

DOULEUR ET Dépendence aux opioïdes:  
émergence des réponses neurobiologiques



## DOULEUR ET Dépendence aux opioïdes: émergence des réponses neurobiologiques

March 2014

IGBMC, U Strasbourg France



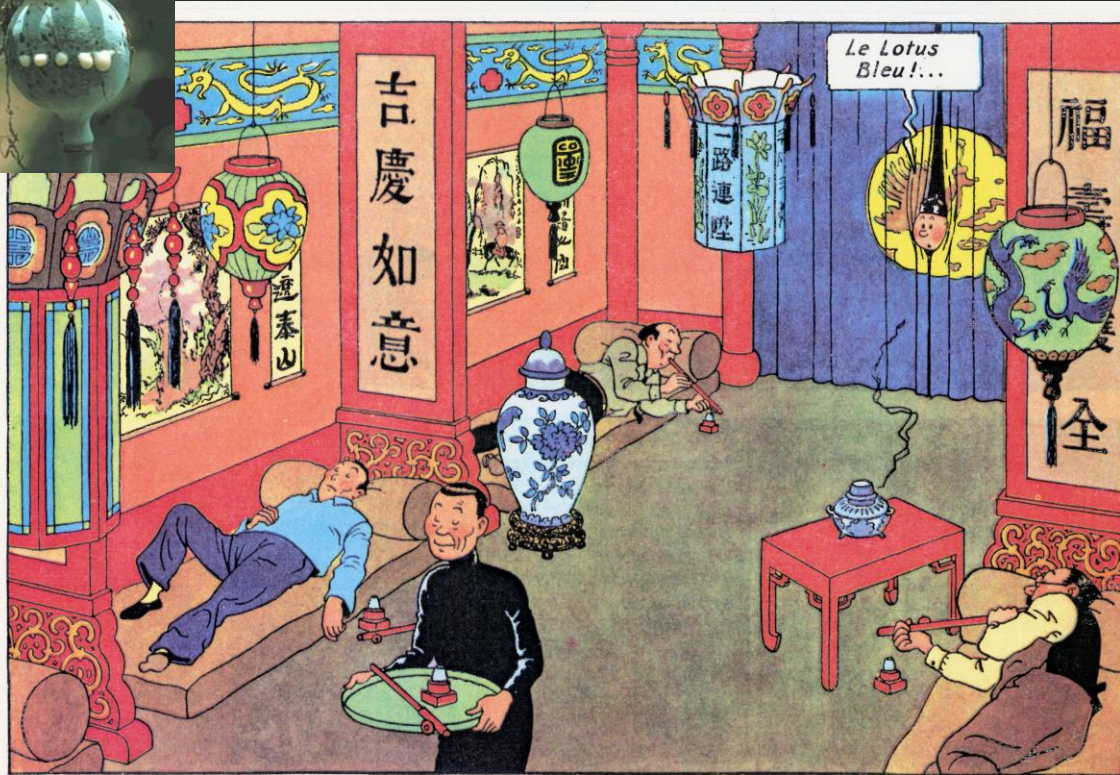
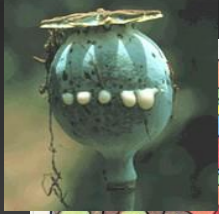
Douglas Research Center



<http://www-igbmc.fr/> <http://www-mci.fr/>

<http://www.douglas.qc.ca/>

# Opiacés et cerveau



Hergé (1946), *Le lotus bleu*.

L'opium soulage la douleur  
L'opium est euphorisant

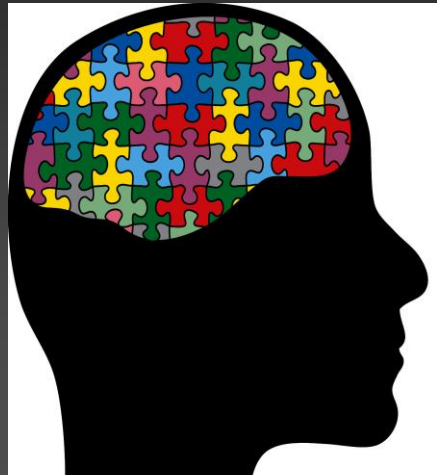
Comment?

Une histoire exemplaire  
en neurosciences

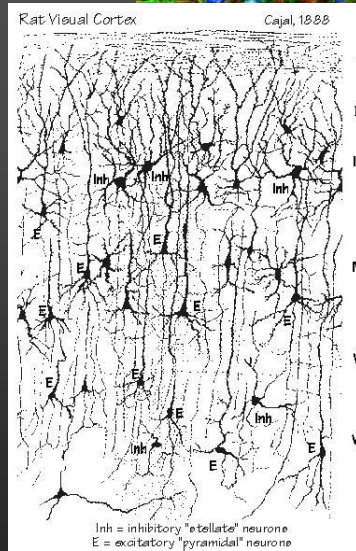
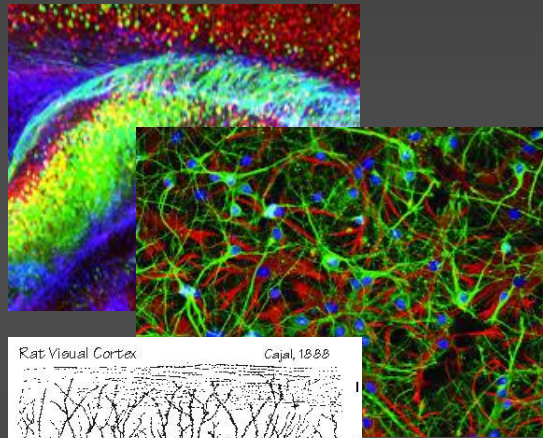
1. De la plante au récepteur
2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs
3. Comportement: trois récepteurs – trois fonctions
4. Toxicomanie – traitements et défis

# Opiacés et cerveau

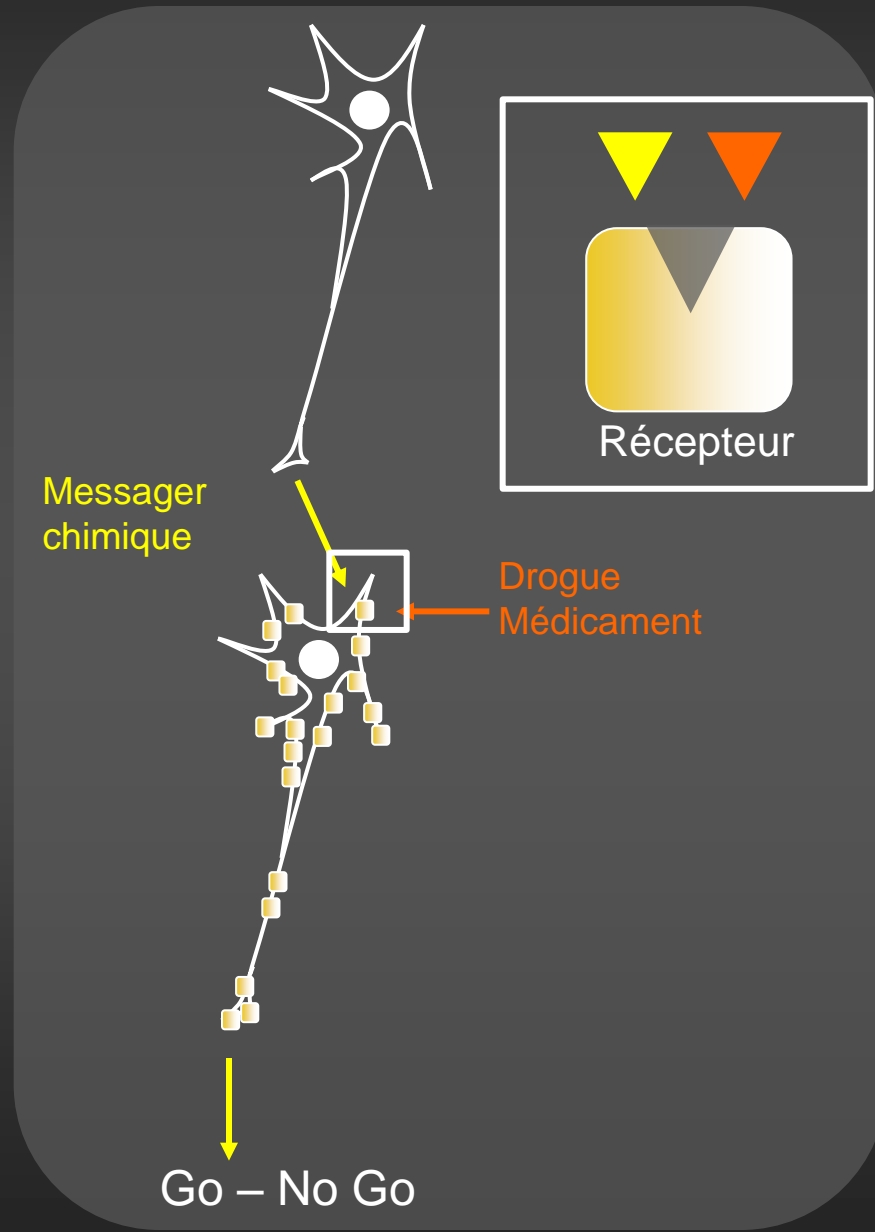
## Les neurones dialoguent



Des milliards de neurones  
Des trillions de connections  
De Cajal au connectome humain:  
Le nouveau défi des biologistes

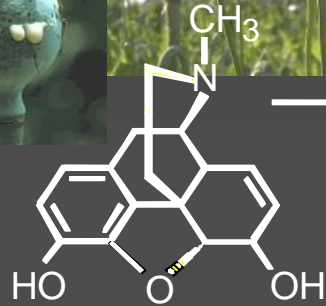
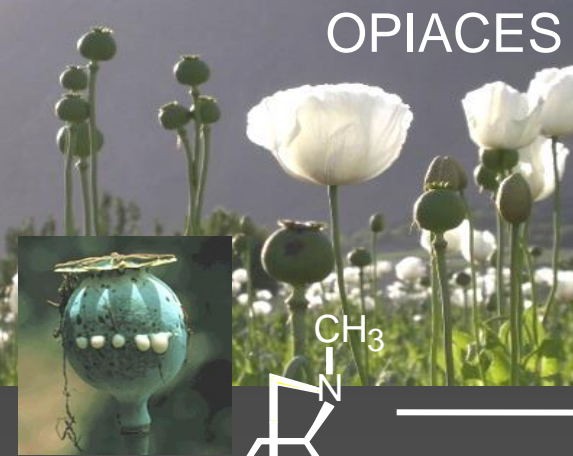


Fibres

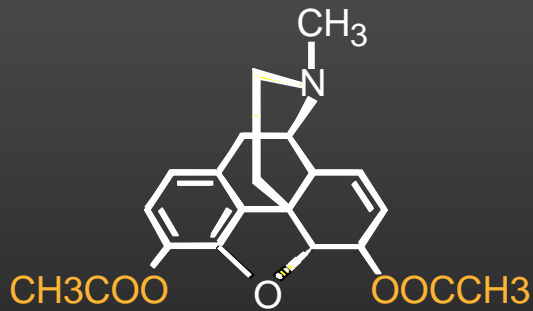


# 1. De la plante au récepteur

OPIACES

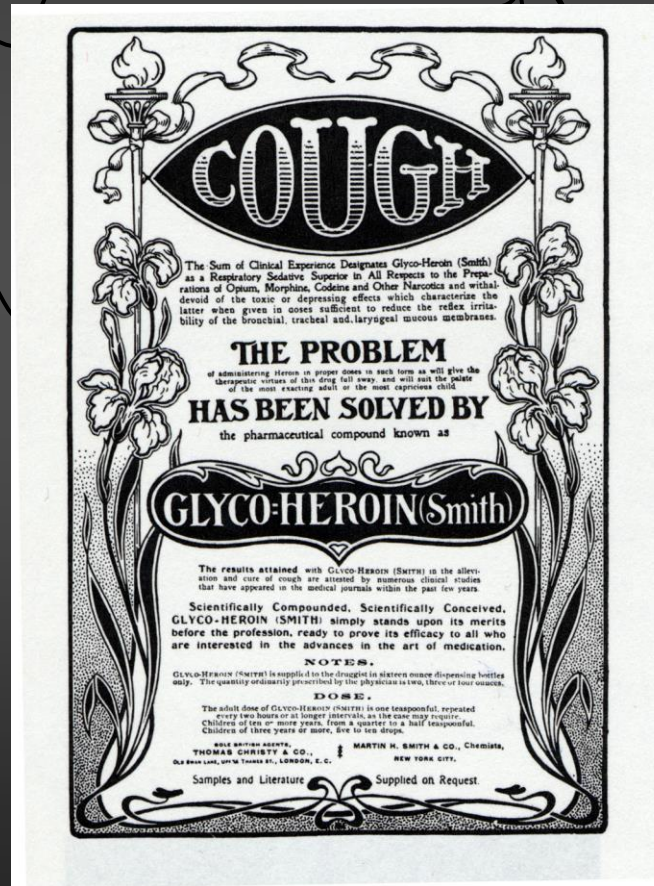


Morphine  
Sertürner 1805



Bayer 1898

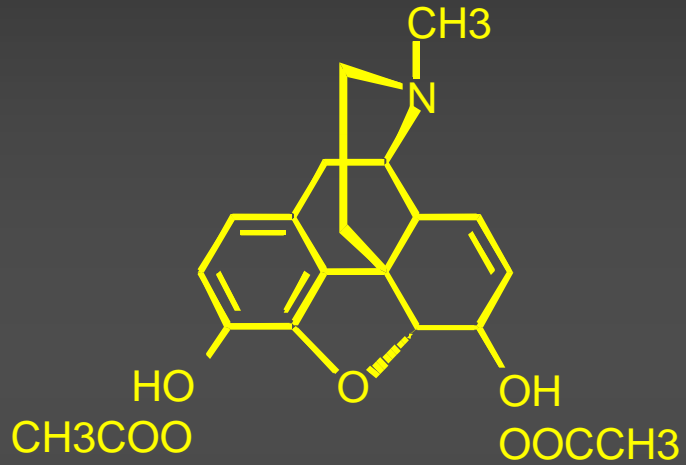
HEROINE



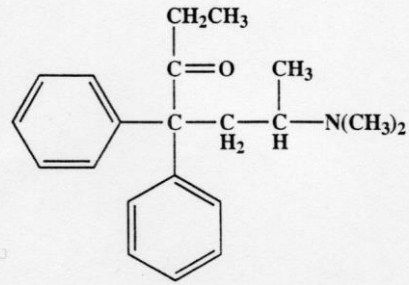
Analgésie  
Euphorie

# 1. De la plante au récepteur

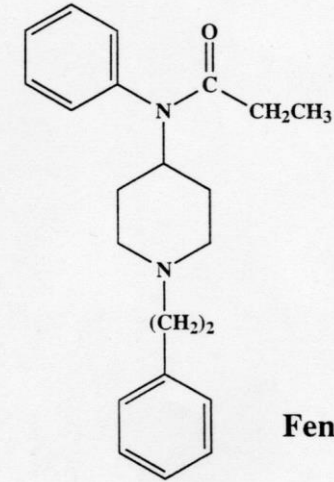
## Alkaloïdes opiacés



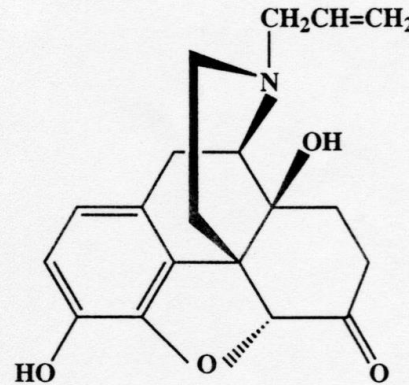
Morphine  
Héroïne



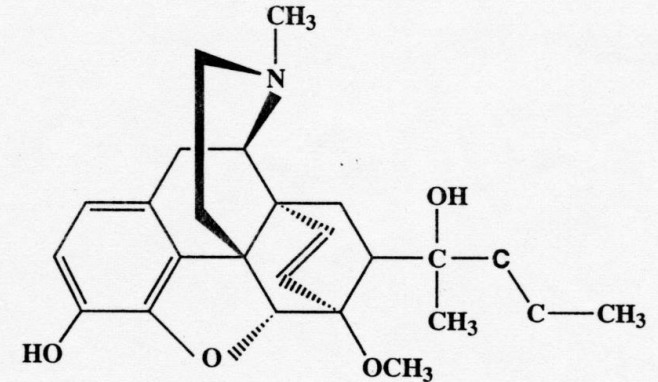
Methadone



Fentanyl

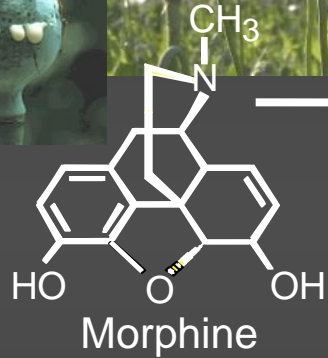
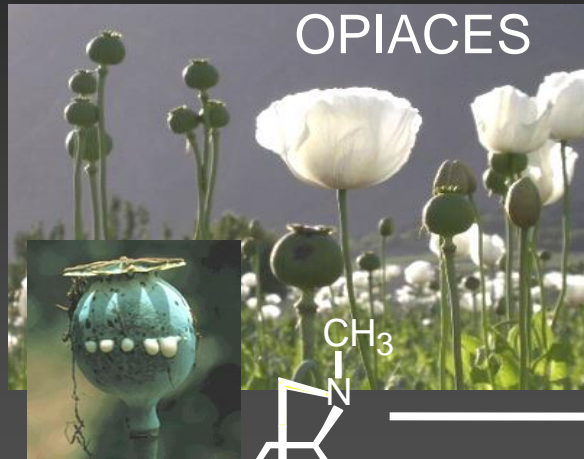


Naloxone



Etorphine

# 1. De la plante au récepteur



## Le système opioïde

1973 Simon,  
Snyder, Terenius

Récepteurs  
aux opiacés

1975  
Hughes and  
Kosterlitz

Peptides  
opioïdes

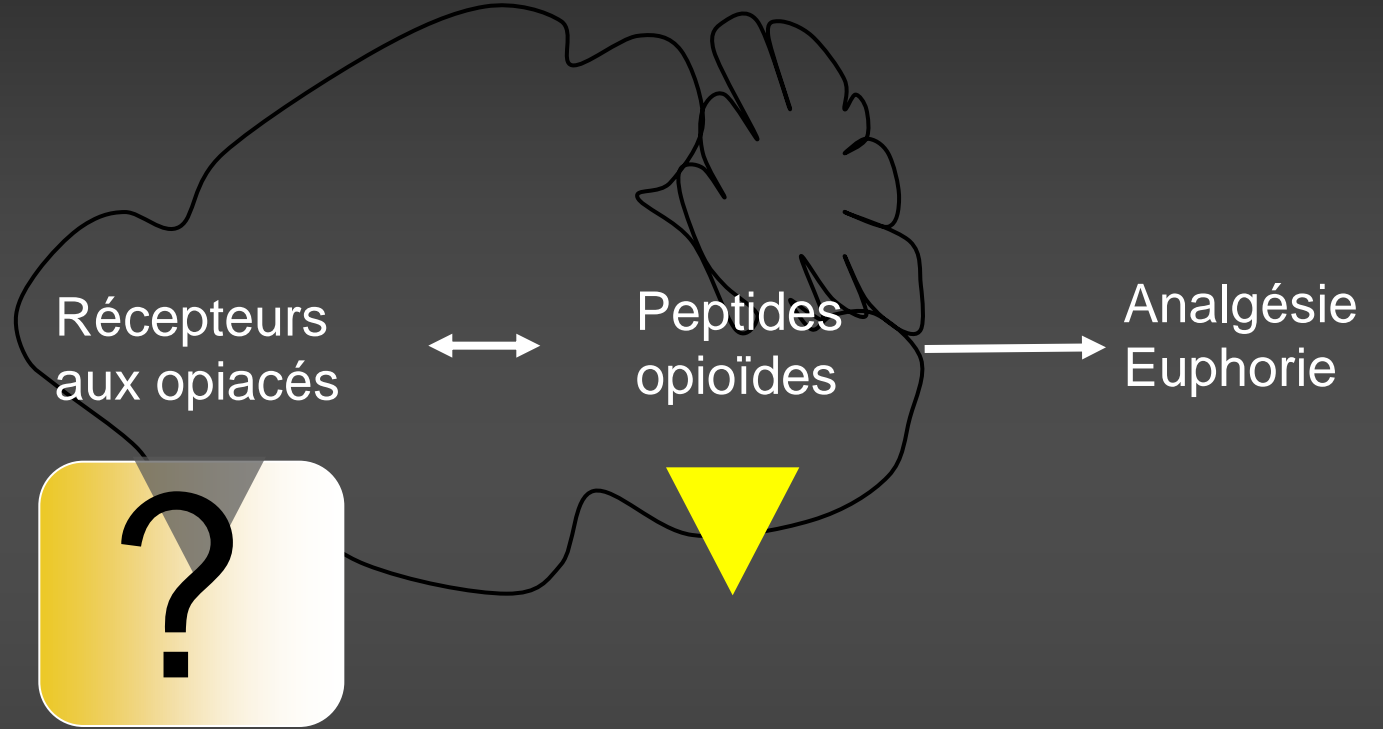
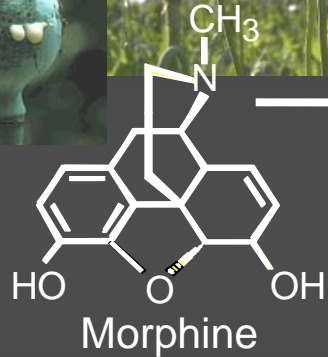
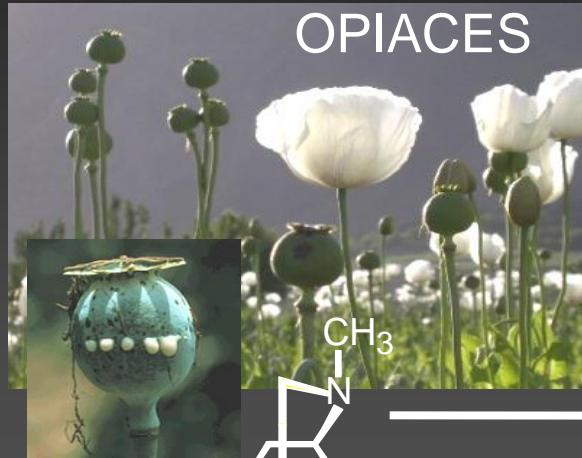
Analgésie  
Euphorie



Enkephalines  
B-endorphine  
Dynorphines

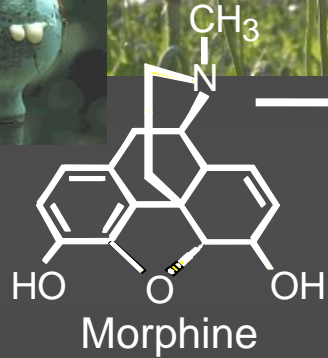
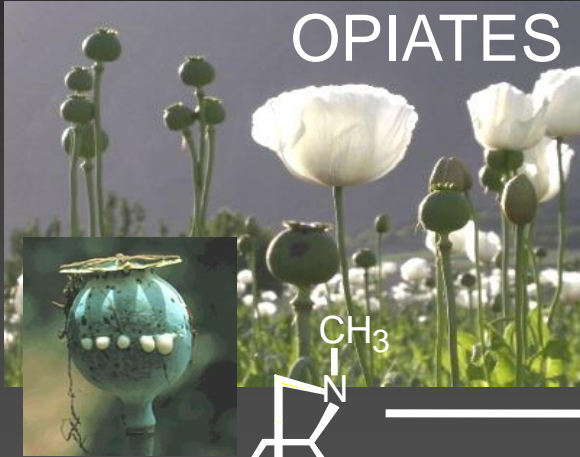
Apprendre ce qui est bénéfique  
pour la survie  
de l'individu et l'espèce

# 1. De la plante au récepteur





# 1. De la plante au récepteur



Les gènes?

Récepteurs  
aux opiacés

Peptides  
opioïdes

Analgésie  
Euphorie

3 gènes  
*Oprm1, Oprd1, Oprk1*  
Kieffer – Evans 1992

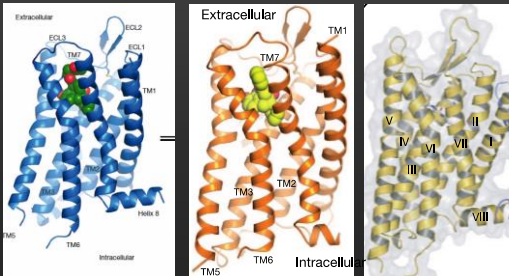
3 gènes  
*Pomc Penk Pdyn*  
1980' s

3 protéines réceptrices  
Kobilka - Stevens 2012



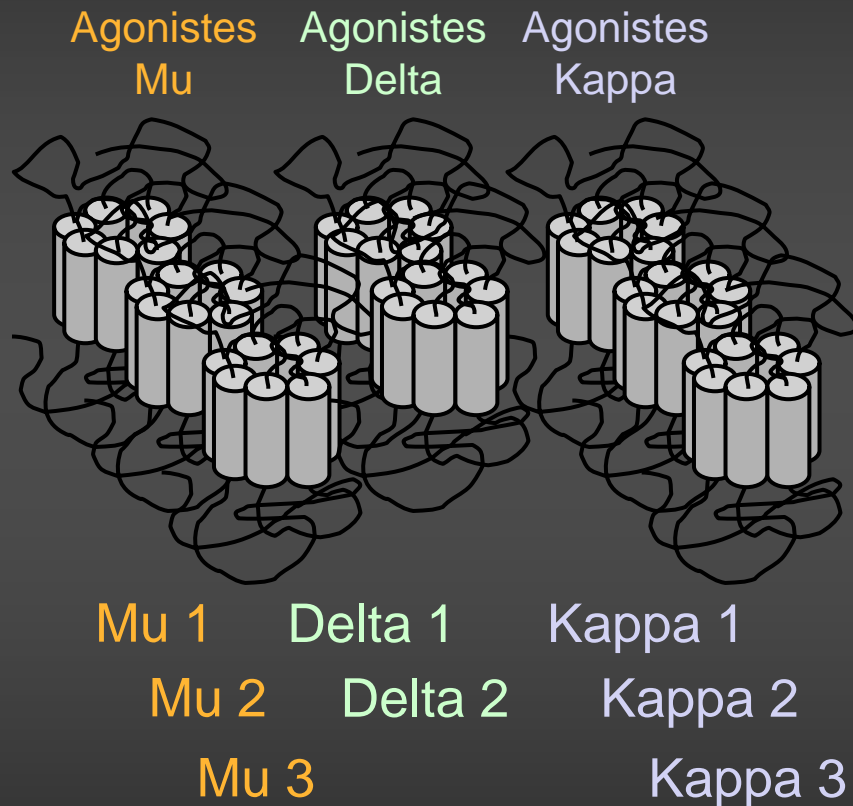
3 familles de peptides  
YGGFMTSEKSQTPLVTLFKNAIKNAHKKG (Bend)  
YGGFL/M (enkephalines)  
YGGFLRRIRPKLKWDNK (dynorphines)

Mu Delta Kappa



## 2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs

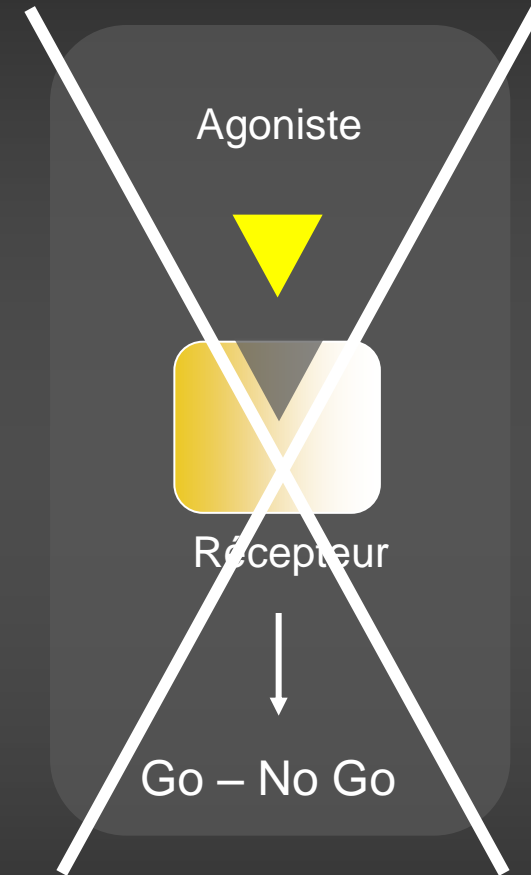
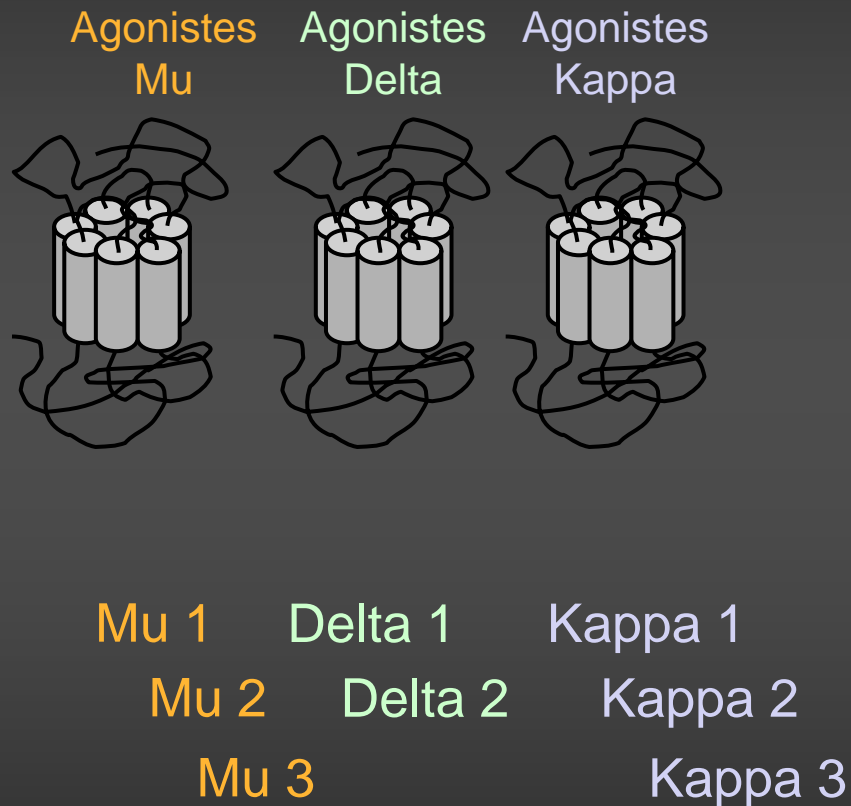
Effets multiples des opiacés in vivo?



L'ancienne théorie: plusieurs récepteurs mu, delta et kappa

## 2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs

Effets multiples des opiacés in vivo?

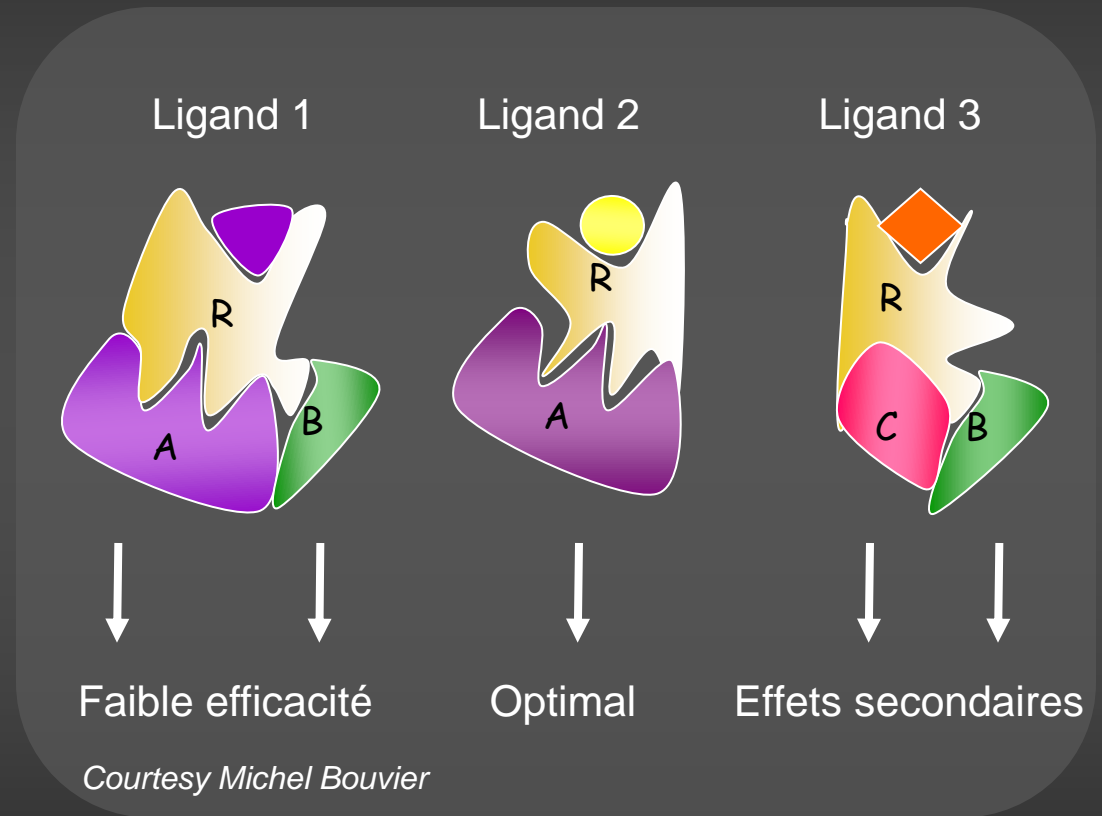
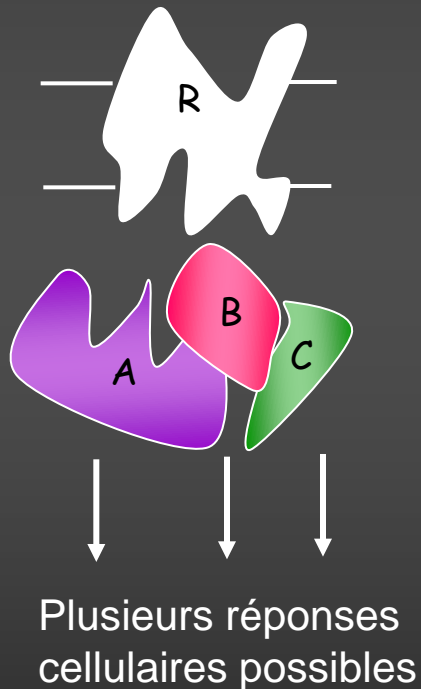


L'ancienne théorie: plusieurs récepteurs mu, delta et kappa

## 2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs

La nouvelle approche: les ligands "biaisés"

Récepteurs couplés aux protéines G  
Complexes protéiques  
Récepteur-effecteur



Le défi: vrai en modèle cellulaire – qu'en est-il in vivo?

## 2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs

Exemple du récepteur delta: internalisation différentielle in vivo



L'outil:  
Où sont les récepteurs?  
Comment réagissent-ils à l'activation?

Knock-in



Premier GPCR directement visible in vivo

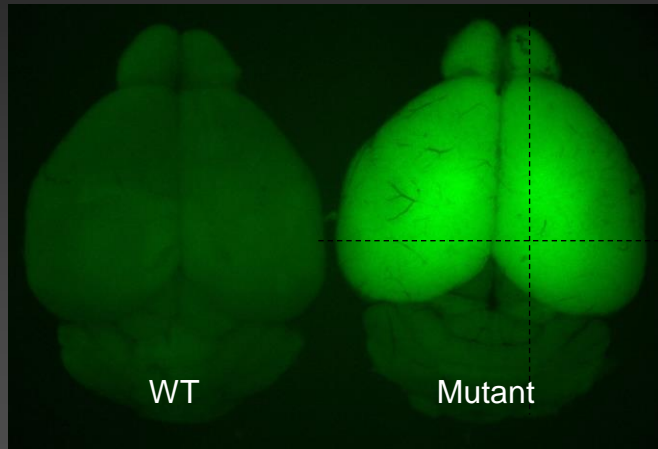


Anatomie  
Dynamique  
Physiologie

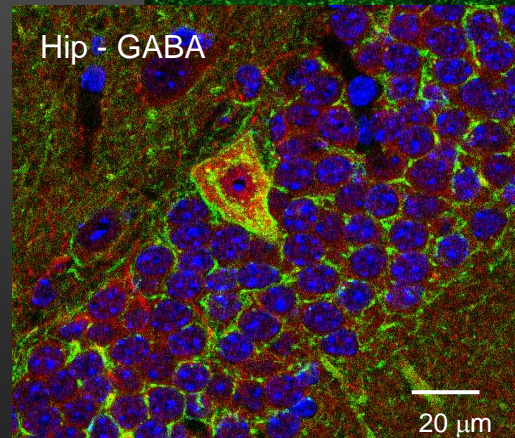
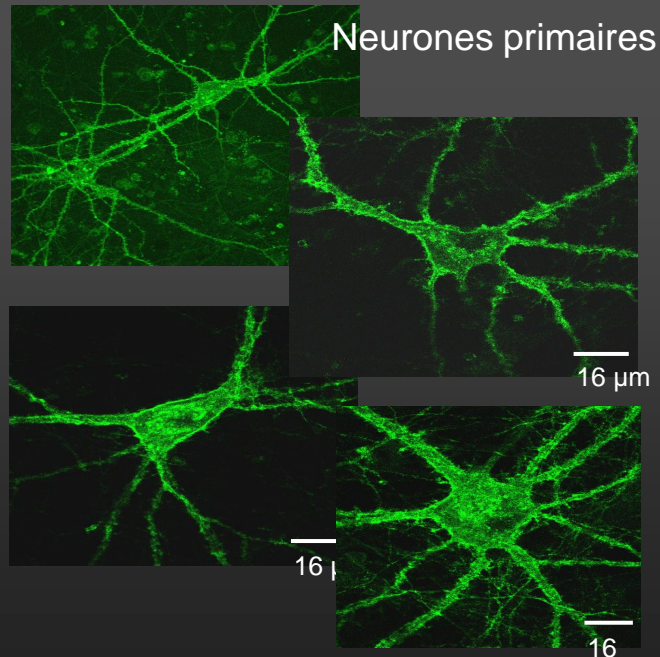
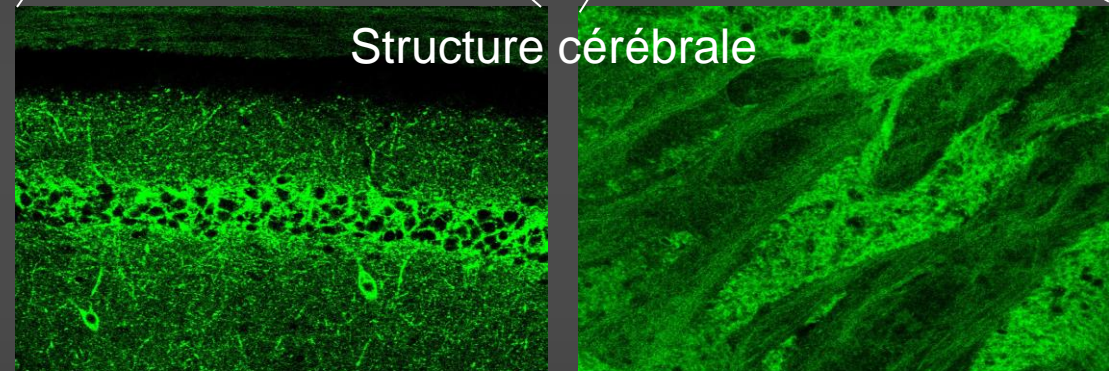
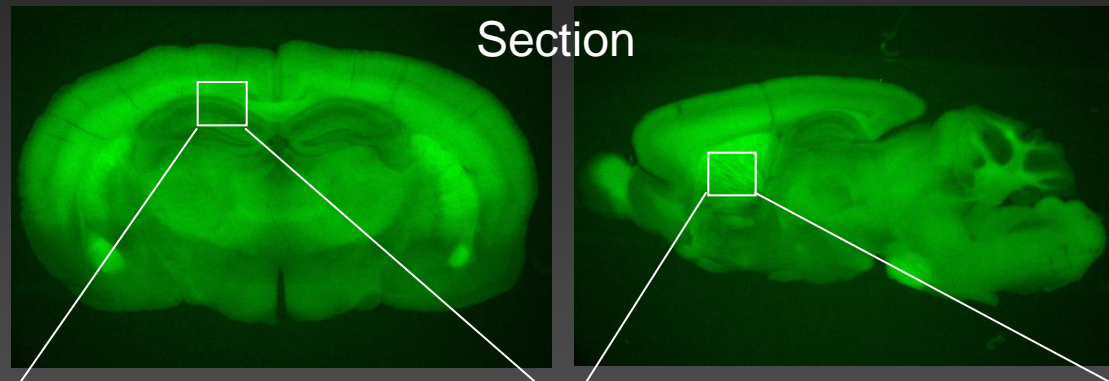


Un récepteur delta fonctionnel  
Exprimé de façon naturelle et visible  
*Scherrer et al. PNAS 2006*

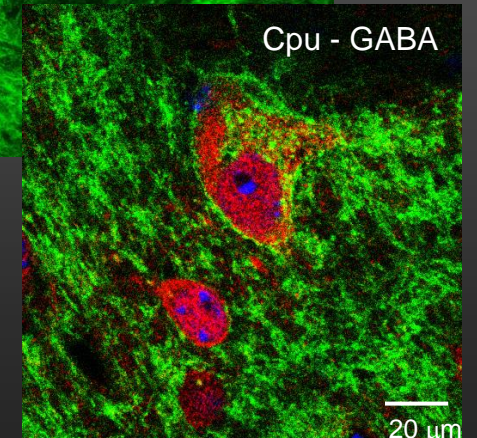
## 2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs



*Scherrer et al PNAS 2006*

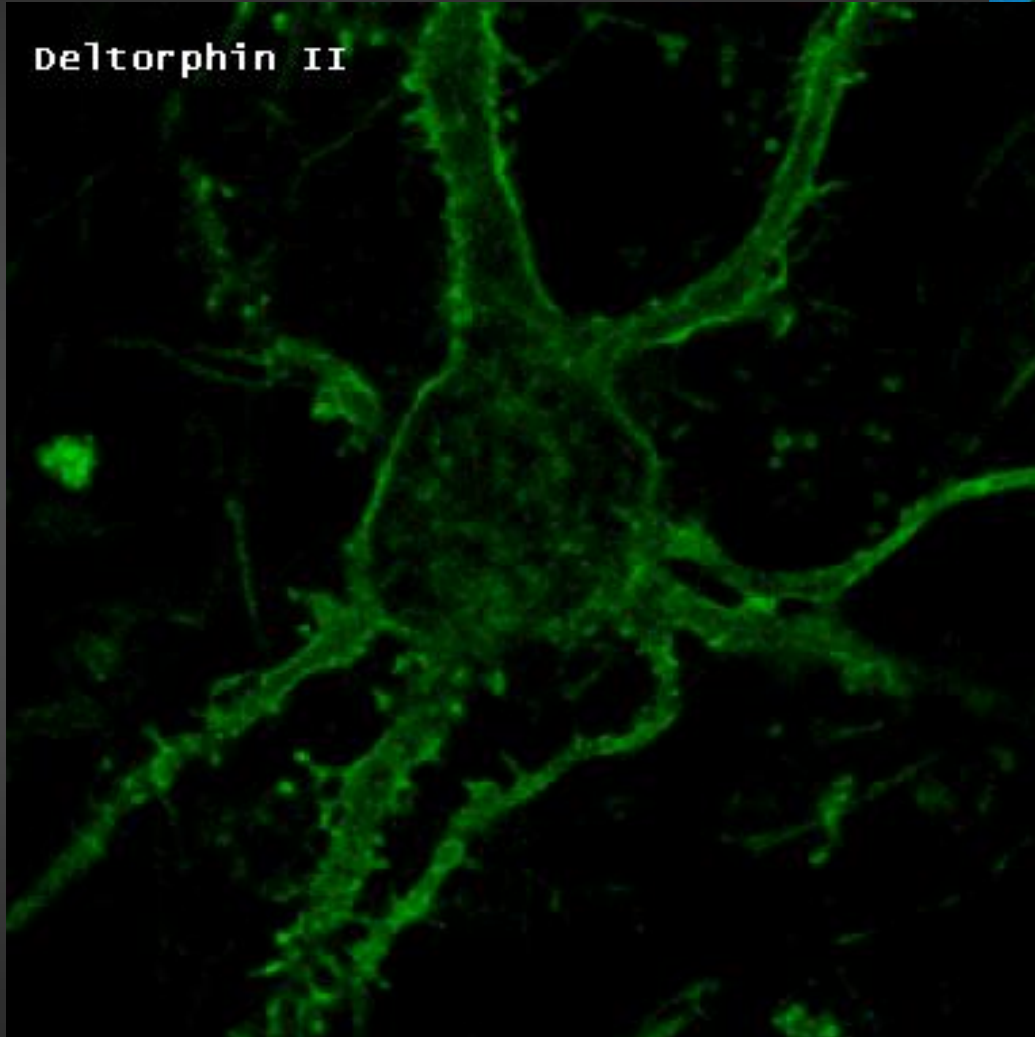


Quel neurone?



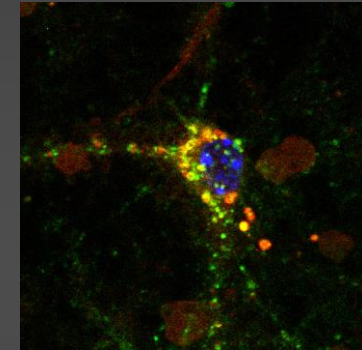
## 2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs

Endocytose du récepteur sous stimulation

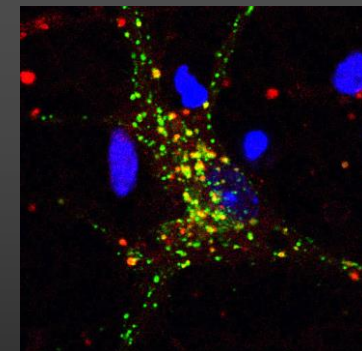


Met-enkephalin

2 h



SNC80



Récepteurs activés dirigés vers les voies de la dégradation

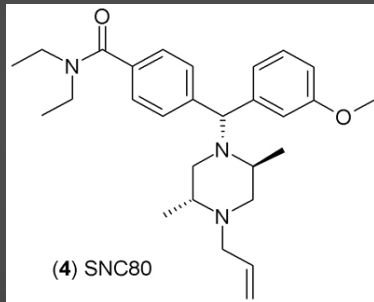
## 2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs

### Implications du trafic du récepteur *in vivo*

Pradhan et al. PLoS ONE 2009, J. Neurosci 2010, TIPS 2011

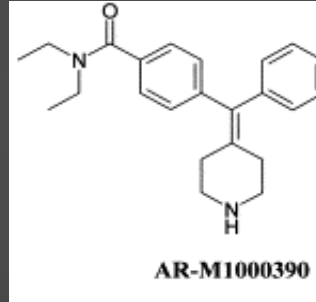
#### Les agonistes

SNC80



Internalisation forte

ARM390



Internalisation faible

Efficacité/puissance équivalentes:

- Liaison au récepteur
- Activation protéines G
- Analgésie
- Anxiolyse



## 2. Pharmacologie moléculaire: les nouveaux espoirs

### Implications du trafic du récepteur *in vivo*: deux formes de tolérance à l'analgésie

Pradhan et al. PLoS ONE 2009, J. Neurosci 2010, TIPS 2011

