

Paris, le 27 mai 2003

## Premier pas vers un traitement de la dépendance à la cocaïne

**Une équipe de chercheurs coordonnée par Pier Vincenzo Piazza (directeur de l'Unité Inserm 588 « Physiopathologie du Comportement » à Bordeaux) a mis en évidence le rôle d'un des récepteurs aux hormones glucocorticoïdes, appelé le GR, dans la sensibilisation comportementale et moléculaire aux effets de la cocaïne et dans la motivation à prendre cette drogue chez le rongeur. Ce récepteur pourrait constituer une première cible thérapeutique contre la dépendance à la cocaïne. Le détail de ces résultats est publié dans *Journal of Neuroscience* du 1<sup>er</sup> juin.**

Il n'existe actuellement aucun traitement contre la dépendance à la cocaïne. Des antagonistes dopaminergiques sont connus pour bloquer les effets de la cocaïne, mais sont mal tolérés par les sujets et ont peu d'effet sur le traitement de la dépendance.

Des observations montrent que les hormones glucocorticoïdes, une des principales réponses hormonales au stress, facilitent l'appétence à la cocaïne. Ces hormones sont retrouvées en plus grande concentration chez les rats les plus vulnérables aux drogues.

L'équipe de Pier Vincenzo Piazza a identifié le récepteur cérébral à travers lequel les hormones glucocorticoïdes exercent des effets facilitateurs sur les réponses comportementales à la cocaïne.

Deux modèles animaux ont été étudiés, des souris et des rats. Chez la souris, les chercheurs et en particulier l'équipe de François Tronche (CNRS FRE2401, Institut de biologie, Collège de France, Paris) ont inactivé sélectivement dans le cerveau le gène d'un des récepteurs aux glucocorticoïdes, le GR. Ces souris transgéniques ont été comparées à des souris contrôles. Les animaux sont hébergés dans des cages équipées d'un trou dans lequel il leur suffit d'appliquer le museau pour obtenir l'administration d'une dose de cocaïne. L'animal peut ainsi apprendre à s'administrer de façon spontanée (auto-administration) la cocaïne et à réguler la quantité prise.

Deux paramètres ont été mesurés : l'auto-administration de cocaïne et la sensibilisation comportementale provoquée par l'administration répétée de la drogue, qui est considérée comme un parallèle du développement de la dépendance.

Chez les souris contrôles, on observe une auto-administration régulière de cocaïne et le développement d'une sensibilisation importante aux effets comportementaux et moléculaires de cette drogue. Chez les souris comportant le gène du GR inactivé, les animaux montrent une motivation plus faible à s'administrer la cocaïne et ne développent pas de sensibilisation. Les mêmes résultats ont été obtenus chez des rats, chez qui les glucocorticoïdes endogènes (secrétés par le corps) ont été supprimés. De plus, en testant un antagoniste pharmacologique du GR, les chercheurs ont pu montrer chez les rats une réduction importante de la motivation à s'administrer la cocaïne.

Ces résultats indiquent que le GR est bien le relais par lequel les hormones augmentent les effets de la cocaïne. Ces résultats constituent donc une première piste thérapeutique pour la dépendance à la cocaïne.

## **Pour en savoir plus**

### ➤ **Source**

#### **The glucocorticoid receptor as a potential target to reduce cocaine abuse**

V. Deroche-Gamonet<sup>1</sup>, I. Sillaber<sup>2</sup>, B. Aouizerate<sup>1</sup>, R. Izawa<sup>1</sup>, M. Jaber<sup>1</sup>, S. Ghozland<sup>1</sup>, C. Kellendonk<sup>3</sup>, M. Le Moal<sup>1</sup>, R. Spanagel<sup>4</sup>, G. Schütz<sup>3</sup>, F. Tronche<sup>3,5</sup> and P. V. Piazza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unité Inserm 588, Bordeaux

<sup>2</sup>Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany

<sup>3</sup>Molecular Biology of the Cell, deutsches krebsforschungszentrum, Heidelberg, Germany

<sup>4</sup>Department of Psychopharmacology, University of Heidelberg, Germany

<sup>5</sup>CNRS FRE2401, Institut de biologie, Collège de France, Paris

**Journal of Neuroscience 23(11), June 1, 2003**

### ➤ **Contact chercheur**

Pier Vincenzo Piazza

Unité Inserm 588 « Physiopathologie du Comportement »

Université de Bordeaux II,

Bordeaux

Tel 05 57 57 36 83 – 06 07 73 06 89

Pier-Vincenzo.Piazza@bordeaux.inserm.fr