CNRS ERS 655, Illkirch

Nature, 1999, vol 400, n°6742, pp 371-375

Contact chercheur

Pierre Sokoloff

U109 INSERM, "Neurobiologie et pharmacologie moléculaire", Paris

Tél : 01 40 78 92 41

Fax : 01 45 80 72 93

Mél : sokol@broca.inserm.fr

Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale
101, rue de Tolbiac - 75013 Paris

Relations avec la presse et Partenariats medias

Tel. : 01 44 23 60 84/85/86

Fax : 01 45 70 76 81

e-mail : presse@tolbiac.inserm.fr