



Neuropsychopharmacologie du système opioïde: Recherches récentes et implications dans le champ de l'addiction

Pierre-Eric Lutz

Groupe McGill d'Études sur le Suicide
Montréal, Canada (<http://mgss.ca>)

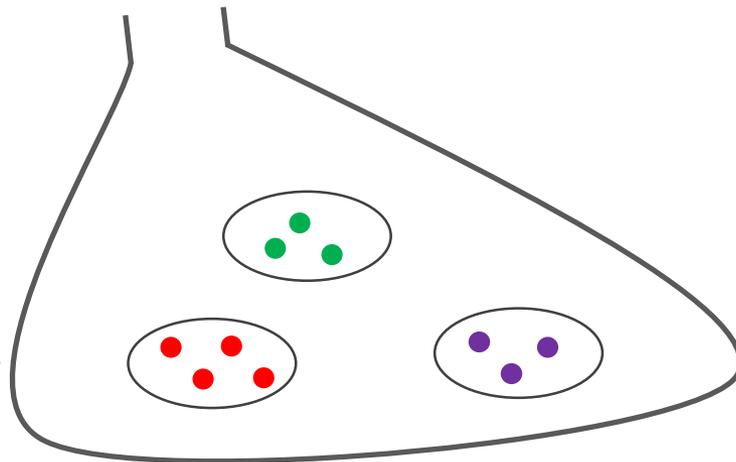
Journée d'Addictologie du Grand Est
2 décembre 2016

Pas de conflit d'intérêts

Le système opioïde

Analgésie
Récompense
Emotions
Etc...

Une large famille de peptides opioïdes endogènes

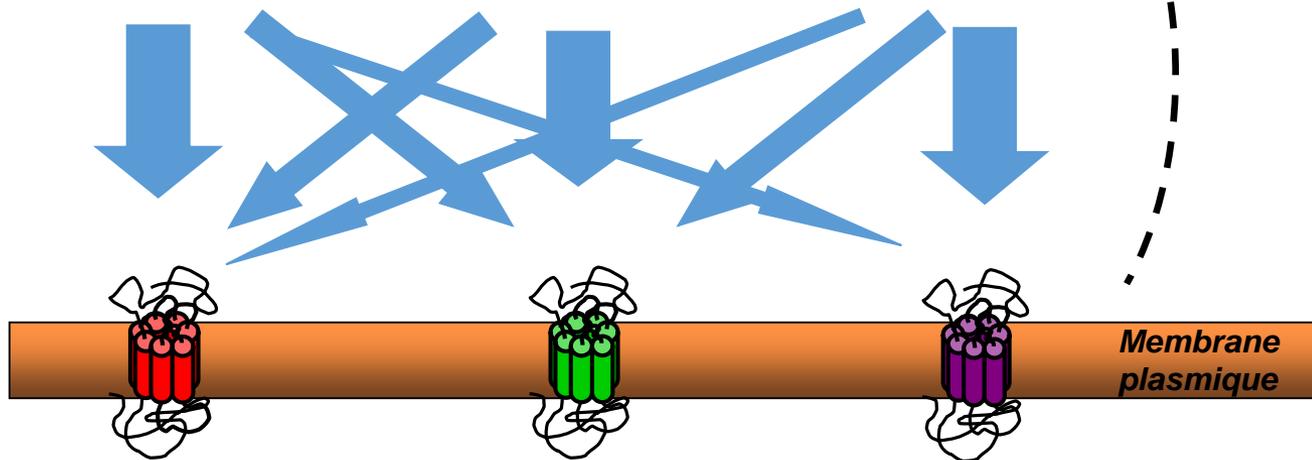


β -endorphin

Enkephalins

Dynorphins

SYNAPSE



Membrane plasmique

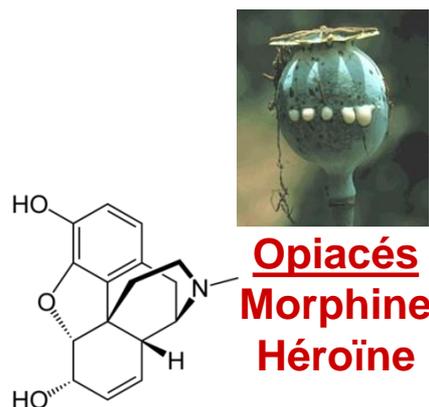
Mu

Delta

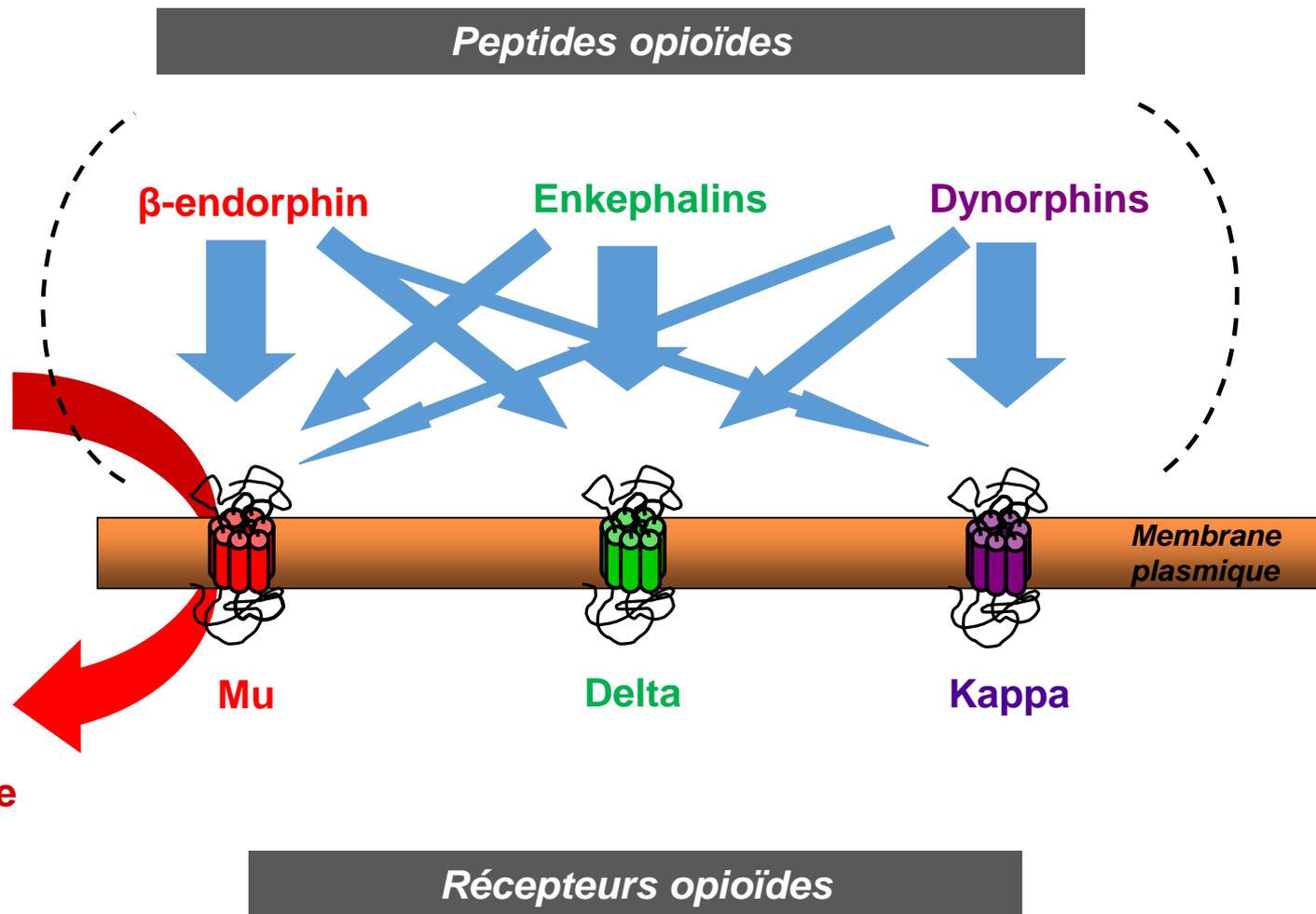
Kappa

3 récepteurs opioïdes

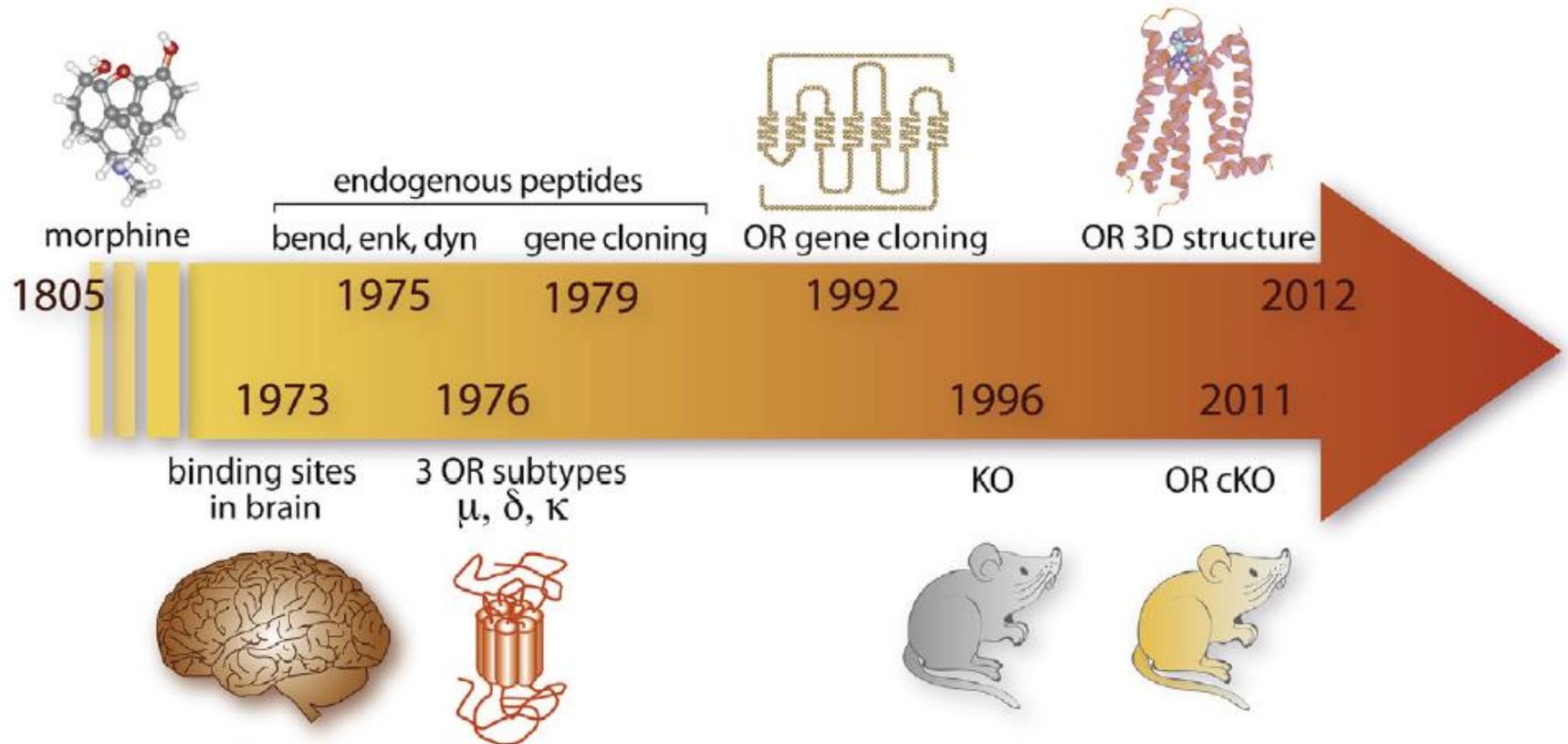
Les opiacés



Addiction
Dépression
Hyperalgésie
Etc...



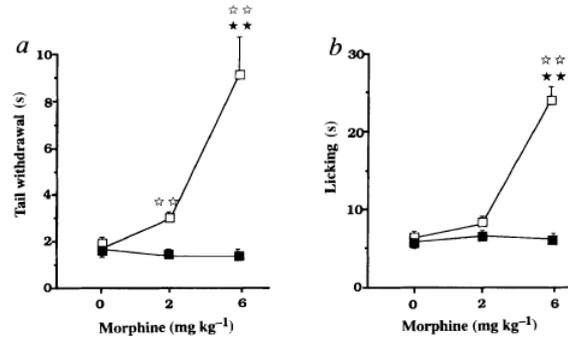
Perspective historique: de la découverte des gènes à la compréhension de leurs fonctions



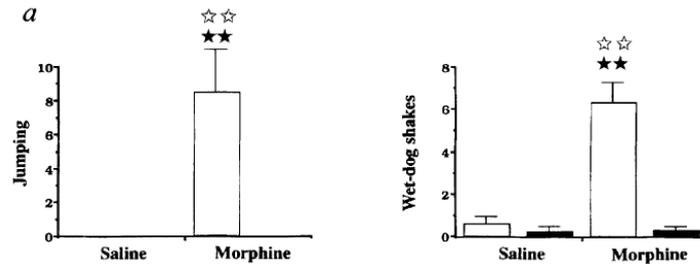
Perspective historique:

Mu = 1 récepteur pour toutes les propriétés des morphiniques

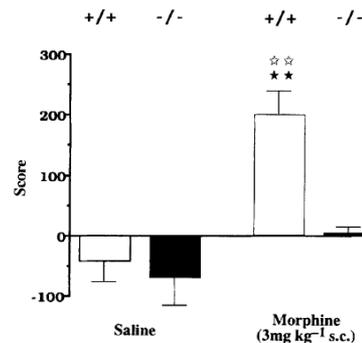
**Analgésie
morphinique**



**Sevrage
morphinique
précipité par la
naloxone**



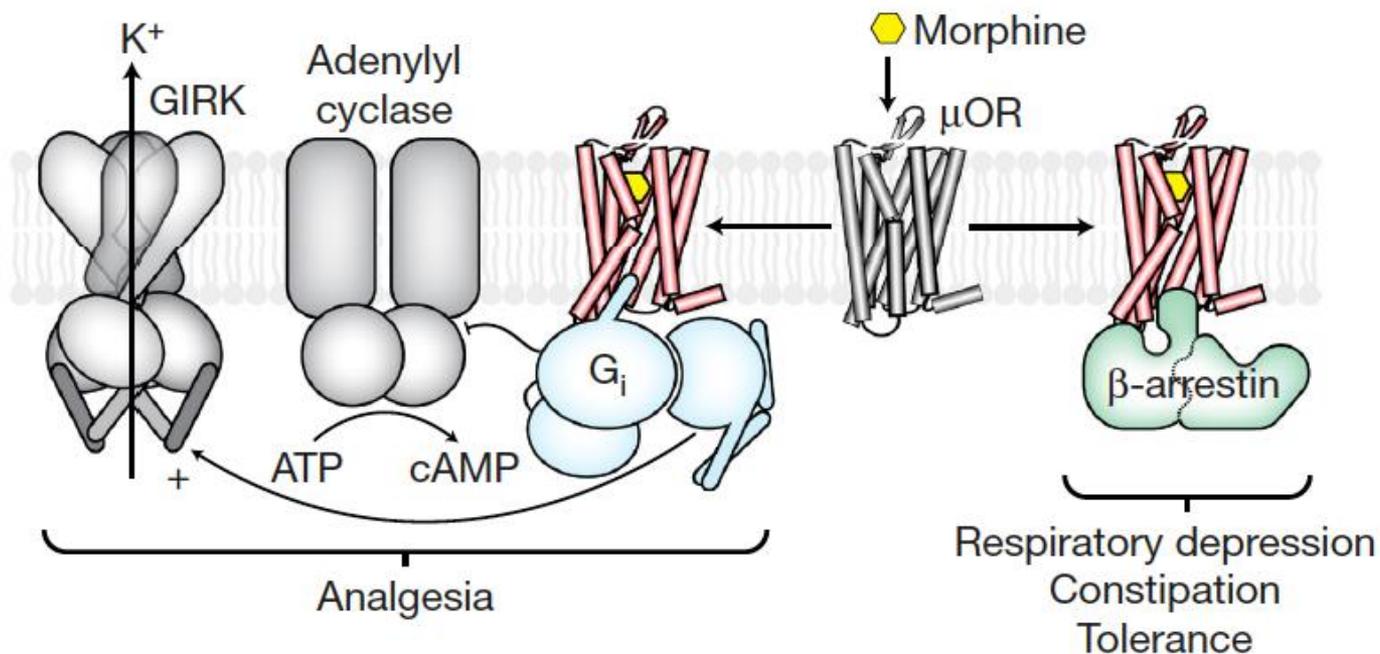
**Effet
récompensant
(Conditionnement
de préférence de
place)**



Perspective historique: Le concept d'agonisme biaisé

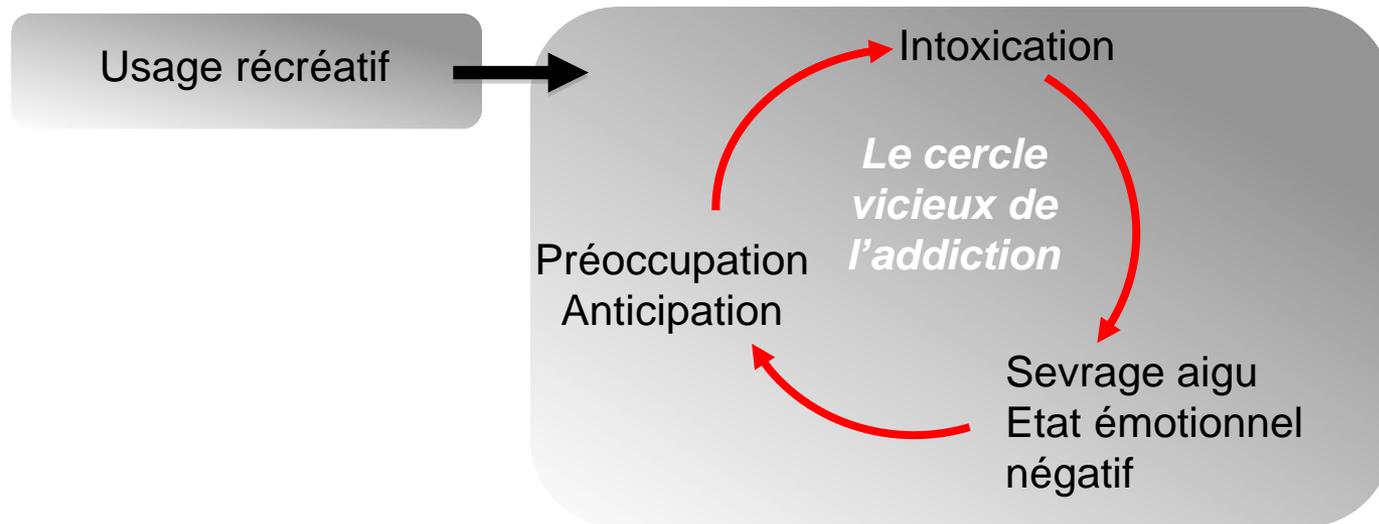
Vers la mise au point de l'opiacé idéal:

- Propriétés analgésiques conservées
- PAS de dépression respiratoire,
- PAS de tolérance,
- PAS de propriétés addictives...



Récepteurs opioïdes & addiction: multiples facettes

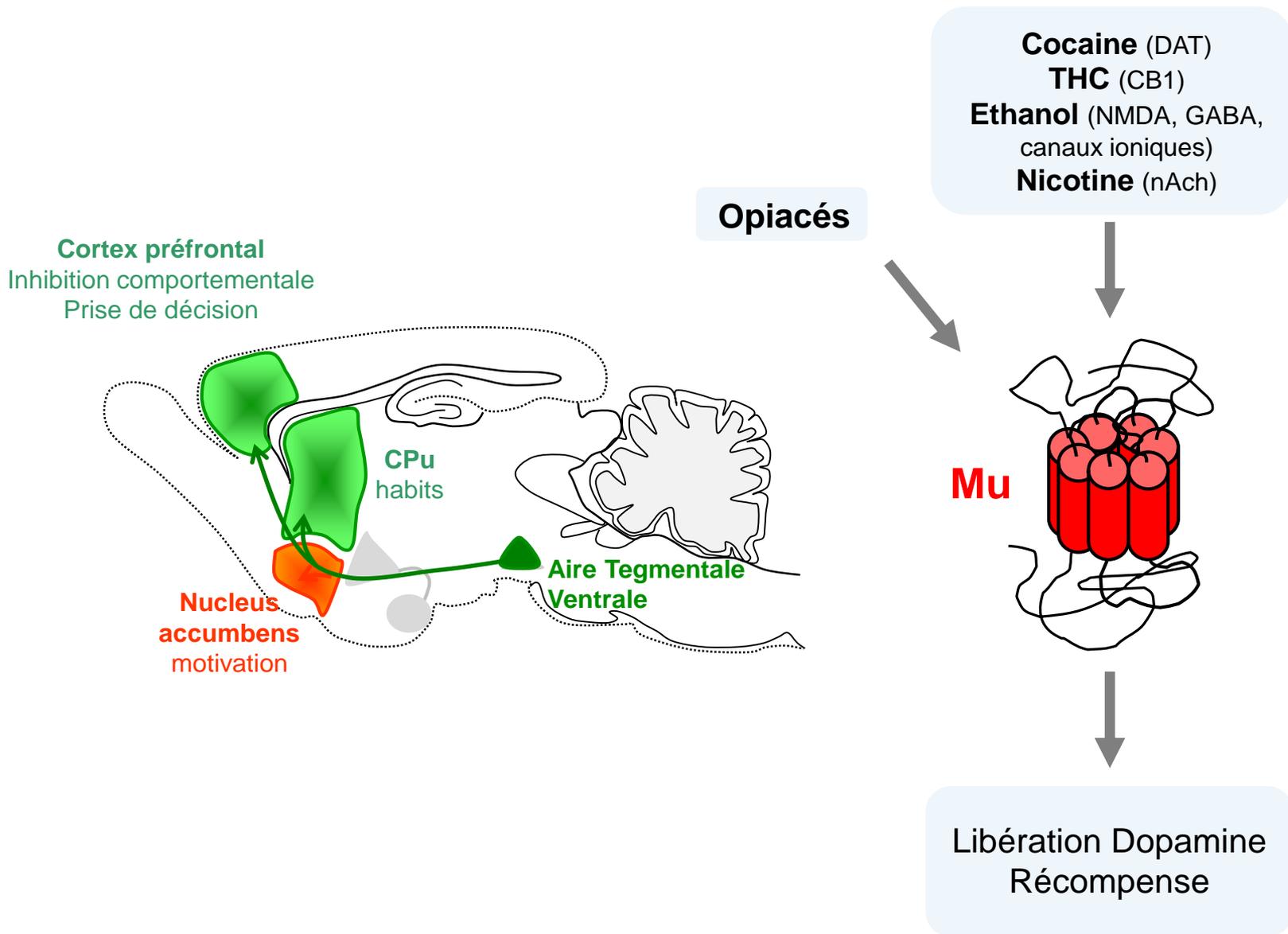
1. Fonction de récompense



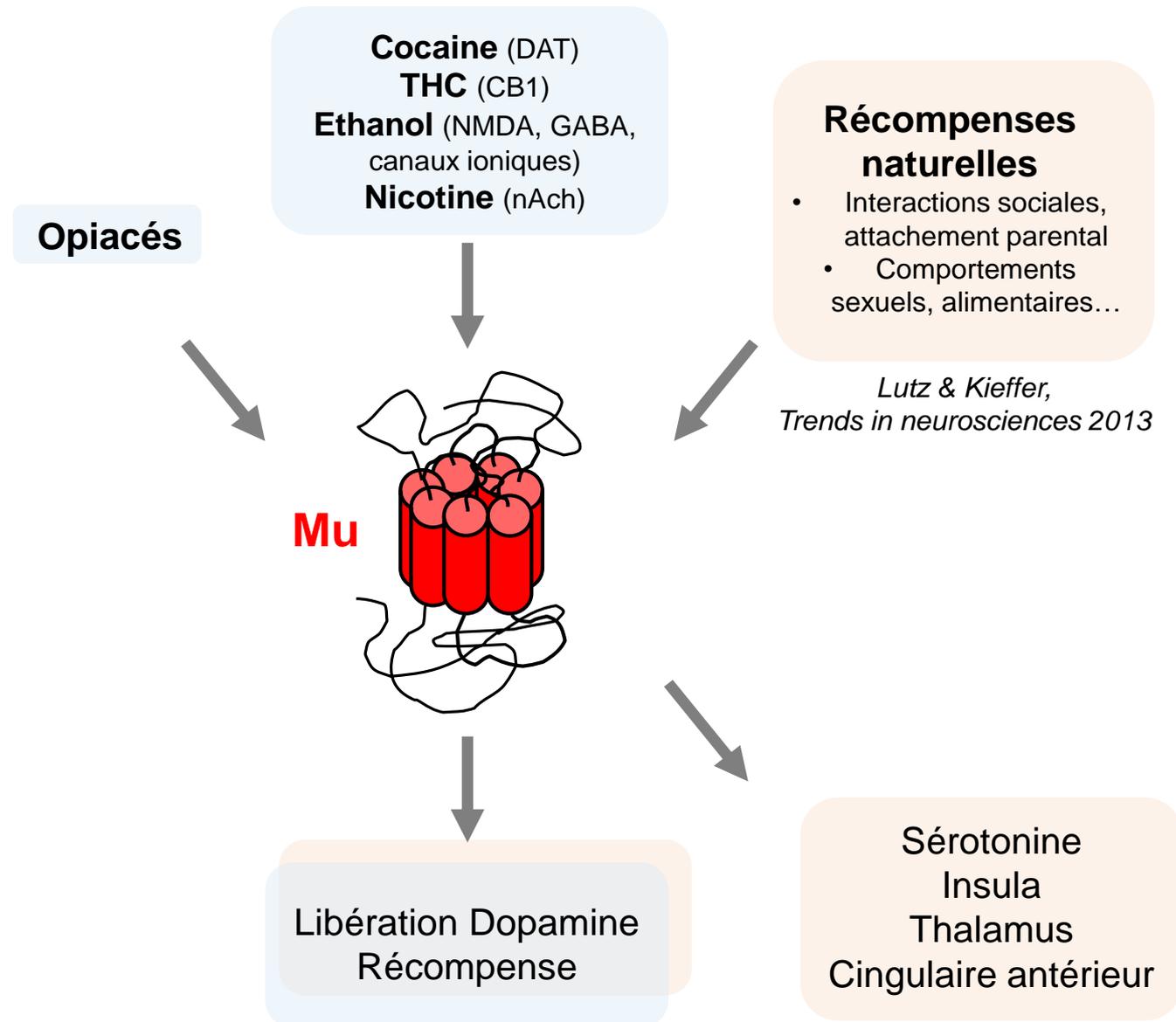
Fonction de récompense: récepteurs opioïdes mu et kappa

Le récepteur mu, acteur moléculaire central des addictions

Contet et al,
Curr Op Neurobiol
2004



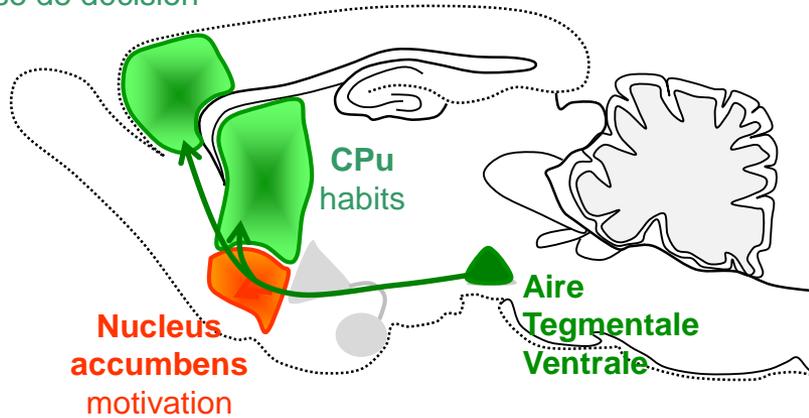
Le récepteur mu, acteur moléculaire central de la récompense



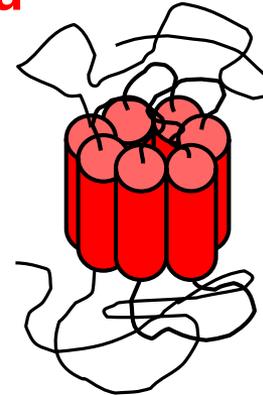
Mu et kappa: actions antagonistes

Cortex préfrontal

Inhibition comportementale
Prise de décision



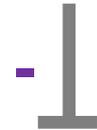
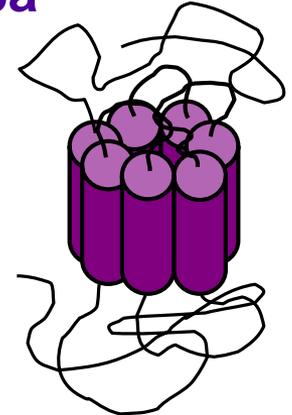
Mu



+

Libération Dopamine ↑
Récompense

Kappa

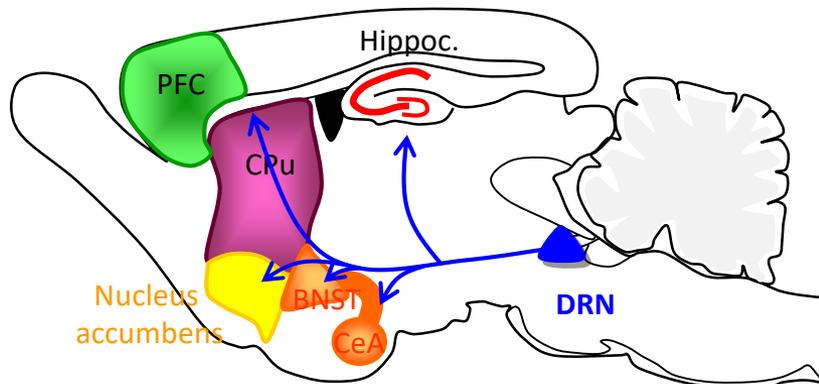
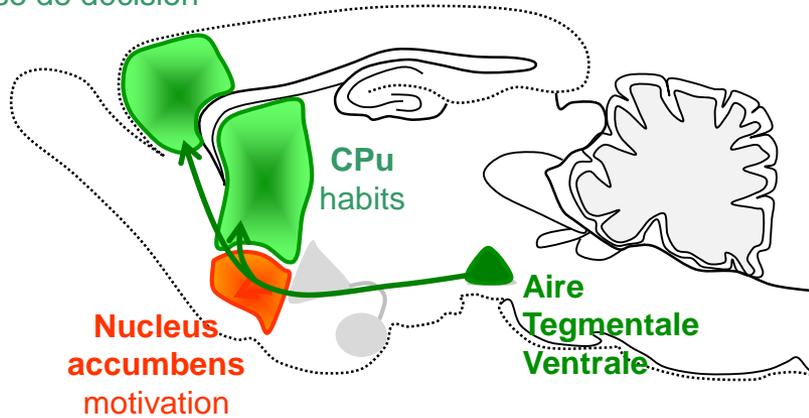


Libération Dopamine ↓
Aversion

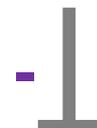
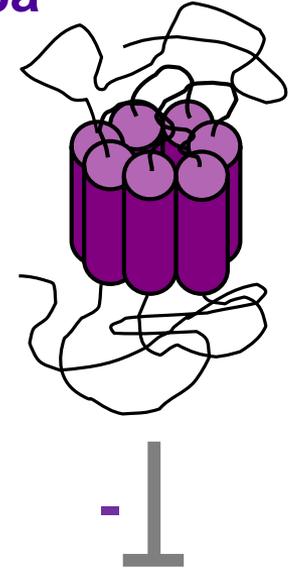
Spanagel et al, PNAS 1992
Margolis et al, J Neurosci 2003
Margolis et al, PNAS 2006
Al-Hasani et al, Neuron 2015

Mu et kappa: actions antagonistes

Cortex préfrontal
Inhibition comportementale
Prise de décision

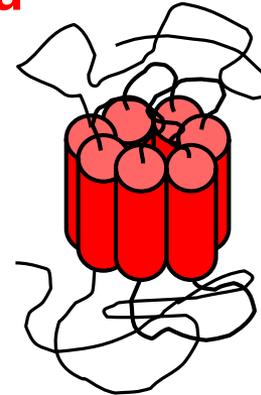


Kappa



Libération Dopamine ↓
& Sérotonine
Aversion

Mu

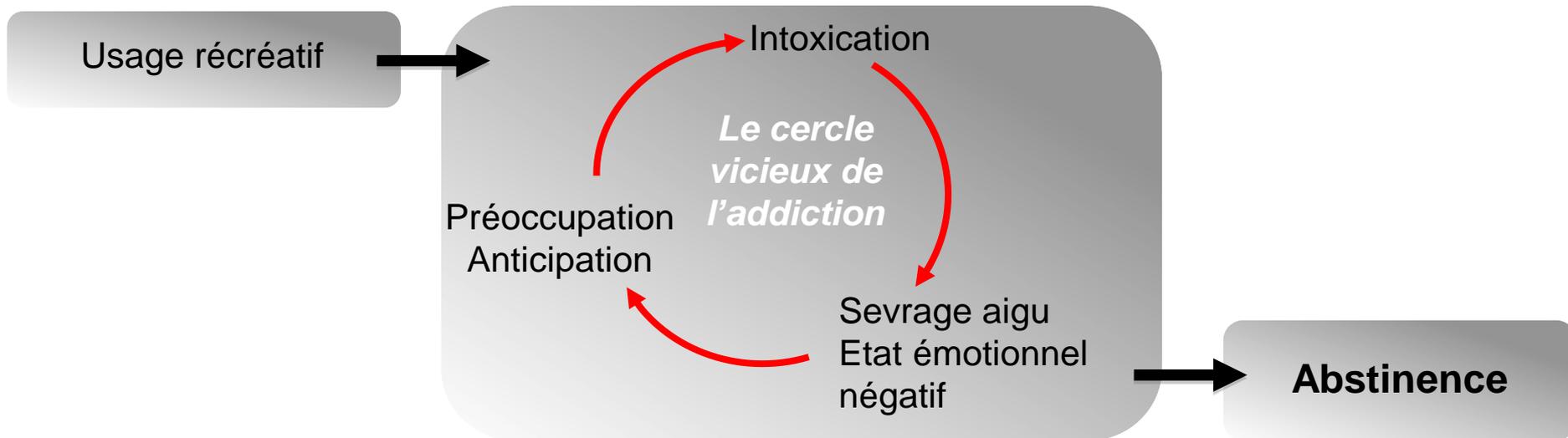


+

Libération Dopamine ↑
Récompense

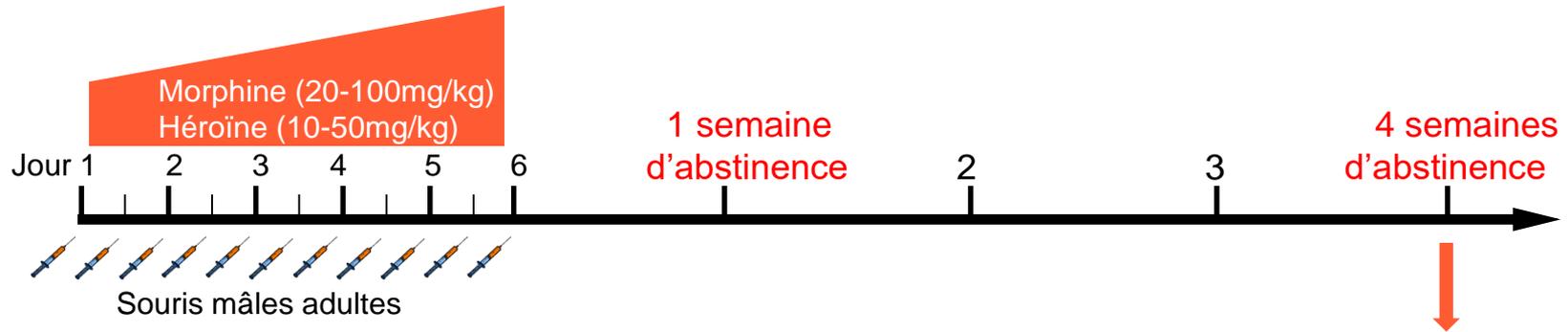
Récepteurs opioïdes & addiction:

2. Comorbidités émotionnelles

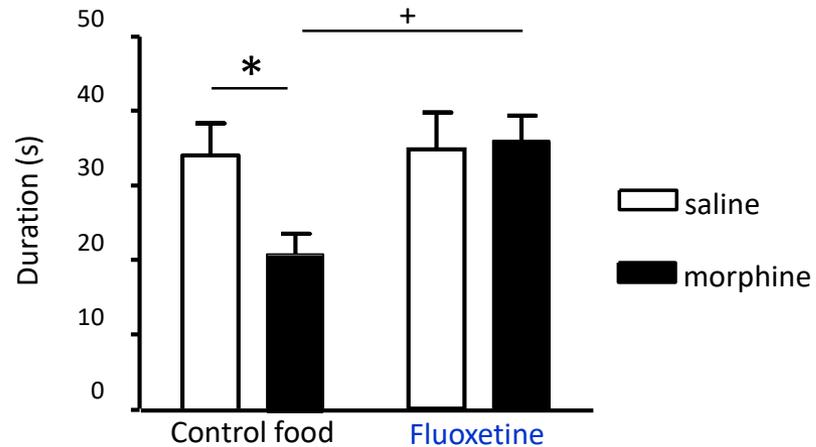


Régulation émotionnelle: les 3 récepteurs

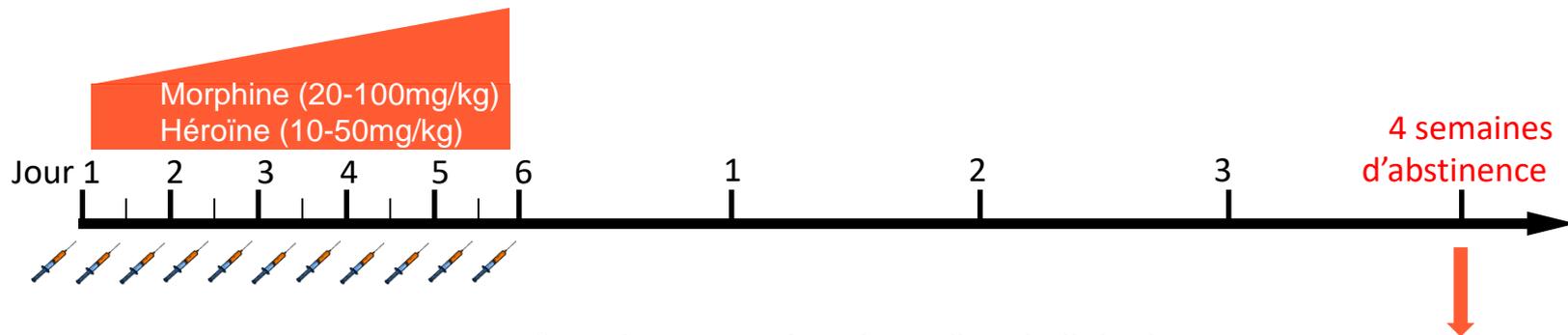
Conséquences émotionnelles de l'abstinence aux opiacés: modélisation chez le rongeur



Social behaviours



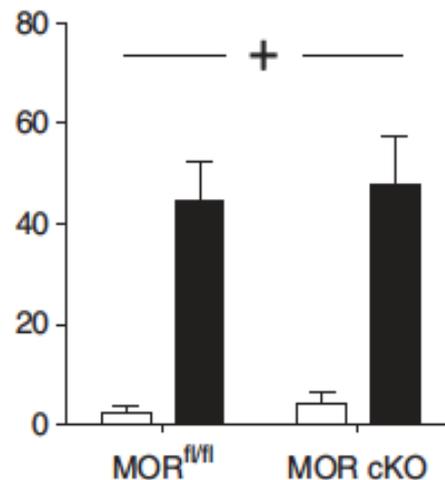
Systeme serotoninergique & abstinence aux opiaces



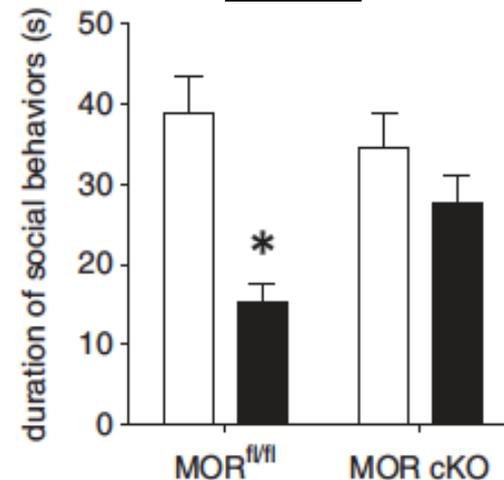
Conséquences émotionnelles de l'abstinence

- Absentes après ablation du récepteur opioïde mu dans le **raphé dorsal (cKO)**

Sevrage héroïne



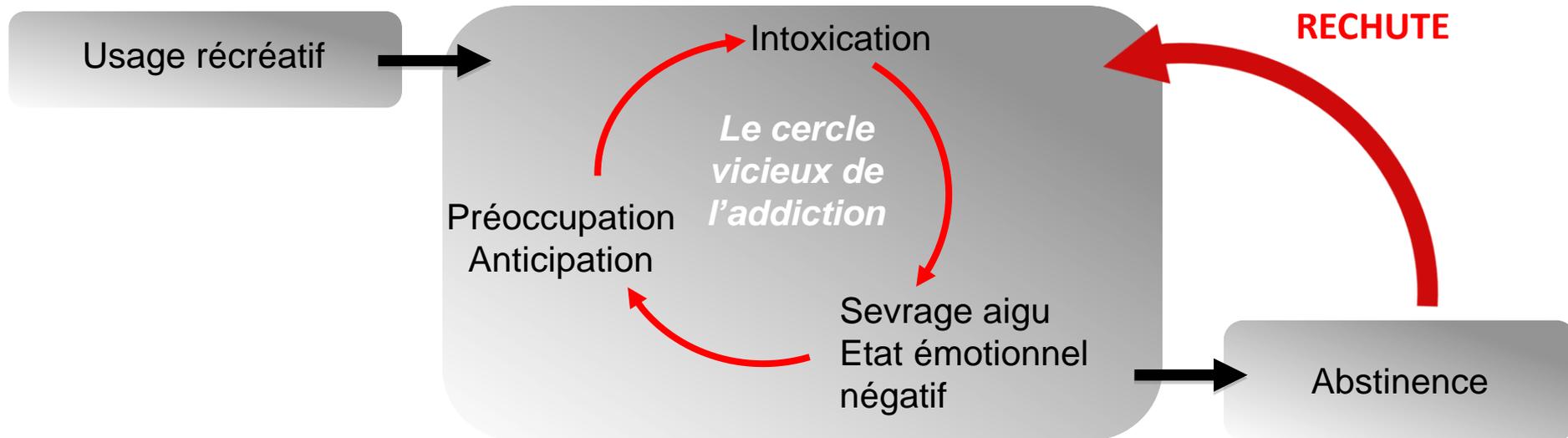
Interactions sociales



Lutz et al,
Neuropsychopharmacology
2014

- Aggravées chez les souris KO pour le récepteur opioïde Delta
- Absentes chez les souris KO pour le récepteur opioïde Kappa

3. Rechute



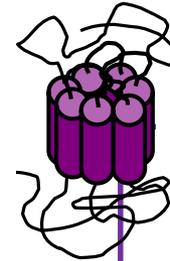
RECHUTE: récepteur Kappa

3. Rechute

Induction de comportements modélisant l'addiction chez le rongeur

- Auto-administration
 - CPP

Extinction

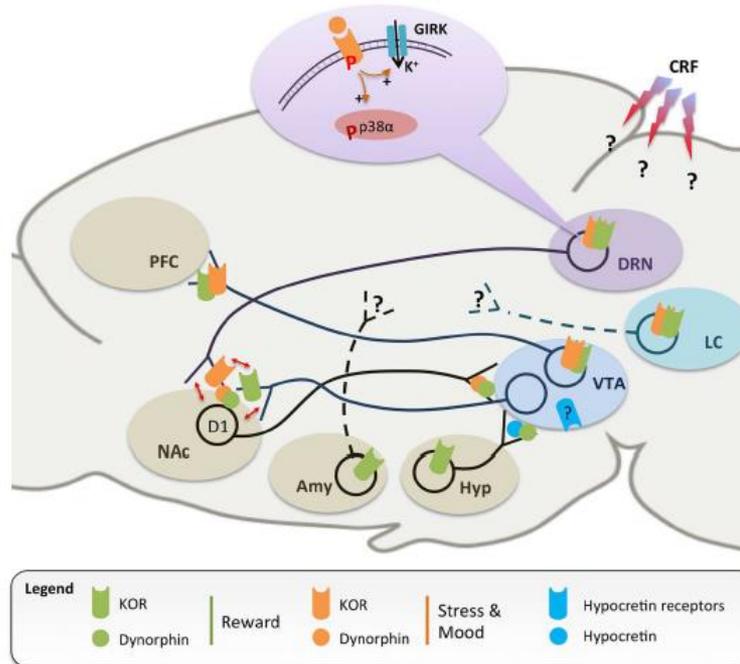


Kappa

Rechute induite par

- Stress aigu
- Réexposition à la drogue

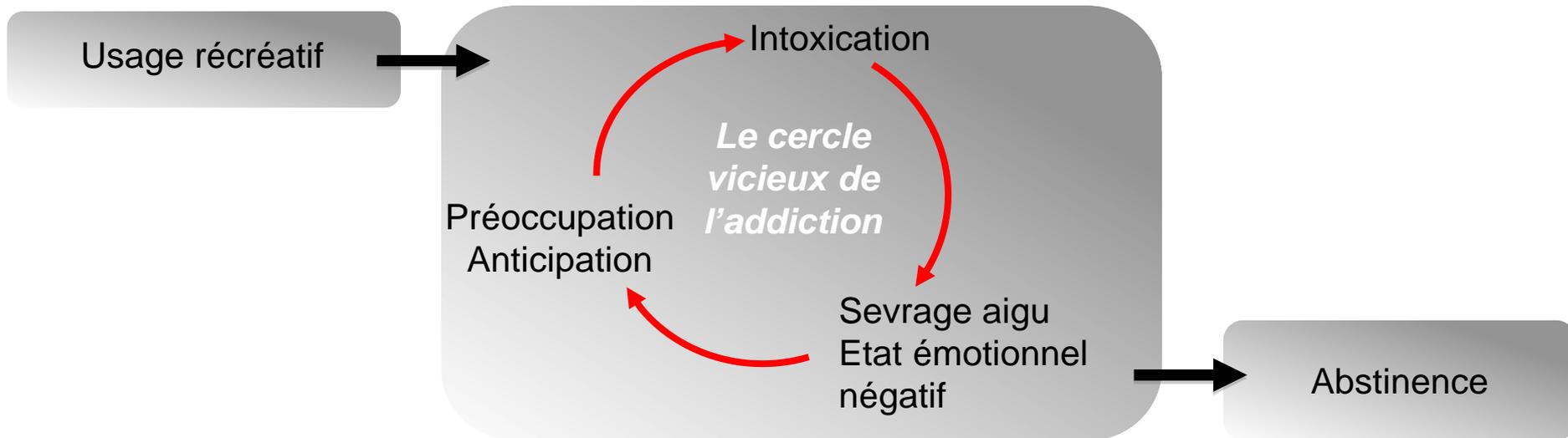
- Démonstré par approches génétique & pharmacologique
- Démonstré pour cocaïne, éthanol, nicotine & héroïne
- Implique différentes structures: amygdale, raphé dorsal, locus coeruleus



Voir Lalanne et al, Frontiers in Mol Psych 2014

Récepteurs opioïdes & addiction:

4. Impulsivité & compulsivité



Impulsivité: mu et delta

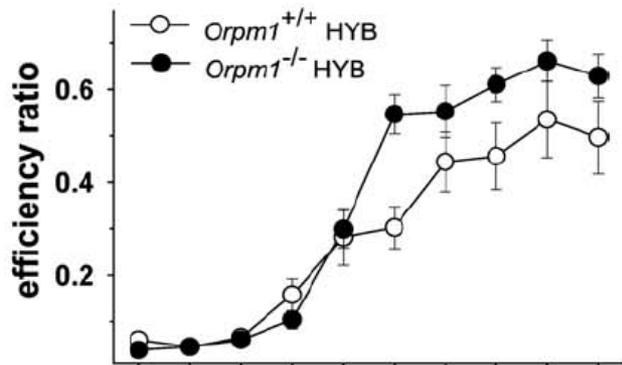
Compulsivité : mu ?

Impulsivité

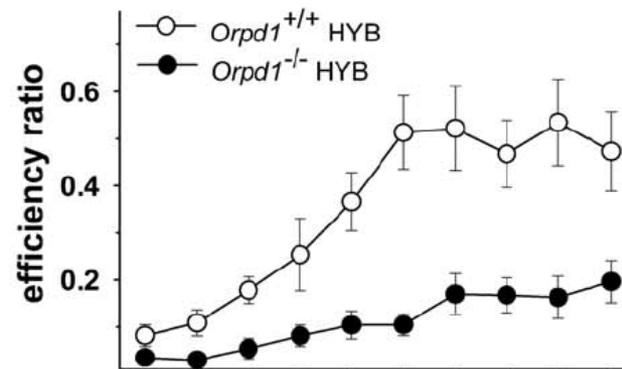
Données animales

Olmstead et al,
PLOS One 2009

Récepteur **Mu**

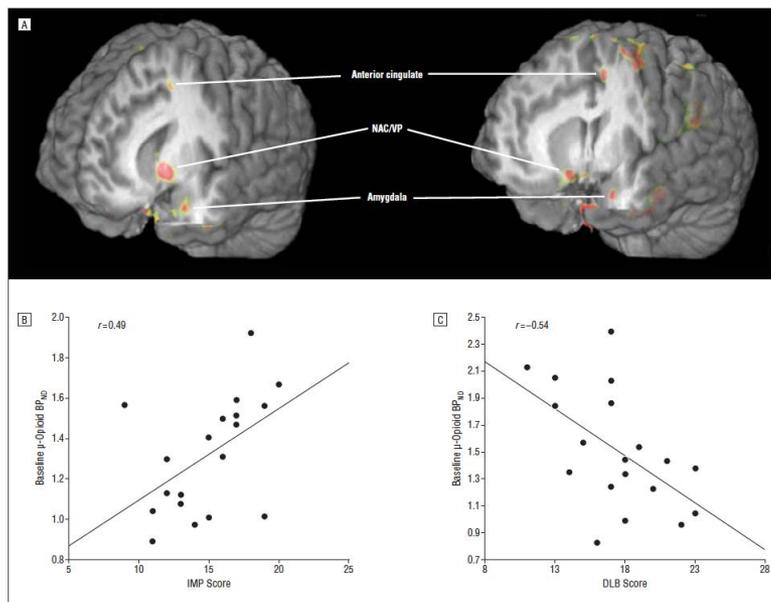


Récepteur **Delta**



Données chez l'homme

Love et al,
Archives of Gen Psych 2009



« Impulsiveness »

« Deliberation »

Perspectives & conclusion

Le système opioïde régule la fonction de récompense, les émotions et les processus cognitifs qui sont perturbées chez des sujets souffrant d'addiction

- Agonisme biaisé dans le champ de l'**addiction** ?
Berger & Whistler, EMBO Molecular Medicine 2011
- Recherches intensives dans le champ de la **dépression** (ago Mu +/- antago Kappa)
 - Traitement antidépresseur par Buprénorphine + Samidorphan (phase 3)
Ehrich et al, Neuropsychopharm 2015; Fava et al, American J Psych 2016
 - préclinique: quels récepteurs impliqués dans l'effet antidep de buprénorphine?
Falcon & Lucki, Neuropsychopharm 2014; Robinson & Lucki, Beh Brain Res 2016
- Domaines émergents
 - douleur sociale ou émotionnelle (études portant uniquement sur récepteur Mu)
Way & Eisenberger (Cyberball task), PNAS 2009
Hsu & Zubieta, Molecular Psychiatry 2013 + 2015
 - douleur morale, idéation suicidaire
Ducasse, Olié & Courtet Curr Psych Reports 2014
Yovell et al, American J Psych 2016
 - Maltraitance infantile & régulation épigénétique du récepteur Kappa
Lutz & Turecki, Soumis
 - PET-Scan Kappa & Psychopathologie liée au trauma (approche RDoC)
Pietrzak & Neumeister JAMA Psychiatry 2014

Remerciements

McGill Group for Suicide Studies

- **Gustavo Turecki**
- Carl Ernst
- Gary Gang Chen
- Jeffrey Gross
- Yi Daniel Zhou
- Gilles Maussion
- Jennie Yang
- Alexandre Bramouille

Collaborators

- **Brigitte Kieffer**
- Michael Meaney (Douglas Hospital)
- Tomi Pastinen (Génomique Québec)

Douglas Bell Canada Brain Bank

- Naguib Mechawar
- Danielle Cécyre
- Josée Prud'homme
- Maâmar Bouchouka

Financements PE Lutz

- Fondation Fyssen
- Fondation Bettencourt-Schueller
- Canadian Institutes for Health Research (CIHR)
- American Foundation for Suicide Prevention (AFSP)
- Fondation Deniker
- Fondation pour la Recherche Médicale (FRM)



Merci de votre attention