



# 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>)

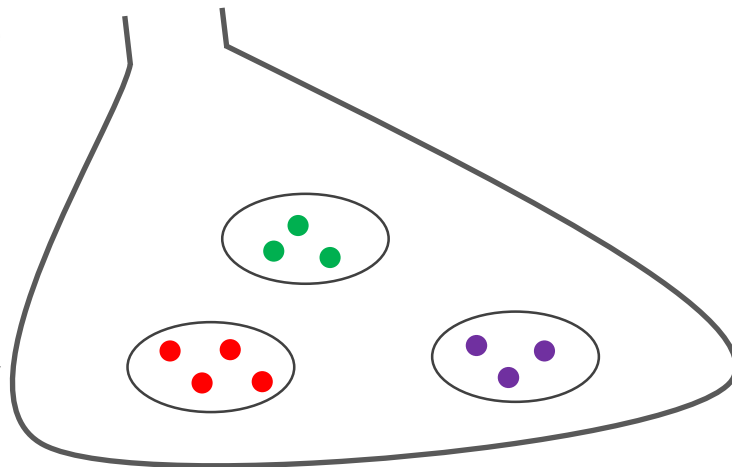
Journée d'Addictologie du Grand Est  
2 décembre 2016

Pas de conflit d'intérêts

# Le système opioïde

**Analgésie**  
**Récompense**  
**Emotions**  
**Etc...**

*Une large famille de peptides opioïdes endogènes*

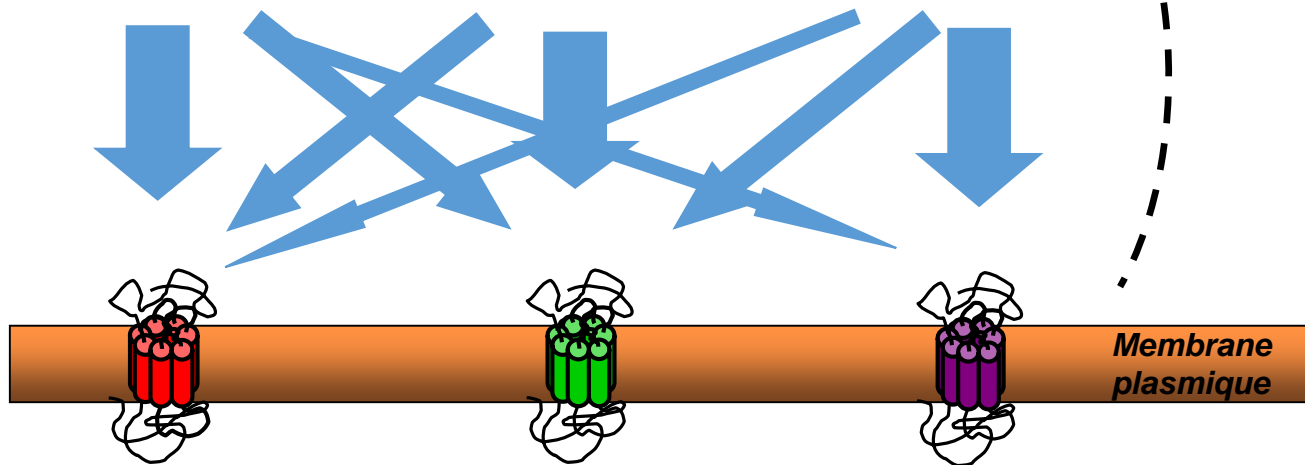


**$\beta$ -endorphin**

**Enkephalins**

**Dynorphins**

**SYNAPSE**



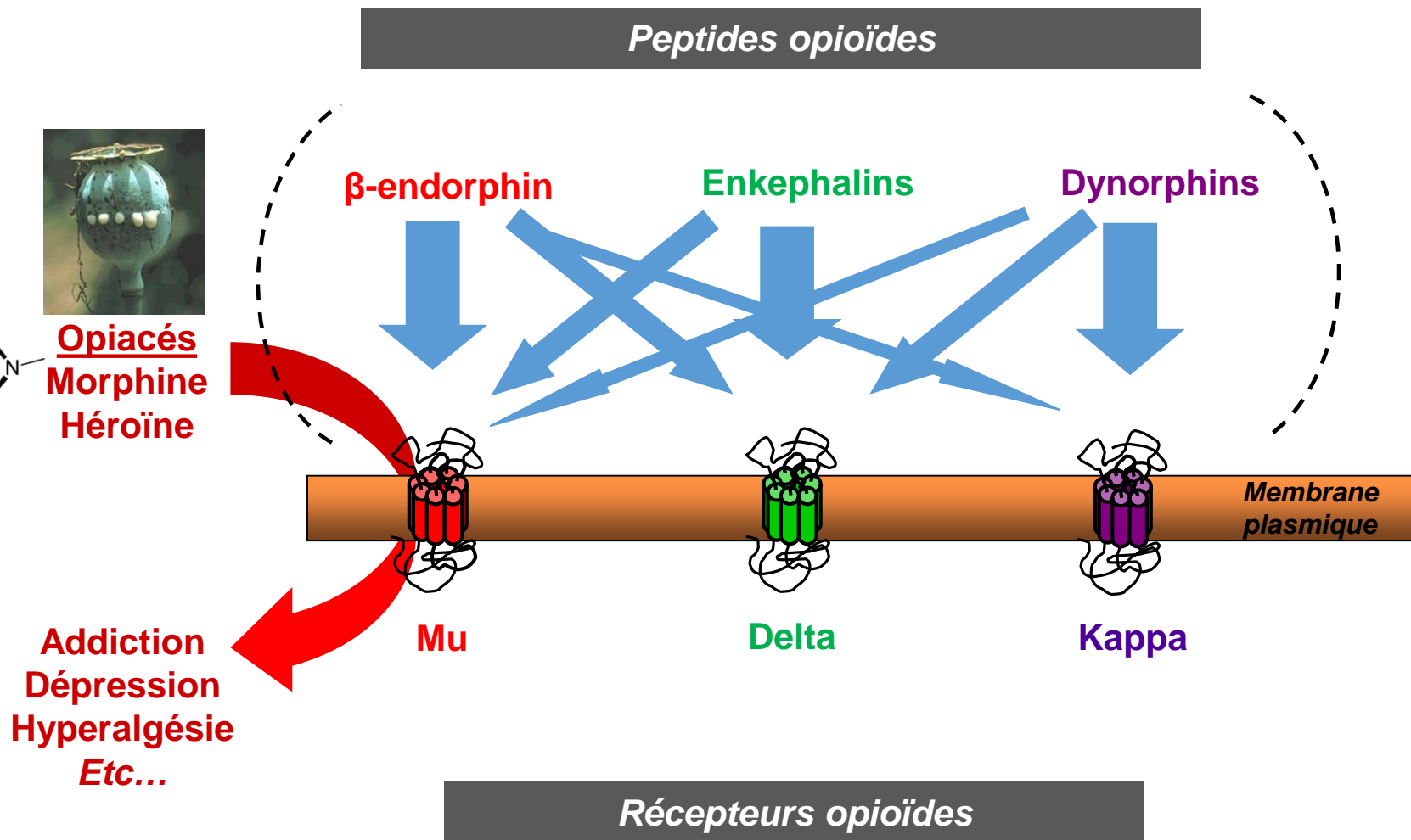
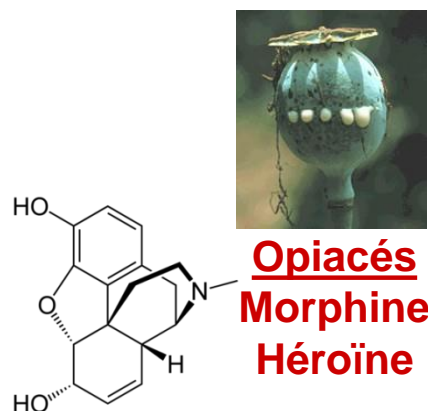
**Mu**

**Delta**

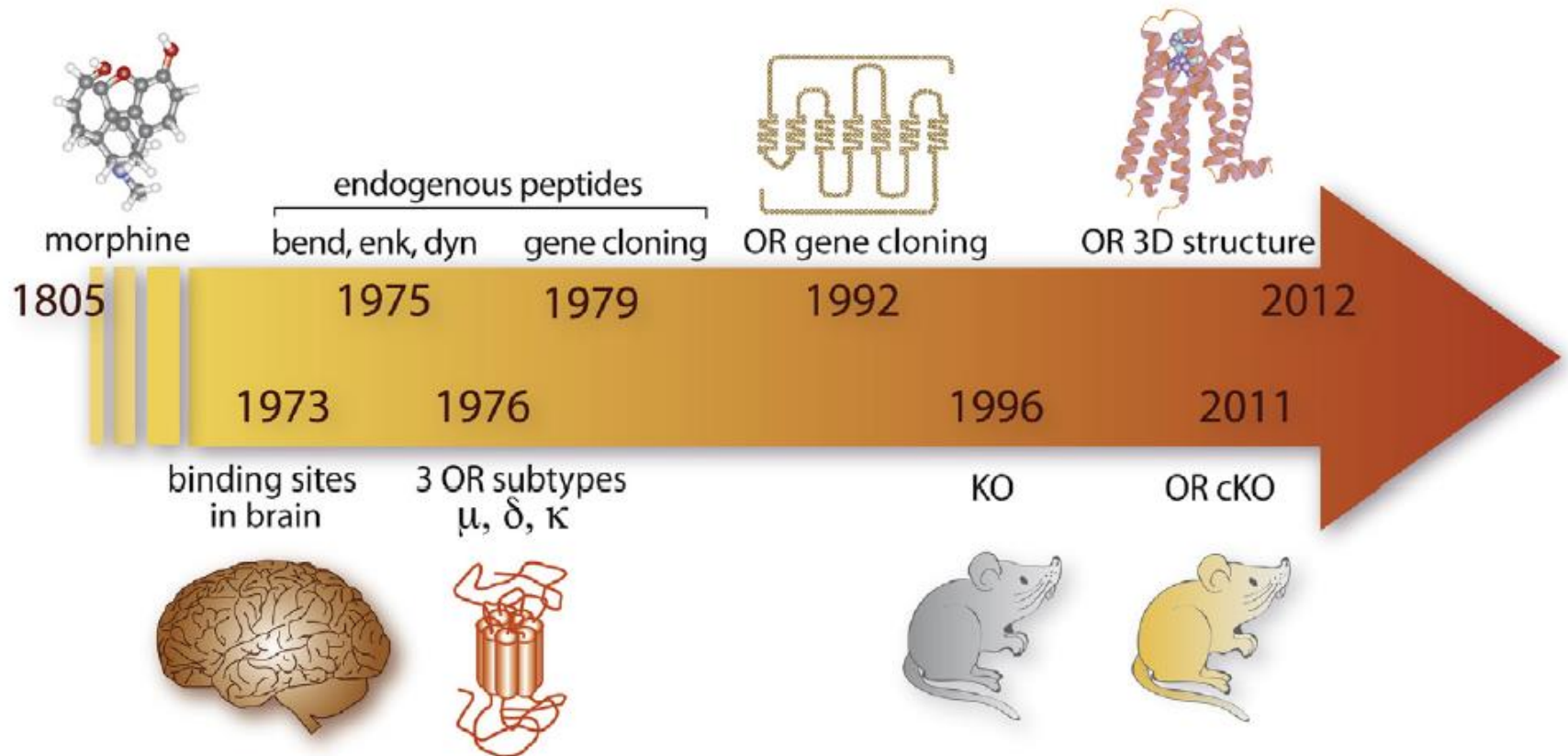
**Kappa**

**3 récepteurs opioïdes**

# Les opiacés



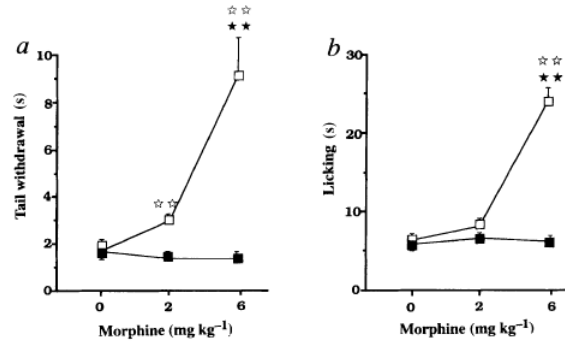
# Perspective historique: de la découverte des gènes à la compréhension de leurs fonctions



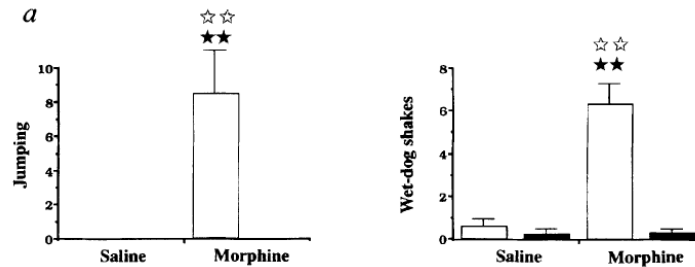
## Perspective historique:

# Mu = 1 récepteur pour toutes les propriétés des morphiniques

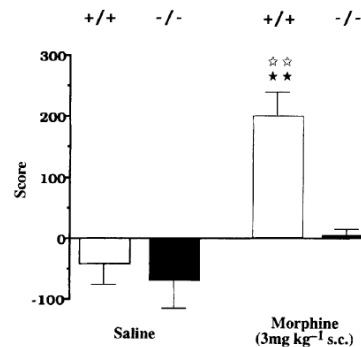
**Analgésie  
morphinique**



**Sevrage  
morphinique  
précipité par la  
naloxone**



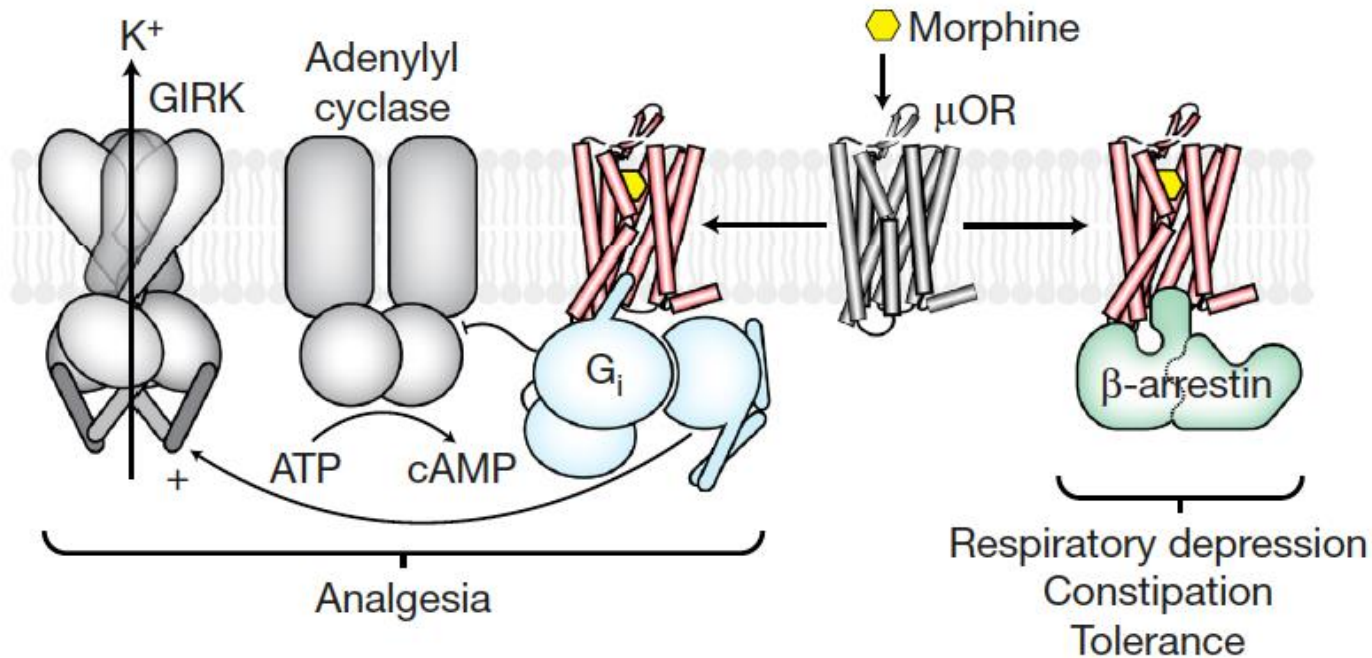
**Effet  
récompensant  
(Conditionnement  
de préférence de  
place)**



## Perspective historique: Le concept d'agonisme biaisé

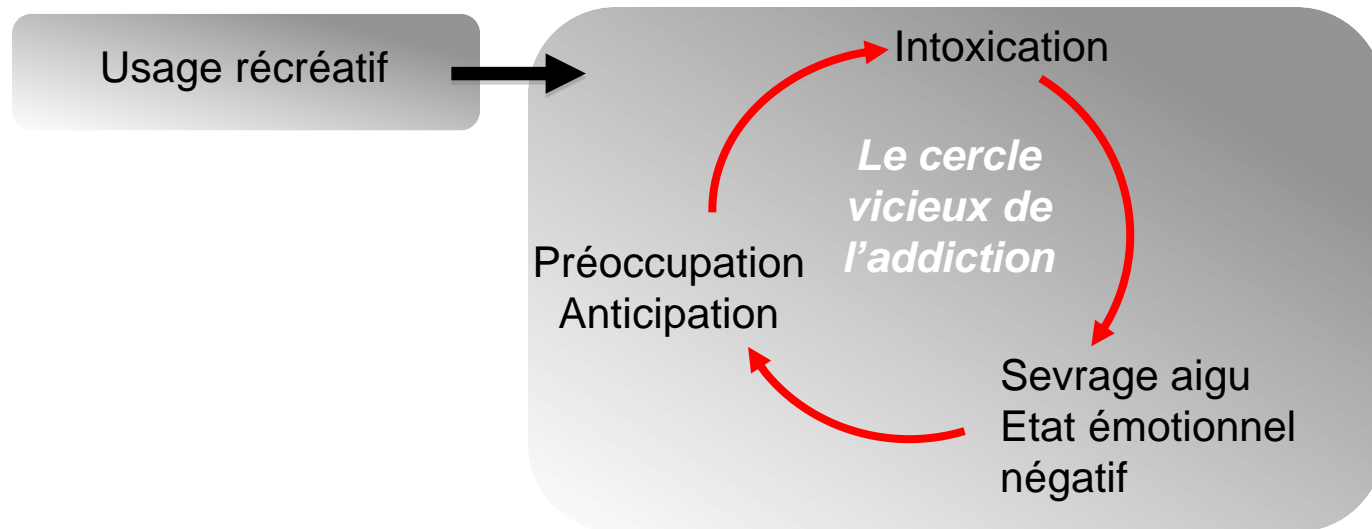
Vers la mise au point de l'opiacé idéal:

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



# Récepteurs opioïdes & addiction: multiples facettes

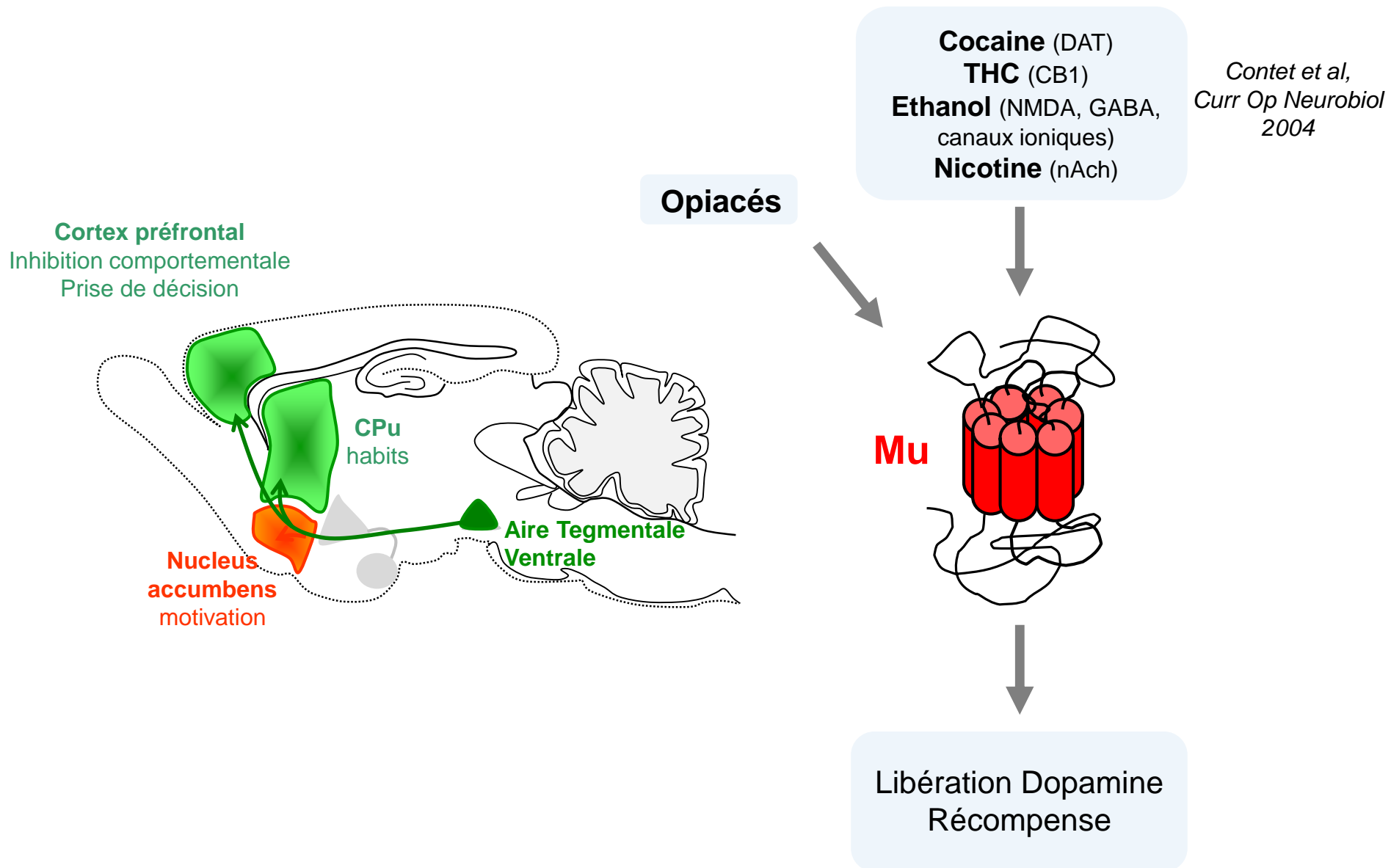
## 1. Fonction de récompense



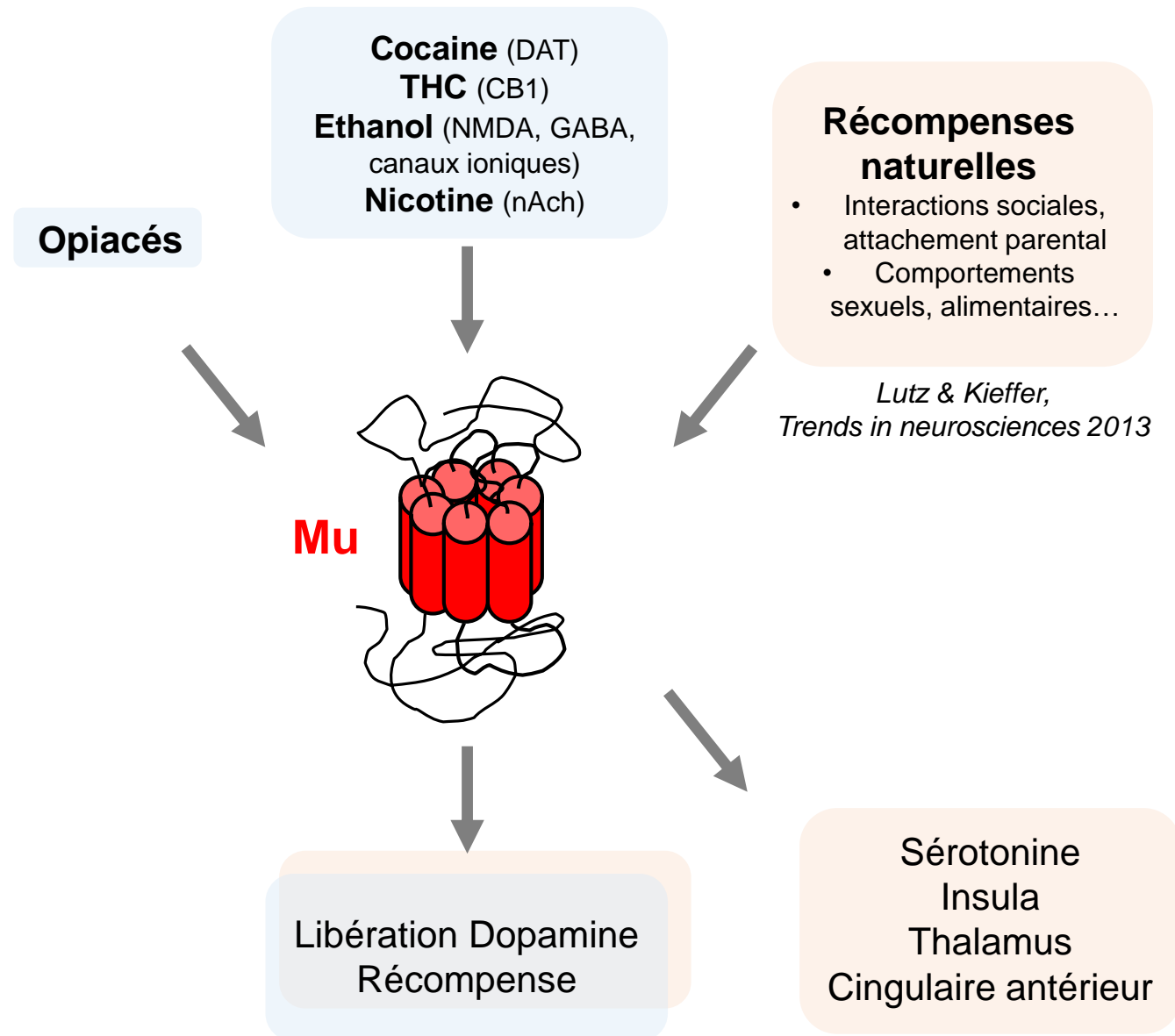
Fonction de récompense: récepteurs opioïdes mu et kappa



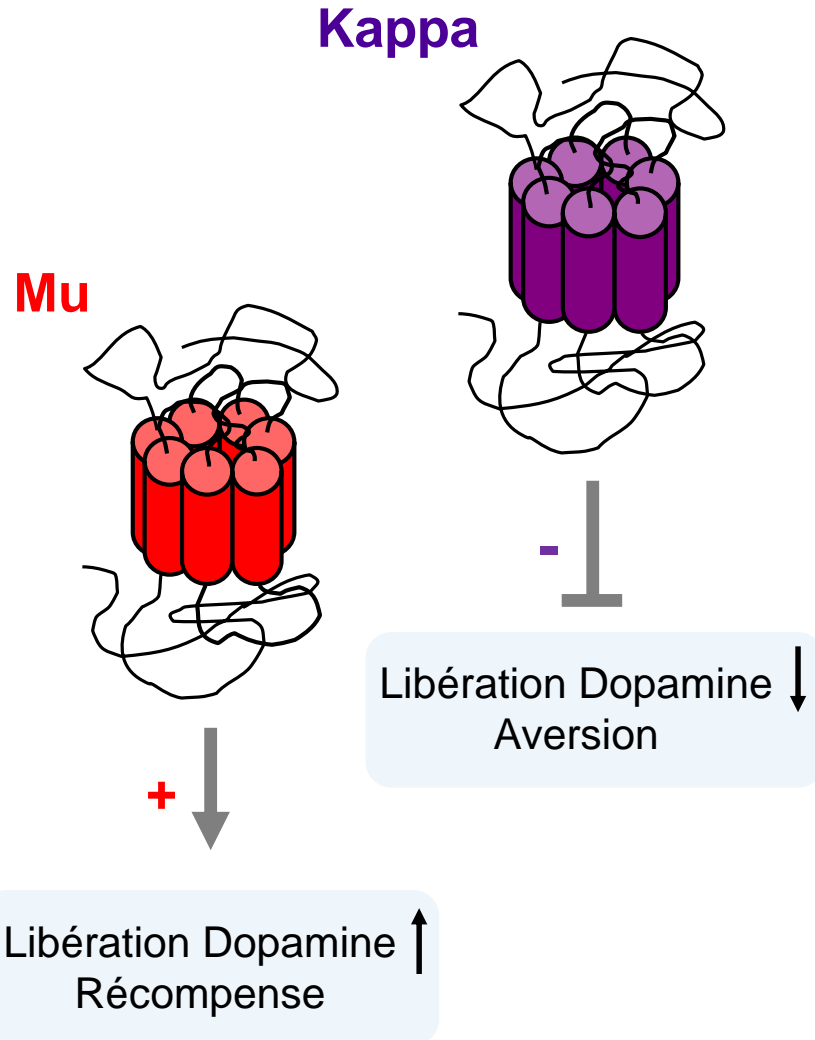
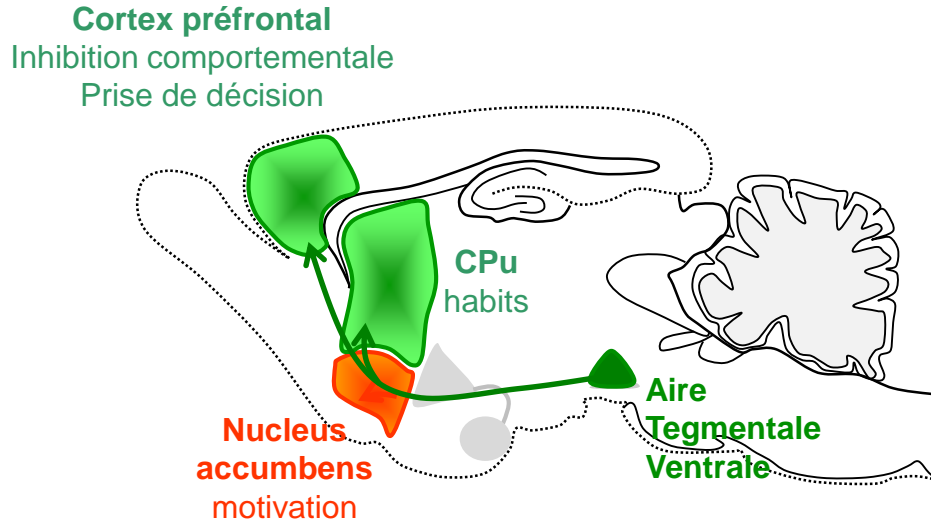
# Le récepteur mu, acteur moléculaire central des addictions



# Le récepteur mu, acteur moléculaire central de la récompense



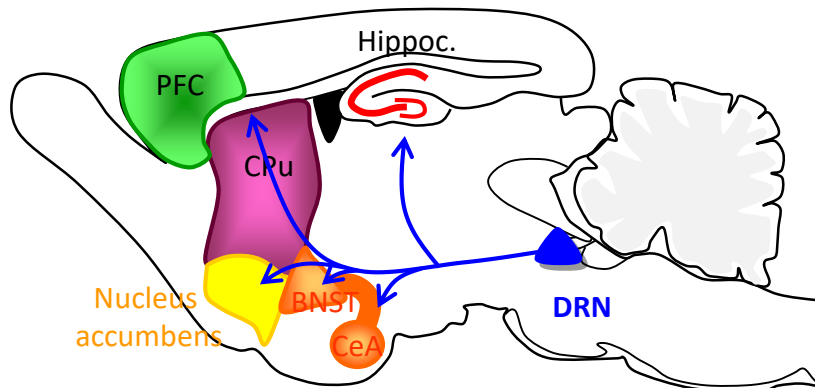
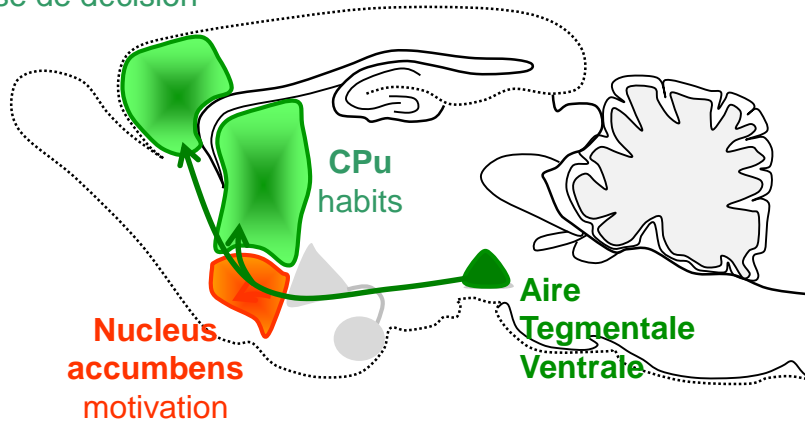
# Mu et kappa: actions antagonistes



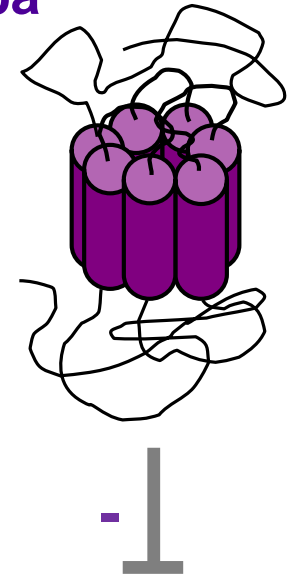
*Spanagel et al, PNAS 1992*  
*Margolis et al, J Neurosci 2003*  
*Margolis et al, PNAS 2006*  
*Al-Hasani et al, Neuron 2015*

# Mu et kappa: actions antagonistes

**Cortex préfrontal**  
Inhibition comportementale  
Prise de décision

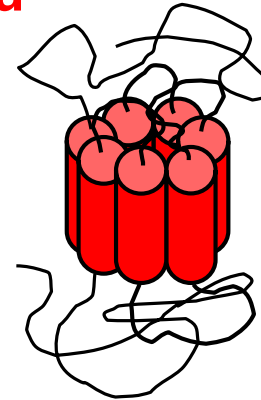


**Kappa**



Libération Dopamine ↓  
& Sérotonine  
Aversion

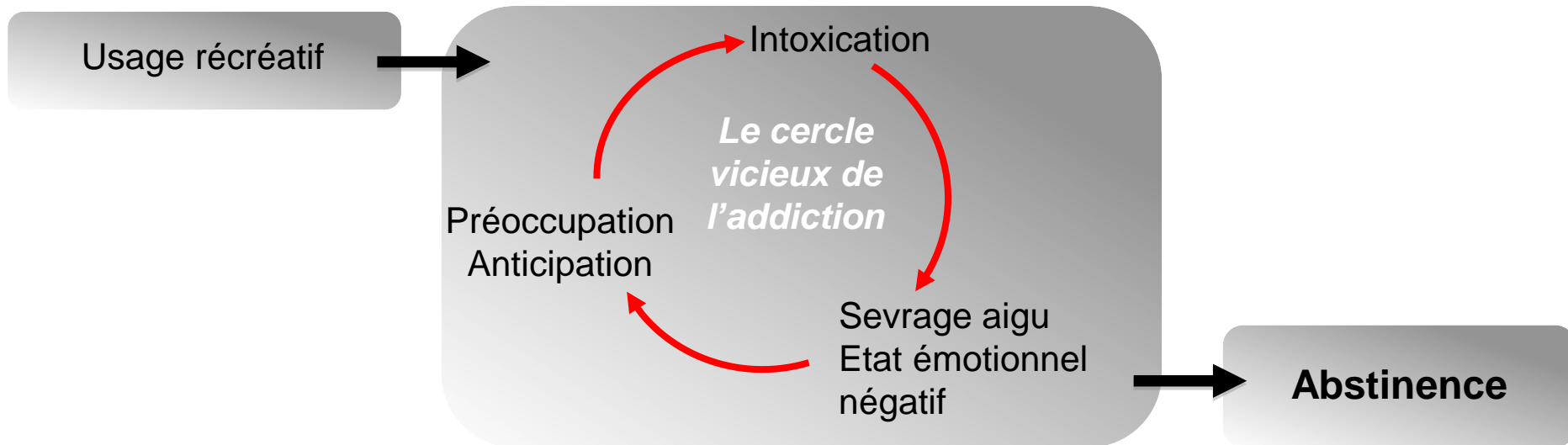
**Mu**



Libération Dopamine ↑  
Récompense

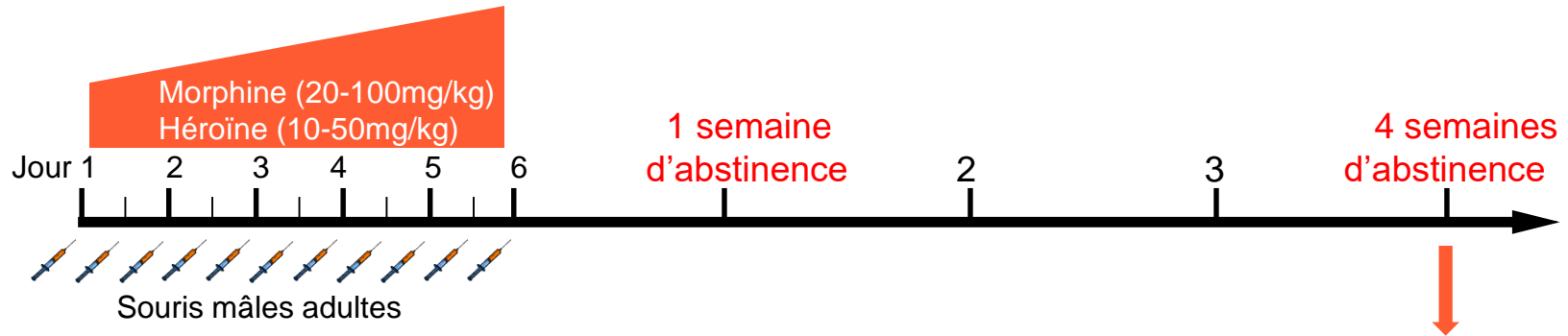
## Récepteurs opioïdes & addiction:

### 2. Comorbidités émotionnelles

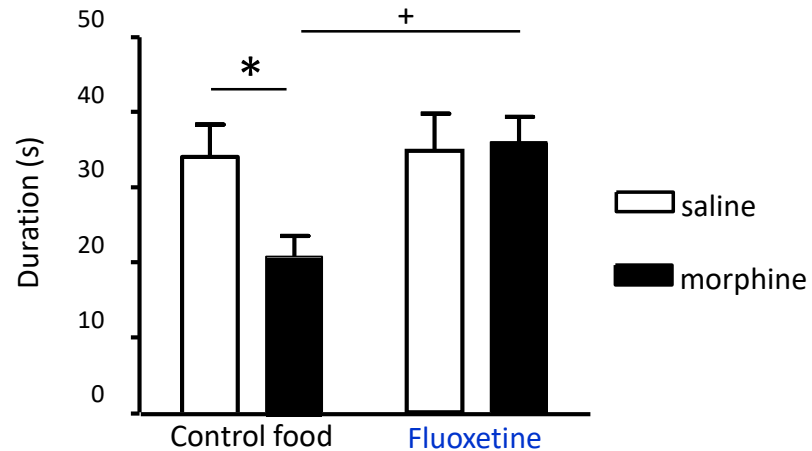


Régulation émotionnelle: les 3 récepteurs

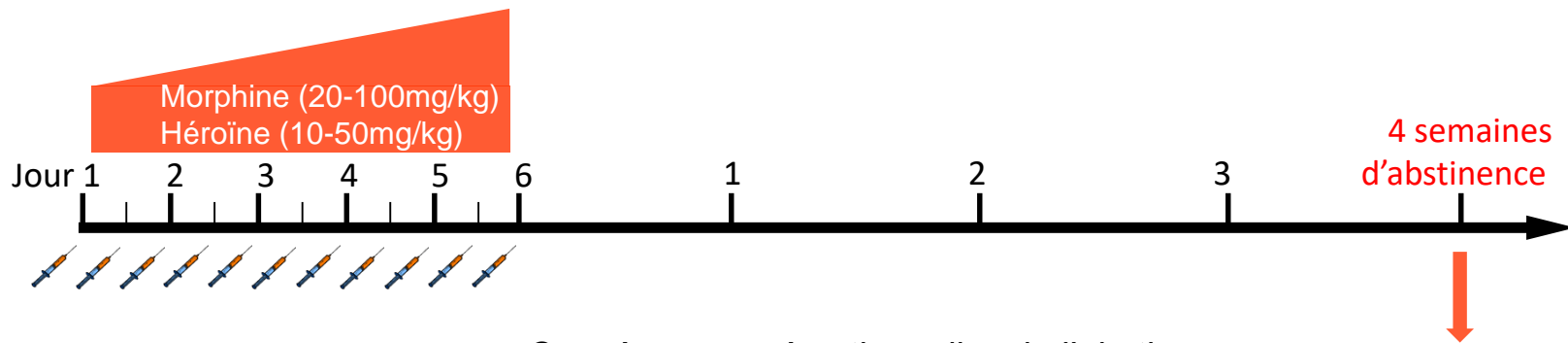
# Conséquences émotionnelles de l'abstinence aux opiacés: modélisation chez le rongeur



## Social behaviours



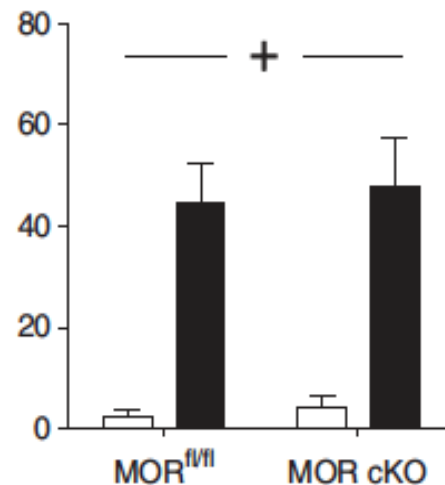
# Systeme serotoninergique & abstinence aux opiaces



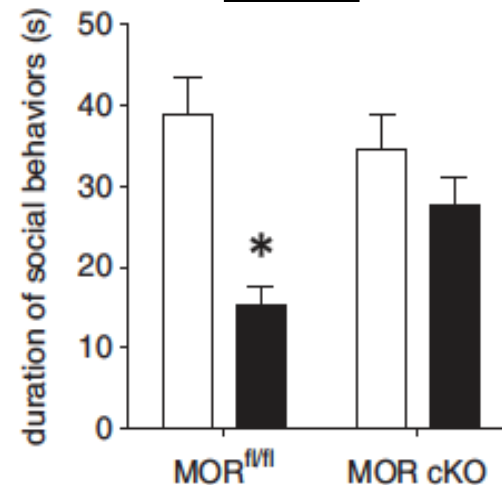
## Conséquences émotionnelles de l'abstinence

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

### Sevrage héroïne



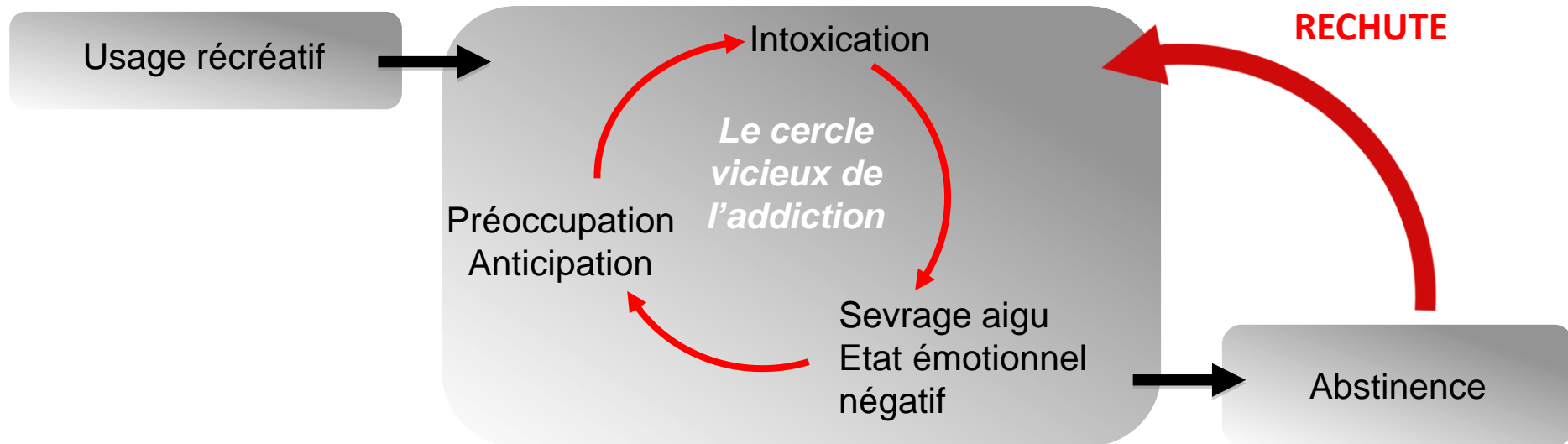
### Interactions sociales



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**

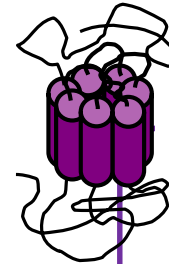


## 3. Rechute

Induction de comportements modélisant l'addiction chez le rongeur

- Auto-administration
  - CPP

Extinction

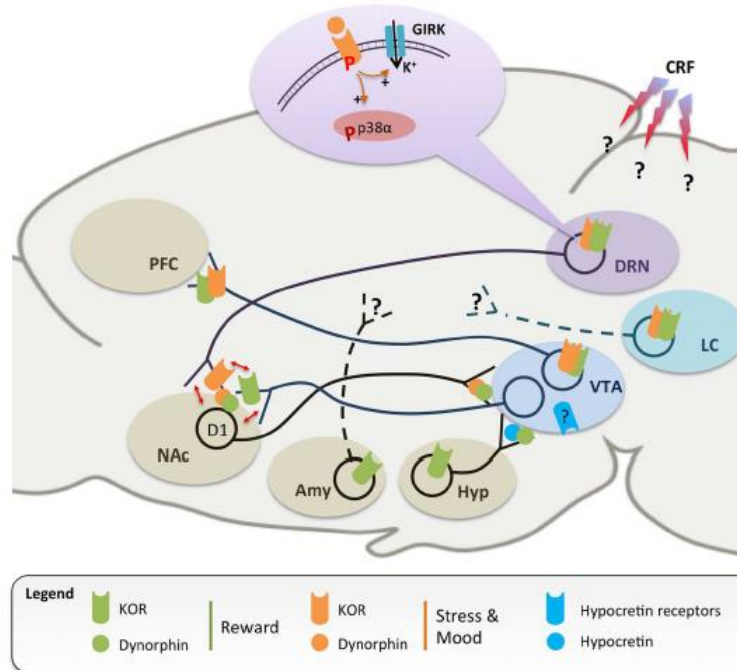


**Kappa**

Rechute induite par

- Stress aigu
- Réexposition à la drogue

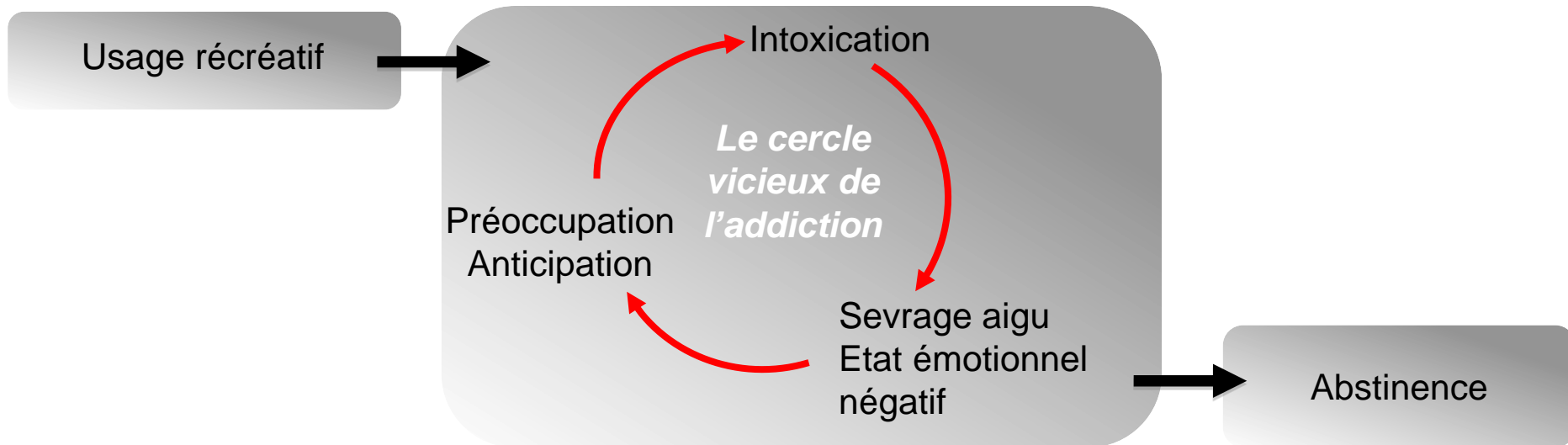
- Démonstré par approches génétique & pharmacologique
- Démonstré pour cocaïne, éthanol, nicotine & héroïne
- Implique différentes structures: amygdale, raphé dorsal, locus coeruleus



*Voir Lalanne et al, Frontiers in Mol Psych 2014*

## Récepteurs opioïdes & addiction:

### 4. Impulsivité & compulsivité



Impulsivité: mu et delta

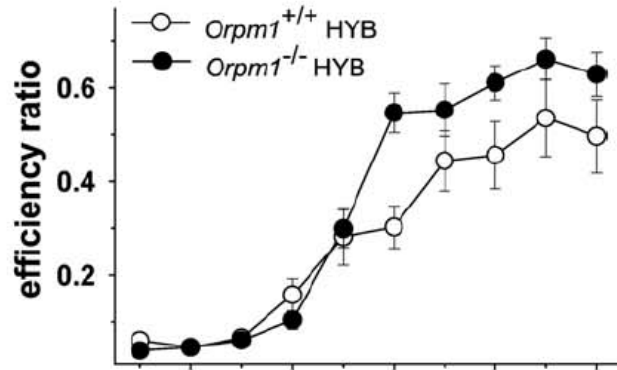
Compulsivité : mu ?

# Impulsivité

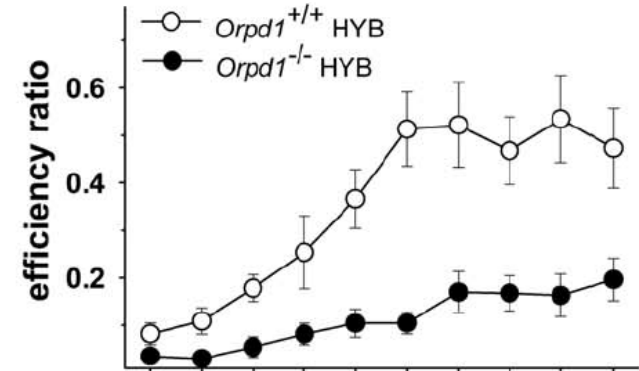
## Données animales

Olmstead et al,  
PLOS One 2009

Récepteur **Mu**

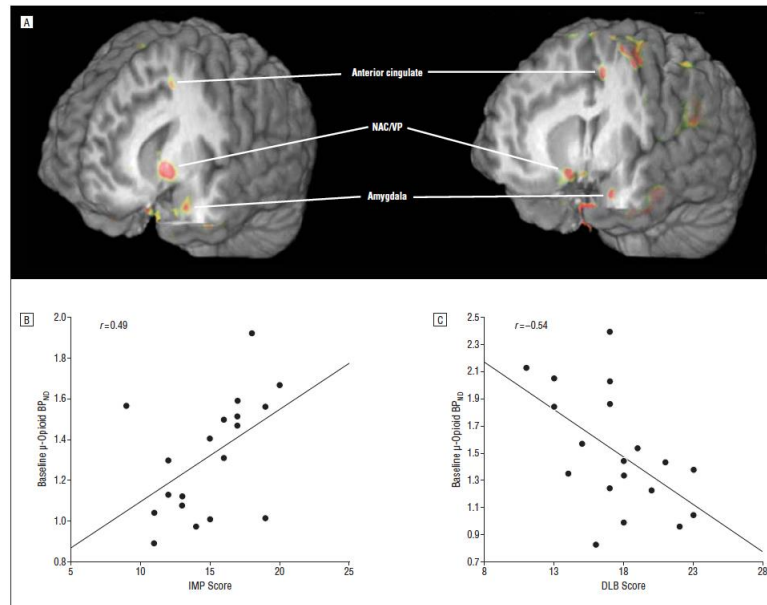


Récepteur **Delta**



## 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 (Génome 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***