

Opiacés et cerveau.

Brigitte L. Kieffer

*Université de Strasbourg, Strasbourg France
Université McGill, Montréal Canada
Académie des Sciences*

L'opium extrait du pavot est consommé depuis des millénaires, à des fins médicales et récréatives. La substance la plus active de l'opium est la morphine. Cette substance est un analgésique (antidouleur) extraordinairement puissant et présente également un fort potentiel addictif. L'héroïne, un dérivé diacétylé de la morphine, est une drogue d'abus qui pose un problème de santé publique majeur. Les efforts des chimistes pour dissocier l'effet thérapeutique unique des opiacés des effets délétères (dépression respiratoire, constipation, tolérance et dépendance) n'ont pas abouti à ce jour. L'étude de leur mode d'action a permis de découvrir un système neuromodulateur endogène, composé de trois récepteurs (μ , δ et κ) normalement activés par une famille de neuropeptides. Le clonage de leurs gènes a permis de créer des souris mutantes dans lesquelles chacun des trois récepteurs est absent, et de déterminer le rôle de chaque récepteur dans le fonctionnement du système nerveux en analysant le comportement des animaux mutants. Ces expériences ont démontré que le récepteur μ est responsable à la fois des propriétés thérapeutiques et des effets redoutés de la morphine (1). Ce même récepteur est aussi responsable des propriétés euphorisantes d'autres drogues d'abus telles que l'alcool, la nicotine et le tétrahydrocannabinol (2) et joue un rôle-clé dans la consommation récréative de ces substances. Enfin, le récepteur μ médie les récompenses naturelles, comme l'interaction sociale (3) et un dysfonctionnement de ce récepteur peut mener à certaines formes d'autisme (4). μ est donc un générateur moléculaire de récompense, qu'il soit activé de façon naturelle ou artificielle. A l'opposé, les récepteurs κ sont générateurs d'« aversion ». Les récepteurs δ , quant à eux, atténuent les états d'anxiété et les comportements dépressifs (5) et le développement d'activateurs de ce récepteur est en cours pour le traitement de certaines formes de dépression (6). Les trois récepteurs aux opiacés jouent donc des rôles très distincts dans notre cerveau, et ensemble, ils contribuent à nous apprendre des comportements essentiels à notre survie. En conclusion, la compréhension des effets puissants de l'opium nous a permis de découvrir des processus fondamentaux du fonctionnement cérébral, et a ouvert la voie à de meilleurs traitements de maladies neurologiques (douleur chronique) et psychiatriques (troubles de l'humeur et addictions) (7).

Références :

- (1) Matthes, H. W. D., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I., Befort, K., Dierich, A., Le Meur, M., Dollé, P., Tzavara, E., Hanoune, J., Roques, B. P. and Kieffer, B. L. (1996). *Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid receptor gene.* Nature 383, 819-823.
- (2) Contet C. S, Kieffer B. L. and Befort K. (2004) *Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction.* Curr. Op. Neurobiol. 14, 1-9
- (3) Moles A., Kieffer B. L. and D'Amato F. R. (2004) *Deficit in attachment behaviour in mice lacking the μ -opioid-receptor gene* Science 304,1983-6
- (4) Becker JA, Clesse D, Spiegelhalter C, Schwab Y, Le Merrer J, Kieffer BL (2014) *Autistic-Like Syndrome in mu Opioid Receptor Null Mice is Relieved by Facilitated mGluR4 Activity.* Neuropsychopharmacology. 39(9):2049-60
- (5) Filliol D., Ghzland S., Chluba J., Martin M., Matthes H. W., Simonin F., Befort K., Gavériaux-Ruff C., Dierich A., LeMeur M., Valverde O., Maldonado R. and Kieffer B. L. (2000) *Mu- and delta-opioid receptor-deficient mice exhibit opposing alterations of emotional responses.* Nature Genetics 25, 195-199.
- (6) Pradhan AA, Befort K, Nozaki C, Gavériaux-Ruff C, Kieffer BL. (2011) *The delta opioid receptor: an evolving target for brain disorders.* Trends in Pharm Sci (10):581-90
- (7) Lutz PE and Kieffer BL (2013) *Opioid receptors: distinct roles in mood disorders.* Trends Neurosci. 2013 36(3):195-206. Lutz PE and Kieffer BL (2013) *The multiple facets of opioid receptor function: implications for addiction.* Curr Opin Neurobiol. 23(4):473-9

Mots Clés : Opium, morphine, récepteur, douleur, toxicomanie.