

Pr. Mickaël Naassila

PU

ERI 24



© Pr. M. Naassila

Fonctions :
Professeur de Physiologie, Président task force alcool de Picardie
Laboratoire :
INSERM ERI 24, Groupe

de recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances - GRAP 1999

Cursus : DEA toxicologie 1995, PhD neurosciences 1998, post-doc USA 1999, MCU 2000, PU 2007.

INSERM ERI 24 - Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances (GRAP)

Le laboratoire axe son travail sur la recherche des facteurs prédictifs et/ou de vulnérabilité à l'addiction à l'alcool. L'addiction à l'alcool est une maladie chronique et hautement récidivante en dépit des thérapies existantes. Elle se caractérise par le développement d'une tolérance, une perte de contrôle de la consommation, une prise compulsive et un syndrome de sevrage à l'arrêt de

la consommation. Elle est aussi très souvent associée à des comorbidités anxio-dépressives qui compliquent la prise en charge. Parmi les facteurs prédictifs et/ou de vulnérabilité les facteurs génétiques et l'exposition précoce sont plus particulièrement étudiés.

Nos études cliniques comprennent la recherche des facteurs génétiques et biologiques qui sont associés à l'alcool- ■■■

■■■ dépendance, à certains de ses traits, à certaines comorbidités et à la maladie alcoolique du foie. L'impact à long terme de l'exposition précoce à l'alcool (in utero, binge drinking à l'adolescence) sur la vulnérabilité à l'alcool et à d'autres drogues est étudié chez l'animal. Les effets à long terme concernent le comportement de type addictif et les bases neurobiologiques qui sous-tendent ces modifications comportementales.

Parmi les bases neurobiologiques nous nous intéressons plus particulièrement au phénomène de plasticité synaptique. Un modèle expérimental d'addiction à l'alcool, unique en France, nous permet d'étudier les bases neurobiologiques de la maladie et la recherche de nouveaux traitements efficaces. Nous avons aussi mis en place récemment un modèle expérimental de la comorbidité alcoolisme-schizophrénie chez le rat. L'ensemble de

nos études nous permet de mieux comprendre les facteurs génétiques et environnementaux impliqués dans la vulnérabilité à la consommation excessive d'alcool, au développement de la dépendance et à ses dommages somatiques. L'identification des systèmes de neurotransmission impliqués nous permet d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques et / ou interventions environnementales. Nous avons ainsi mis en évidence que le milnacipran et des inhibiteurs des enzymes impliquées dans le remodelage de la chromatine sont efficaces dans le traitement de la maladie. Notre laboratoire en collaboration avec le Jellinek Institute d'Amsterdam vient de publier les premiers résultats de pharmacogénétique sur les deux traitements préconisés dans l'alcoolisme. Notre équipe coordonne un projet européen (1 200 000 €) sur l'impact du binge drinking sur les fonctions cognitives et le fonctionnement cérébral chez les jeunes et dans des mo-

dèles animaux.

Composition :

PU : M Naassila, M Daoust ;
PU-PH : E Nguyen-Khac, JL Dupas ;
MCU : C Vilpoux, J André, O Pierrefiche, M Sokolowski ;
PH : C Guillaumont, C Lecercle ;
tech : J Antol ;
secrétaire : N Bouquet ;
post-docs : S ALaux, B Botia, J Jeanblanc ;
étudiants : H Houchi, E Simon, R Legaste-lois, M Kervern, W Persyn.

Sites web :

<http://www.u-picardie.fr/de-couverte/sante/pages-liees/grap/accueilgrap.html>

<http://www.alcobinge.org>



© ERI 24 - GRAP

Acamprosate ou naltrexone ? La réponse dans nos gènes...

L'alcoolodépendance est une maladie chronique et hautement récidivante en dépit des pharmacothérapies existantes. La question que l'on se pose le plus souvent est : pourquoi certains individus répondent-ils à un traitement et pas les autres ? Un corollaire est : peut-on prédire qui répondra le mieux à un traitement donné ? Il est clair que si certains patients répondent bien à une pharmacothérapie, d'autres non. Différentes caractéristiques phénotypiques des patients alcoolodépendants seraient associées à une meilleure réponse, incluant le niveau de craving, les fonctions cognitives, l'histoire familiale et le sexe. Des travaux récents ont démontré qu'une mutation fonctionnelle du gène codant le récepteur mu des opiacés augmente la liaison du ligand endogène, la bêta-endorphine, et que les patients porteurs de cette mutation ré-

pondent différemment à l'alcool, et surtout qu'elle influence la réponse à la naltrexone chez les patients alcoolodépendants. Ces données sont les premières à suggérer clairement l'idée d'une approche avec un traitement personnalisé.

La présente étude franco-hollandaise (financée par MILDT/INSERM-NWO/ZonMW), randomisée et en double aveugle, est la première à avoir analysé dans une population de 108 patients alcoolodépendants la réponse à la naltrexone (52 patients) et à l'acamprosate (56 patients) en fonction de polymorphismes des gènes candidats codant des récepteurs de neurotransmetteurs. Les auteurs ont choisi des polymorphismes des gènes codant les récepteurs mu des opiacés et D1/D2 de la dopamine impliqués dans le renforcement positif (et qui relayeraient les effets de

la naltrexone) et des gènes codant la sous-unité NR2B du récepteur NMDA et les sous-unités alpha6, bêta2 et gamma2 du récepteur GABA impliquées dans le renforcement négatif (et qui relayeraient les effets de l'acamprosate). Les réponses aux traitements, mesurées juste avant le traitement et à la troisième semaine de traitement, ont été le craving et la fréquence cardiaque.

Les résultats n'ont pas montré d'interaction des polymorphismes des gènes codant le récepteur D1 de la dopamine, NR2B du récepteur NMDA et la sous-unité gamma2 du récepteur GABA. Cependant, des effets significatifs ont été mis en évidence pour les gènes codant le récepteur D2 de la dopamine, et les sous-unités alpha6 et bêta2 du récepteur GABA. La naltrexone a donné de meilleurs ■■■

■ ■ ■ résultats sur le craving chez les patients homozygotes (CC ou TT) pour la mutation du gène de la sous-unité bêta2 du récepteur GABAA. L'acamprosate a surpassé la naltrexone chez les patients homozygotes TT pour ce qui est du paramètre physiologique de la fréquence cardiaque. La naltrexone est aussi plus efficace chez les patients homozygotes porteurs de l'allèle A2 du récepteur D2 de la dopamine, alors que c'est l'acamprosate qui est le plus efficace chez les patients homozygotes pour l'allèle A1. Pour la sous-unité alpha6 du récepteur GABAA et la réponse sur le craving, l'acamprosate a donné de meilleurs résultats chez les homozygotes porteurs de l'allèle C,

alors que c'est la naltrexone qui est plus efficace chez les patients hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle T. Comme attendu et en accord avec de précédentes études, une tendance a été retrouvée pour le génotype du récepteur mu aux opiacés, avec une meilleure réponse à la naltrexone sur la fréquence cardiaque chez les patients porteurs de l'allèle G, alors que l'acamprosate est plus efficace chez les patients homozygotes pour l'allèle A.

Ces résultats majeurs révèlent que l'efficacité de chaque traitement est dépendante (d'une combinaison) de polymorphismes dans quatre des sept gènes candidats étudiés, et ces résultats positifs sont sûre-

ment liés au fait que les indicateurs génétiques choisis sont liés aux processus neurobiologiques de la maladie.

Ces résultats sont prometteurs ; il reste maintenant à les confirmer dans une population de taille plus importante et à regarder les effets à plus long terme, notamment sur la rechute. Il s'agit maintenant de réfléchir à la question du génotypage des patients alcoolodépendants pour assister le clinicien à choisir le traitement qui aura le plus de chance de réussir. Cette question de pharmacogénétique de l'alcoolisme amène aussi à penser à celle de la « génétique » ... ■

Pr. Mickaël Naassila



alcoBinge

Ces dernières années, la consommation régulière d'alcool et surtout les ivresses excessives (binge drinking) sont devenues un phénomène préoccupant chez les jeunes de la plupart des pays européens. L'état des connaissances sur les facteurs impliqués dans ce comportement est très limité et nous savons que cela a des conséquences sanitaires de cette modalité de consommation d'alcool chez les jeunes. Cependant, des conséquences majeures sur la santé sont attendues dont une augmentation du taux de mortalité et une recrudescence du nombre d'individus alcoolodépendants durant les prochaines décennies. Ce problème de santé publique est un sujet de recherche alcoolodépendance prioritaire par la Commission Européenne (Droiture Horizontale for SelfReggen et UICHS) (2003) (Binge Drinking and Europe, Hämén CHG). Il sera très bénéfique pour nos sociétés de faire progresser les connaissances et d'élaborer les stratégies de cette alcoolodépendance des jeunes, notamment à partir des résultats et interprétations du présent projet de recherche.



© AlcoBinge



© INSERM ERI24, GRAP