

LES SYSTÈMES OPIOÏDERGIQUES

C. DUBRAY

Laboratoire de Pharmacologie médicale – INSERM EPI 9904 - Clermont-ferrand

dernière mise à jour : 17-01-02

Plan du cours

INTRODUCTION

LES ENDOMORPHINES

1.1 - Les enképhalines

1.2 - La bêta-endorphine

1.3 - Les dynorphines

1.4 - Fonctions des neurones opioïdiques

II – MÉCANISMES DE PRODUCTION ET DE DÉGRADATION DES ENDOMORPHINES

2.1 - Processus de production des peptides biologiquement actifs

2.2 - Processus d'inactivation des peptides opioïdiques

III - LES INHIBITEURS DU CATABOLISME DES ENKÉPHALINES

3.1 - Généralités

3.2 - Développement des inhibiteurs mixtes du catabolisme des enképhalines

3.3 - Effets analgésiques des inhibiteurs du catabolisme des enképhalines

3.4 - Utilisation des inhibiteurs mixtes du catabolisme des enképhalines dans la dépendance aux opiacés

IV – LES RÉCEPTEURS DES OPIOÏDES

4.1 - Généralités et Nomenclature

[4.2 - Les sous-types de récepteurs des opioïdés](#)

[4.3 - Distribution des récepteurs des opioïdes](#)

[4.4 - Fonctions des récepteurs des opioïdes](#)

[4.5 - Les récepteurs des opioïdes dans la corne dorsale de la moelle épinière](#)

[4.6 - Mécanismes de transduction associés aux récepteurs des opioïdes](#)

[V – LES OPIOÏDES ET LES PHÉNOMÈNES DE TOLÉRANCE ET DE DÉPENDANCE](#)

[5-1. La tolérance](#)

[5-2. La dépendance](#)

[VI - LES PEPTIDES ANTI-OPIOIDES](#)

[6.1 - Généralités](#)

[6.2 – Les cholécystokinines \(CCK\)](#)

[6.3 - Le Neuropeptide FF \(NPFF\)](#)

[6.4 - La nociceptine et son récepteur](#)

[6.5 - Les peptides de la famille du MIF](#)

[BIBLIOGRAPHIE](#)

INTRODUCTION

Depuis des milliers d'années, les hommes connaissent l'usage du suc sécrété par la capsule du pavot, comme agent originairement euphorisant, antitussif ou antidiarrhéique. Toutefois ce n'est qu'au XIXème siècle que l'on en a isolé le principal composant actif, la morphine. Depuis, cet alcaloïde, qui est surtout utilisé pour ces propriétés antinociceptives, c'est également révélé être une drogue dont l'usage chronique peut engendrer tolérance et dépendance. Les chimistes comme les pharmacologues se sont alors appliqués à trouver des molécules analogues qui ne possèdent pas les inconvénients de la morphine, tandis que les biologistes essayaient de comprendre ses mécanismes d'action. La synthèse de nouveaux dérivés opiacés et l'étude des relations structure-activité ont suggéré l'existence d'une cible spécifique pouvant s'apparenter

à un récepteur des opiacés.

Ces récepteurs opiacés sont retrouvés de façon très ubiquitaire dans l'ensemble de l'organisme. Il ne sont pas destinés à interagir avec la morphine mais avec des substances endogènes qui, entre autres, possèdent des propriétés modulatrices vis-à-vis des stimuli nociceptifs.

Le système opioïde a fait l'objet de très nombreuses études depuis la découverte des récepteurs aux opioïdes en 1973, suivie deux ans plus tard par celle des neuropeptides opioïdergiques endogènes.

LES ENDOMORPHINES

Les **endomorphines** ou "**morphines endogènes**" sont des substances endogènes qui possèdent une activité "morphine-like". Toutes ces substances ont une structure peptidique et leurs ligands naturels sont les récepteurs opiacés. Ces peptides partagent les mêmes propriétés physiologiques ou pharmacologiques que les opiacés exogènes (GUILLEMIN et al., 1976)

Les premiers peptides morphinomimétiques endogènes à être caractérisés ont été :

- la **méthionine enképhaline** (Met-enképhaline, Tyr-Gly-Gly-Phe-**Met**) et
- la **leucine enképhaline** (Leu-enképhaline, Tyr-Gly-Gly-Phe-**Leu**).

On compte maintenant une vingtaine de peptides, identifiés entre le milieu des années 70 et le début des années 80, qui possédant à leur extrémité N-terminale la séquence de la Met- ou de la Leu-enképhaline et qui se lient aux récepteurs des opioïdes.

Les **endomorphines** appartiennent à **trois grandes familles** qui dérivent chacune d'un précurseur distinct dont la structure est bien définie :

- la **proenképhaline** (ou **proenképhaline A**) à l'origine des **enképhalines** et de peptides voisins,
- la **pro-opiomélanocortine** (ou **POMC**) d'où sont issues la **b-endorphine** et des peptides apparentés, ainsi que d'autres peptides biologiquement actifs n'appartenant pas au groupe des endomorphines,
- la **prodynorphine** (ou **proenképhaline B**) d'où proviennent les **néo-endorphines** et les **dynorphines**.

Ces peptides vont exercer leurs actions en se liant aux différents récepteurs des opioïdes qui appartiennent à trois grandes familles : les récepteurs m, d et k, présents au niveau pré- et post-synaptique des neurones opioïdergiques et des neurones cibles.

Il y a quelques années, on pensait que toutes les **endomorphines** avaient en commun la séquence des pentapeptiques de leur extrémité N-terminale : **Tyr-Gly-Gly-Phe-Met**, ou **Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**.

La découverte de deux tétrapeptides : **Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂** et **Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂**, appelés respectivement **endomorphine-1** et **endomorphine-2**, qui possèdent une haute affinité et une grande spécificité pour les récepteurs μ , rend ces affirmations caduques.

A la fin des années 80 des peptides opioïdes, appelés **dermorphines** et **deltorphines**, ont été découverts dans la peau de grenouille. Tous ces peptides d'amphibien possèdent un acide aminé dextrogyre (qui est rarissime chez les mammifères) en position 2.

1.1 - Les enképhalines.

En 1973, trois laboratoires suédois et américains montrèrent de façon quasi simultanée l'existence d'une liaison à haute affinité, saturable et stéréo-spécifique d'agonistes ou d'antagonistes morphiniques tritiés sur des membranes cérébrales.

La démonstration que cette liaison se fait sur des récepteurs opiacés reposait sur deux arguments :

- la distribution régionale de ces sites de liaison est en accord avec la localisation des sites d'action centraux de la morphine,
- l'affinité des substances morphiniques pour ces sites de liaison est bien corrélée avec leur efficacité pharmacologique et leur activité analgésique.

A partir de là, il était logique de supposer l'existence dans le système nerveux central de ligands naturels de ces récepteurs opiacés.

L'existence de tels ligands endogènes fut démontrée en 1975 par HUGHES et KOSTERLITZ qui les identifièrent dans le cerveau de porc comme deux pentapeptides : la Leu-enképhaline et la Met-enképhaline.

1.1.1. Localisations dans le système nerveux central.

Les enképhalines sont distribuées de manière très hétérogène dans le cerveau. Les régions les plus riches sont, par ordre décroissant, les ganglions de la base, l'amygdale, l'hypothalamus, la substance grise périaqueducule, le noyau inter-pédonculaire, le noyau parabrachial, le noyau du faisceau solitaire, le noyau ambigu, l'area postrema et la substance noire. Viennent ensuite le cortex cérébral, l'hippocampe,

l'ensemble du diencephale et le cervelet. On trouve aussi des enképhalines dans la neuro-hypophyse.

C'est dans la corne dorsale de la moelle épinière que l'anatomie des neurones opioïdergiques est la mieux connue . Les **couches I, II et V** sont riches en neurones enképhalinerigiques qui établissent essentiellement des contacts post-synaptiques avec les fibres afférentes primaires (FAP).

. Les fibres et les terminaisons nerveuses contenant ces peptides sont généralement localisées dans les mêmes régions que les corps cellulaires dont ils sont issus, ce qui indique que les neurones enképhalinerigiques ont généralement des interneurons courts.

Deux voies enképhalinerigiques font exception :

- d'une part les fibres prenant leur origine au niveau du noyau caudé et putamen pour se projeter dans le glomus pallidus,
- d'autre part la voie hypothalamo-neurohypophysaire dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus et dans les axones se projettent dans la neuro-hypophyse.

Dans ces neurones neurosécrétoires, les enképhalines sont co-localisées avec l'ocytocine.

1.1.2. Localisations périphériques.

On trouve des enképhalines dans les **neurones du ganglion mésentérique, les neurones intrinsèques ou les cellules endocrines de l'intestin, le pancréas, le coeur, les poumons et la médullo-surrénale.**

Les enképhalines se fixent sur les récepteurs opiacés de type mu et delta. Il est à noter que les récepteurs mu sont aussi la cible d'un autre peptide opioïde endogène, la bêta-endorphine.

1.1.3. Effets centraux.

Ø **Effets analgésiques :**

L'inhibition complète de l'hydrolyse des enképhalines après administration

concomitante d'**acétorphan** ou de **bestatine**, voire de **kélatorphan** (inhibiteur mixte de l'enképhalinase et de l'aminopeptidase M) conduit à des effets analgésiques dont la puissance est, en moyenne, de 30 à 40% inférieure à celle qui est obtenue avec la morphine, sauf dans les modèles de douleur chronique et dans les cas de stimulation nociceptive thermique.

L'analgésie ainsi obtenue semble impliquer les récepteurs opioïdes **mu** au niveau des structures centrales et les récepteurs **delta** au niveau spinal.

Le traitement chronique par des inhibiteurs des enképhalinases conduit à une analgésie sans tolérance et sans manifestations de dépendance physique et psychique.

Ø **Autres effets centraux :**

Les enképhalines sont capables, comme les morphiniques, de diminuer la vitesse de renouvellement de la noradrénaline et d'augmenter celle de la dopamine en agissant directement sur des récepteurs situés sur les terminaisons noradrénergiques ou dopaminergiques.

A l'inverse, la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 exprimés à la surface des neurones enképhalinergiques striataux entraîne une augmentation de la libération et de la synthèse d'enképhaline. Ces résultats suggèrent une forte interaction entre enképhaline et neurone dopaminergiques (nigro-striataux et méso-corticaux-limbiques) impliqués dans diverses pathologies telles que la maladie de Parkinson, la schizophrénie ou les états dépressifs.

1.1.4. Effets périphériques :

- au niveau intestinal, un inhibiteur de l'enképhalinase, l'**acétorphan** (thiorphan®), a été mis sur le marché avec comme indication le traitement des états diarrhéiques. Contrairement au **lopéramide** (imodium®), qui interagit préférentiellement avec les récepteurs mu, en inhibant le transit intestinal, l'inhibiteur de l'enképhalinase produit essentiellement une stimulation des récepteurs delta qui exerce une action anti-sécrétoire,

- au niveau de la glande médullo-surrénale : les enképhalines sont essentiellement libérées lors des états de stress, parallèlement à la sécrétion de bêta-endorphines par l'hypophyse,

- au niveau de la post-hypophyse : les enképhalines semblent exercer un effet inhibiteur sur la sécrétion de vasopressine (ADH) et de l'ocytocine. Il est vraisemblable que la

sécrétion d'enképhaline agit à ce niveau comme signal de rétroaction (feed-back négatif) pour limiter la sécrétion hormonale.

1.2 - La bêta-endorphine

La **proopiomélanocortine (POMC)** est le précurseur de plusieurs peptides à activités hormonales ou neurotransmettrices.

L'hormone adréno-corticotrope (ACTH), les hormones mélanotropes (alpha, bêta et gamma-MSH) et les endorphines ont été initialement isolées à partir d'extraits hypophysaires. La **bêta-endorphine**, identifiée par l'équipe de GUILLEMIN, dérive de la bêta-lipotropine (bêta-LPH), peptide de 91 acides aminés possédant une activité lipolytique.

1.2.1. Localisations dans le système nerveux central

Dans le cerveau, deux populations neuronales synthétisent la POMC.

- le premier groupe est, chez le rat, situé au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus (noyau infundibulaire chez l'homme).

- Un deuxième groupe est constitué de péricaryons localisés dans la portion commissurale du noyau du tractus solitaire. Les fibres issues de ces corps cellulaires innervent principalement les régions avoisinantes dans le bulbe rachidien.

1.2.2. Effets centraux

La bêta-endorphine a une forte affinité pour les récepteurs opiacés, **mu et delta**.

Du point de vue physiologique, le bêta-endorphine mime la plupart des effets de la morphine : analgésie, catatonie, hypotension et dépression respiratoire.

La bêta-endorphine exerce également des effets neuro-endocriniens en stimulant la sécrétion de plusieurs hormones antéhypophysaires et notamment la prolactine via un blocage de la libération de dopamine.

1.2.3. Effets périphériques

La bêta-endorphine diminue la mobilité et la sécrétion intestinale via l'activation des trois types de récepteurs opiacés **mu, delta et kappa**. Les récepteurs **mu** exprimés directement

sur les fibres lisses interviennent essentiellement sur la motilité alors que les récepteurs **delta** modifient essentiellement la fonction sécrétoire des entérocytes. Les sites **kappa** seraient inhibiteurs de la libération d'acétylcholine dans les terminaisons parasympathiques.

1.3 - Les dynorphines

En 1979, GOLDSTEIN et son équipe ont mis en évidence, dans l'hypophyse de porc, la présence d'un peptide de **13 a.a.** contenant la séquence Leu-enképhaline et ne dérivant pas de la bêta-lipotropine.

Ce peptide opioïde, la dynorphine, inhibe puissamment les contractions du plexus myentérique de l'iléon de cobaye d'où son nom dérivé du grec "*dynamis*" (pouvoir). Ensuite d'autres peptides de la même famille, les **dynorphines A et B** ont été purifiées à partir de lobe postérieur de l'hypophyse de boeuf. Plus tard, un polypeptide de 32 acides aminés, la **dynorphine-(1-32)** qui contient à la fois les séquences de dynorphine A et B a été purifiée. Plus récemment, **les alpha et bêta-néoendorphines** ont été isolés.

Les techniques de biologie moléculaire ont permis d'isoler un fragment d'ADN codant pour un peptide de **256 a.a.** : **la prodynorphine**. L'analyse de la séquence de la prodynorphine a permis de montrer que les peptides de la famille des dynorphines ainsi que les néoendorphines sont issus de ce précurseur qui contient trois copies de la Leu-enképhaline.

1.3.1. Localisations dans le système nerveux central

Les neurones contenant des dérivés de la prodynorphine sont essentiellement localisés dans différents aires du cortex cérébral, dans l'hypothalamus, dans le striatum, dans certains noyaux de l'hypothalamus et de l'hippocampe.

On trouve également des cellules dynorphiniques dans la substance grise péri-aqueducale, dans de nombreuses régions du tronc cérébral.

Dans la corne postérieure de la moelle, les neurones dynorphinergiques occupent surtout la **couche I**, ils établissent essentiellement des contacts post-synaptiques avec les fibres afférentes primaires.

1.3.2. Localisations périphériques

En périphérie, des peptides issus de la prodynorphine ont été trouvés dans le système nerveux autonome, la médullo-surrénale, le lobe antérieur de l'hypophyse et les organes de reproduction.

Les dynorphines constituent les ligands endogènes des récepteurs opiacés de type **kappa**. Il semble que les dérivés de la prodynorphine

présentent une sélectivité d'autant plus marquée pour ces récepteurs qu'ils sont plus longs alors que certains effets des peptides plus courts tels que la dynorphine A -(1-8), pourrait résulter de leur interaction avec les autres classes de récepteurs des opioïdes.

1.3.3. Effets centraux

La localisation des dynorphines et des récepteurs kappa dans la corne postérieure de la moelle ainsi que dans la substance grise périaqueducale et le noyau du raphé suggèrent leur participation dans la régulation des phénomènes nociceptifs..

1.3.4. Effets périphériques

Dans les situations d'inflammation locale, l'application d'agonistes kappa est capable d'induire une analgésie dans la région concernée. Certains arguments tendent à montrer que ces peptides sont libérés par des cellules du système immunitaire. Les systèmes dynorphiniques participent également au contrôle de différentes fonctions physiologiques : respiration, pression artérielle et rythme cardiaque, sécrétion hormonale hypophysaire et prise alimentaire.

I.4 – Fonctions des neurones opioïdergiques

Beaucoup de neurones nociceptifs (spécifiques ou à convergence) contiennent des enképhalines. Il n'est donc pas surprenant que ***les stimulations nociceptives aiguës provoquent une libération de peptides opioïdes dans la moelle épinière, et que les neurones opioïdergiques spinaux soient profondément modifiés dans les modèles animaux de douleur chronique.***

Toutefois, le rôle fonctionnel de ces neurones opioïdergiques spinaux est complexe et imparfaitement connu. Ainsi, on observe une augmentation des concentrations spinales des peptides dérivés de la proenképhaline A et de la prodynorphine, et des ARN messagers correspondants, dans la corne dorsale en cas d'inflammation périphérique (modèle de rat polyarthritique). Cependant, d'autres données montrent une diminution marquée de la libération spinale des peptides dérivés de la proenképhaline A chez des rats souffrant de douleurs chroniques inflammatoires.

Bien que la plupart des neurones enképhalinergiques de la corne dorsale soient des ***inter-neurones***, certaines cellules opioïdergiques sont à l'origine de ***projections ascendantes***.

II - MÉCANISMES DE PRODUCTION ET DE DÉGRADATION DES ENDOMORPHINES

Tous les peptides opioïdergiques biologiquement actifs (notamment les opioïdes et les anti-opioïdes) sont

produits à partir de précurseurs protéiques sous l'action de diverses enzymes. Certaines d'entre elles, appelées peptidases, hydrolysent la liaison amide.

2.1 - Processus de production des peptides biologiquement actifs

Certaines enzymes protéolytiques appelées **endopeptidases** sont impliquées dans l'hydrolyse des précurseurs et concourent à la production des peptides biologiquement actifs. De manière générale, les séquences des peptides actifs de ces précurseurs sont encadrées par des acides aminés basiques, souvent contigus (doublets). Les endopeptidases les plus connues sont les proprotéines (ou prohormones) convertases 1 et 2 (PC1, PC2).

Les enzymes qui catalysent l'hydrolyse des liaisons peptidiques aux extrémités des molécules sont des **exo-peptidases**. Selon l'extrémité concernée, on distingue les **amino-peptidases** et les **carboxypeptidases**.

D'autres enzymes peuvent intervenir dans la genèse des peptides actifs.

Tous les peptides anti-opioïdes renferment un acide aminé en position C-terminale dépourvu de fonction carboxylique (-COOH) libre : celle-ci est remplacée par le groupe -CO-NH₂. **L'amidification C-terminale** des peptides se fait sous l'action d'une enzyme (**PAM** : peptidyl glycine α -amidating monooxygenase).

A différents stades post-traductionnels, les peptides peuvent aussi subir d'autres modifications (**acétylation, sulfatation...**) catalysées par des enzymes spécifiques. Le CCK, par exemple, possède un groupe sulfate sur sa tyrosine en position 2.

2.2 - Processus d'inactivation des peptides opioïdergiques

On retrouve ici le rôle des endo et des exopeptidase.

Parmi les endopeptidases intervenant dans la dégradation des peptides, figure **l'enképhalinase** aussi appelée **endopeptidase neutre = NEP** : " neutral endopeptidase ", EC 3.4.24.11).

Parmi les exopeptidase impliquée dans la dégradation de peptides actifs, on peut citer **l'aminopeptidase N (APN)**, qui, conjointement avec la NEP, assure l'inactivation des enképhalines.

L'utilisation d'inhibiteurs des enzymes qui dégradent les enképhalines a permis de tirer des conclusions importantes à propos des fonctions des peptides opioïdes endogènes , et constitue une approche prometteuse pour le traitement de certaines douleurs et des toxicomanies aux opiacés.

III - LES INHIBITEURS DU CATABOLISME DES ENKÉPHALINES

3.1 - Généralités

La dépression respiratoire et la modification du transit intestinal, ainsi que l'apparition éventuelle des phénomènes de tolérance à l'activité analgésique, de dépendance physique et psychique survenant après administration prolongée des opiacés peuvent limiter leur utilisation. **Le développement d'inhibiteurs des enzymes de dégradation des enképhalines** qui induisent la plupart des réponses des opiacés, mais sont dépourvus de leurs principaux effets indésirables **a ouvert dans ce domaine de nouvelles approches thérapeutiques** ..

Ces inhibiteurs enzymatiques **inhibent spécifiquement la dégradation des pentapeptides opioïdes**, [met⁵]enképhaline et [leu⁵]enképhaline endogènes par **l'aminopeptidase N (EC.3.4.1 1.2) (APN)** et **l'endopeptidase neutre (EC. 3.4.24.11) (NEP)**. Ils augmentent la concentration extracellulaire des enképhalines sans affecter leur libération. Il y aurait, par conséquent, moins de risque d'hyperstimulation des récepteurs des opioïdes, qui pourrait être responsable des effets secondaires des opiacés.

Administré par voie intrapéritonéale (i.p.) chez le rat vigile, le **RB 101** augmente par un facteur 4 les niveaux de Met-enképhaline extracellulaires dans le noyau accumbens. Toutefois, injecté par voie systémique, cet inhibiteur mixte du catabolisme des enképhalines, produit un déplacement de 30-40% de la liaison de la [³H]diprénorphine dans le cerveau alors que la morphine, à dose équivalente, en déplace 80%. On comprend ainsi que les inhibiteurs de peptidases n'induisent pratiquement jamais une réponse pharmacologique aussi puissante que la morphine.

Par ailleurs, la potentialisation des effets des enképhalines endogènes par les inhibiteurs ne s'effectuera que dans les structures où il existe une libération tonique et/ou phasique.. Au contraire, la morphine inonde de manière ubiquitaire tous les récepteurs des opioïdes cérébraux avec comme corollaire les effets secondaires, plus ou moins sévères, évoqués précédemment.

3.2 - Développement des inhibiteurs mixtes du catabolisme des enképhalines

Les inhibiteurs mixtes comme le **kélatorphan** ou le **RB 38 A** développés selon le concept d'analogie structurale entre les enzymes et capables d'agir à la fois sur la NEP et l'APN ont montré, après administration intracérébroventriculaire (i.c.v.), une forte activité antinociceptive, comparable à celle de la morphine.

In vitro les enképhalines ont une affinité similaire à celle de la morphine pour les récepteurs mu et meilleure pour les sites delta.

A la différence des premiers inhibiteurs une nouvelle série d'inhibiteurs mixtes hydrophobes capables de traverser la barrière hématoencéphalique (BHM) a été synthétisée . Ces composés dont le chef de file est le **RB 101** sont actifs à des concentrations nanomolaires sur la NEP et sur l'APN et peuvent être administré par voie systémique .

3.3 - Effets analgésiques des inhibiteurs du catabolisme des enképhalines

- *Sur les tests de douleur aiguë*

L'administration périphérique de **RB 101** induit une réponse analgésique comparable à celle observé après l'administration de morphine. L'effet maximal du RB 101 est observé entre 10 et 15 min. après l'administration intraveineuse (i.v.), et se prolonge pendant une période de 30 à 45 min. Dans le test de la plaque chaude, la dose DE50 du RB 101 n'est que 3,5 fois inférieure à celle de la morphine.

Les effets antinociceptifs du RB 101 sont supprimés par l'administration de **naloxone** (antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdiques) mais pas par **naltrindole** (antagoniste sélectif des récepteurs des opioïdes delta). Ceci suggère que les enképhalines endogènes impliquées dans le contrôle des messages nociceptifs activent d'une façon prédominante les récepteurs des opioïdes mu.

- *Sur les modèles de douleur chronique*

Les inhibiteurs mixtes du catabolisme des enképhalines sont également actifs. Ainsi, l'administration chez le rat polyarthritique de **kélatorphan** ou de **PC 12**, un analogue du RB 101, induit des réponses analgésiques puissantes dans le test de pression de la patte. Ces inhibiteurs sont également efficaces dans des modèles de douleur inflammatoire localisée et de mononeuropathie induite par la ligature du nerf sciatique.

3.4 - Utilisation des inhibiteurs mixtes du catabolisme des enképhalines dans la dépendance aux opiacés

Certains auteurs ont montré que l'administration des inhibiteurs sélectifs de la NBP ou des inhibiteurs mixtes diminue la sévérité du syndrome de sevrage morphinique déclenché par naloxone.

De plus, des travaux ont montré que l'administration répétée de RB 101 diminue aussi l'expression du syndrome de sevrage spontané chez le rat morphino-dépendant. Ces effets sont comparables à ceux induits par la méthadone. Par ailleurs, le RB 101 a des

effets antidépresseurs (modèles d'immobilisation conditionnée et test de la nage forcée). Ces données suggèrent que, dans le traitement du syndrome de sevrage morphinique, le RB 101 aurait l'avantage par rapport à la méthadone de permettre un retour plus physiologique à un état de normalité, ceci sans induire de dépendance physique.

IV – LES RÉCEPTEURS DES OPIOÏDES

4.1 - Généralités et Nomenclature

Le terme d'**opiacés** qui s'applique théoriquement aux produits de l'opium exclusivement, est souvent employé abusivement pour désigner tout dérivé de la morphine.

Les **opioïdes** regroupent tous les composés dont les effets sont antagonisés par la naloxone de manière stéréospécifique. Ils incluent donc les peptides opioïdes endogènes.

On considère aujourd'hui qu'il existe au moins **trois types de récepteurs opioïdiques** :

- **mu delta et kappa**

Après avoir découvert les enképhalines, Kosterlitz et ses collaborateurs ont montré **que les récepteurs des opioïdes sont présents non seulement dans le SNC mais aussi à la périphérie**. Ainsi, diverses préparations de l'iléon de cobaye isolé ou du canal déférent de souris, de rat, de lapin et le hamster sont-elles couramment utilisées pour apprécier les propriétés pharmacologiques des opioïdes.

L'existence des **récepteurs μ , δ et κ** a été récemment clairement confirmée par les approches de la génétique moléculaire. En effet, trois types de récepteurs des opioïdes ont été "clonés", qui présentent des caractéristiques de liaison et des propriétés fonctionnelles compatibles avec leur identité.

Certaines observations suggèrent l'existence d'autres types de récepteurs des opioïdes. Ainsi, le récepteur **epsilon (ϵ)**, le récepteur **zêta (ζ)**, et un site de liaison de haute affinité, **lambda (λ)**, pourraient en faire partie. Parmi ceux-ci, c'est le récepteur **e** qui a été le plus étudié, notamment dans le canal déférent de rat.

Les biologistes moléculaires ont rebaptisé les récepteurs **μ , δ et κ** : **MOR, DOR et KOR**, respectivement.

Selon les recommandations de l'IUPHAR, les récepteurs **μ , δ et κ** devraient être

maintenant appelés **OP3**, **OPI** et **OP2**, respectivement.

4.2 - Les sous-types de récepteurs des opioïdés

De nombreuses observations suggèrent l'existence de sous-types de récepteurs des opioïdes. Ces sous-types pourraient correspondre à différents états d'un même récepteur, dépendant de son couplage avec les protéines G de transduction.

- Les récepteurs μ :

D'après Pasternak , il y aurait deux sous-types de récepteurs , appelés **$\mu 1$** et **$\mu 2$** . Si la biologie moléculaire permet d'établir formellement leur réalité, ils prendront le nom, selon la nomenclature de l'IUPHAR, de récepteur **OP3A** et **OP3B**, respectivement.

Le profil pharmacologique du récepteur μ cloné semble correspondre à celui du récepteur $\mu 1$. Ce récepteur se distingue, en particulier, par une affinité plus élevée pour le **DAGO** que le sous-type **$\mu 2$** . Le sous-type **$\mu 2$** pourrait correspondre au récepteur μ " conventionnel ", présentant le profil pharmacologique des récepteurs μ mis en évidence dans l'iléon de cobaye. Le **meptazinol** et l'**étonitazène** seraient des agonistes, et la **naloxazone** et la **naloxonazine** des antagonistes préférentiels du sous-type **$\mu 1$** . Le composé **TRIMU-5**, un analogue des enképhalines, pourrait être un agoniste relativement spécifique du sous-type **$\mu 2$** tout en se comportant comme un antagoniste vis-à-vis du sous-type **$\mu 1$** .

Certaines données suggèrent que l'**héroïne**, le **fentanyl** et l'un des métabolites de la morphine, le **6 β -glucuronide (M6G)** agiraient via un **sous-type de récepteur μ distinct** de ceux par l'intermédiaire desquels la morphine exerce ses effets . La **3-méthoxynaltrexone** a récemment été proposée comme un antagoniste sélectif du site de liaison responsable des actions analgésiques de l'héroïne et du M6G.

- Les récepteurs δ :

Une seule protéine présentant le profil pharmacologique d'un récepteur a été clonée. Toutefois, de nombreuses données suggèrent l'existence de récepteurs $\delta 1$ et $\delta 2$. Un certain nombre d'agonistes et d'antagonistes des récepteurs δ sont d'ailleurs aujourd'hui considérés comme des ligands spécifiques, ou sélectifs, de l'un ou l'autre sous-type.

Le profil pharmacologique du récepteur cloné est proche de celui du sous-

type δ 2.

- **Les récepteurs κ :**

L'existence de sous-types des récepteurs κ est moins bien établie

Ainsi, les agonistes de type **acylacétamide**, comme les composés **U 50 488 H**, **U 69 593** ou **CI-977**, semblent ne se lier qu'à une partie des sites κ (sous-type κ 1, dont le profil pharmacologique est proche de celui du récepteur cloné), tandis que les molécules appartenant à la famille des **benzomorphans** interagiraient avec les **sous-types κ 2 et κ 3**. L'antagoniste κ le plus connu, la **nor-binaltorphimine (nor-BNI)**, pourrait bloquer les **sous-types κ 1 et κ 2**.

4.3 - Distribution des récepteurs des opioïdes

Jusqu'à présent, on a toujours noté une bonne corrélation entre les distributions des récepteurs μ , δ et κ , telles qu'elles avaient été d'abord établies à l'aide de la technique d'autoradiographie quantitative, et telles qu'elles apparaissent à la lumière des études de détection (par hybridation in situ) des ARN messagers codant pour les récepteurs et des récepteurs eux-mêmes (par technique immunocytochimique avec des anticorps reconnaissant les protéines récepteurs). Ces nouvelles approches ayant été rendues possibles par le clonage des récepteurs des opioïdes

- **Récepteurs μ (OP3)**

Les récepteurs μ sont très largement distribués. La plus forte densité de récepteurs μ se rencontre chez le rat dans le striatum, le noyau caudé et du putamen, puis par ordre décroissant de densité dans le néocortex, le thalamus, le noyau accumbens, l'hippocampe et l'amygdale.

La corne dorsale de la moelle épinière est relativement riche en récepteurs μ . Des concentrations modérées sont notées dans la substance grise périaqueducale et les noyaux du raphé ; elles sont faibles dans l'hypothalamus, l'aire préoptique et le glomus pallidus.

- **Récepteurs δ (OP1)**

La distribution des récepteurs δ dans le SNC du rat est plus restreinte que celle des autres récepteurs opioïdiques. Les densités les plus élevées se rencontrent dans le bulbe olfactif, le néocortex, le striatum (matrice) et le noyau accumbens. Ils sont rares, voire pratiquement absents, dans de nombreuses régions tels l'amygdale, le thalamus, l'hypothalamus, la substance grise périaqueducale.

- Récepteurs kappa κ (OP2)

La distribution de la sous-population des récepteurs κ sensibles aux dérivés de la série arylacétamide (sous-type $\kappa 1$) n'est pas superposable à celle de ceux où se fixent les benzomorphans.

En outre, les différences entre les espèces animales sont particulièrement marquées. Par exemple, chez le cobaye, la plus forte densité de sites liant spécifiquement les arylacétamides se rencontre dans les couches profondes du cortex cérébral, la substance noire et le noyau interpedonculaire. En revanche, chez le rat, ces sites sont presque absents du cortex cérébral, et fortement concentrés dans le noyau accumbens, le claustrum, et le noyau interpedonculaire. Les sites $\kappa 1$ sont présents également dans la moelle épinière.

4.4 - Fonctions des récepteurs des opioïdes

- Récepteurs μ (OP3)

Il est bien établi que les **agonistes des récepteurs μ bloquent les réponses aux stimuli nociceptifs, qu'ils soient mécaniques, thermiques ou chimiques**. Leur action implique des récepteurs μ situés non seulement dans les structures centrales (spinales et supraspinales) mais aussi à la périphérie (terminaisons périphériques des FAP).

Le rôle clé des récepteurs μ spinaux et supraspinaux dans les effets analgésiques de la morphine (agoniste préférentiel de ces récepteurs) a été confirmé chez les souris knock-out n'exprimant pas le gène du récepteur μ . Chez ces animaux, les effets antinociceptifs de la morphine disparaissent .

De manière apparemment plus surprenante, **les effets analgésiques d'agonistes δ (DPDPE, BUBU) sont également abolis chez les souris déficientes en récepteurs μ** ; les effets antinociceptifs de la stimulation des récepteurs κ pourraient eux-mêmes être affectés chez de tels animaux . Toutes ces observations apportent des arguments en faveur de l'existence d'interactions entre les différents types de récepteurs des opioïdes.

les récepteurs m sont impliqués dans de nombreuses autres fonctions physiologiques:

∅ la respiration : La dépression respiratoire induite par les agonistes μ serait due à une baisse de sensibilité des centres respiratoires à l'hypercapnie. Elle résulte d'une diminution du volume plutôt que de la fréquence respiratoires et implique des récepteurs μ situés aussi bien en périphérie que dans des régions centrales

∅ Régulation thermique : Selon l'espèce animale et la température ambiante, les agonistes μ déclenchent une hypothermie ou une hyperthermie.

∅ les fonctions cardio-vasculaires, le transit intestinal, la prise de nourriture, l'apprentissage et la mémoire, l'activité locomotrice, la thermorégulation, les sécrétions hormonales, les fonctions immunitaires...

Tous ces phénomènes, à l'exception des sécrétions hormonales, sont inhibés par la stimulation des récepteurs μ .

- Récepteurs δ (OP1)

Les récepteurs δ sont impliqués dans l'analgésie, l'intégration motrice, la motilité intestinale, l'olfaction, la respiration, les fonctions cognitives... Chez le rat, les agonistes δ , augmentent l'activité locomotrice et exercent des effets de type antidépresseur, qui mettent en jeu les systèmes dopaminergiques.

Les récepteurs δ de la moelle épinière sont impliqués dans les effets antinociceptifs des opioïdes. **Les agonistes δ administrés par voie intrathécale apparaissent particulièrement efficaces vis-à-vis des stimulations nociceptives thermiques et chimiques.**

La stimulation des récepteurs δ provoque aussi une **dépression respiratoire**, liée à une réduction de la fréquence avec prolongation du temps expiratoire. Des récepteurs δ périphériques et centraux (spinaux et supraspinaux) semblent être impliqués dans l'inhibition du transit intestinal provoquée par leurs agonistes sélectifs.

- Récepteurs kappa κ (OP2)

Les récepteurs κ sont impliqués dans la nociception, la diurèse, la prise alimentaire et les sécrétions neuroendocrines.

Les agonistes κ ont des effets antinociceptifs aussi bien chez les rongeurs que chez les primates. Cependant, des données contradictoires ont été publiées concernant la

nature des stimulations nociceptives vis-à-vis desquelles la stimulation des récepteurs κ est efficace. ***S'il est assez largement admis que des sites spinaux sont à l'origine des effets analgésiques des agonistes κ , l'existence de sites supraspinaux et périphériques additionnels reste controversée.*** Les ***propriétés anti-diarrhéïques*** des opioïdes semblent mettre en jeu des récepteurs κ centraux et périphériques. ***L'effet diurétique*** des agonistes κ semble liée à une inhibition de la sécrétion de l'hormone antidiurétique. Les récepteurs κ seraient également impliqués dans la ***thermorégulation*** et le contrôle des ***fonctions cardio-respiratoires***. Toutefois, chez les primates, parmi les agonistes des récepteurs des opioïdes, ceux qui agissent sélectivement par le biais de récepteurs κ n'ont qu'un effet modeste sur la fonction respiratoire. Contrairement aux agonistes μ , les agonistes κ ne paraissent pas avoir d'effets renforçants positifs, et peuvent même avoir une ***action dysphorique*** chez l'homme.

4.5 - Les récepteurs des opioïdes dans la corne dorsale de la moelle épinière

Les trois principaux types de récepteurs des opioïdes sont représentés dans la corne dorsale.

∅ Les ***récepteurs μ et κ*** sont surtout présents dans les couches superficielles, en particulier la substance gélatineuse, où se terminent principalement les FAP de faible diamètre qui transmettent les messages nociceptifs.

∅ En revanche, les ***récepteurs δ*** se trouvent non seulement dans les couches superficielles de la corne dorsale mais aussi les couches profondes et la corne ventrale.

∅ D'une manière générale, ***ce sont les récepteurs μ qui sont les plus abondants***, au moins chez les rongeurs.

Les récepteurs μ apparaissent principalement dans des localisations extrasynaptiques, ce qui suggère que les opioïdes endogènes agissant par l'intermédiaire de ces récepteurs se comportent comme des neuromodulateurs diffusant à partir de leur lieu d'origine vers les neurones environnant.

Les récepteurs δ sont présents sur des fibres et des terminaisons axonales distribuées dans toute la substance grise spinale, avec les densités les plus élevées dans les couches superficielles de la corne dorsale. Certaines varicosités renferment simultanément des récepteurs δ et des récepteurs μ .

La localisation des récepteurs δ spinaux semble indiquer qu'ils interviennent aussi bien dans le contrôle de l'activité des neurones enképhalinergiques (autorécepteurs) que dans la modulation présynaptique de la libération d'autres neuromédiateurs.

Les récepteurs κ sont particulièrement denses dans la substance gélatineuse, où ils

sont localisés principalement sur des fibres nerveuses.

Un certain nombre de terminaisons axonales porteuses de récepteurs μ dérivent de neurones situés dans les GRD puisqu'une rhizotomie dorsale diminue la densité de l'immunoréactivité correspondante dans la couche I et la partie externe de la couche II.

L'ensemble des données (autoradiographie, immunocytochimie et hybridation in situ) convergent pour indiquer que les récepteurs des opioïdes sont localisés sur des éléments neuronaux intrinsèques de la corne dorsale et sur les terminaisons de FAP. Par conséquent, les effets analgésiques de l'administration intrathécale d'opioïdes peuvent être dus à une modulation présynaptique de l'activité des FAP aussi bien qu'à des influences postsynaptiques sur des neurones spinaux.

Les données électrophysiologiques vont dans le même sens puisqu'elles sont en faveur d'une action présynaptique (en particulier pour les agonistes δ) et/ou postsynaptique (notamment pour les agonistes μ) des opioïdes dans la moelle épinière.

4.6 - Mécanismes de transduction associés aux récepteurs des opioïdes

Les récepteurs des opioïdes appartiennent à la famille des récepteurs qui sont ancrés dans les membranes plasmiques par sept segments hydrophobes et sont couplés à des protéines G.

Les protéines G sont capables de lier les nucléotides guanyliques, et assurent la transduction du signal vers la machinerie intracellulaire responsable de la réponse biologique.

Les récepteurs des opioïdes, de types μ , δ ou κ , peuvent être couplés à plusieurs effecteurs par l'intermédiaire de protéines G variées. La stimulation de l'un ou l'autre de ces récepteurs est capable :

- Ø ***d'inhiber l'activité de l'adénylate cyclase (et donc de réduire les concentrations intracellulaires du second messager qu'est l'AMPc),***
- Ø ***de moduler la conductance de certains canaux ioniques (Ca^{2+} K^{+}) dont la perméabilité règle la polarisation des cellules***
- Ø ***de réguler la libération de divers neuromédiateurs.***

Globalement, l'action des agonistes opioïdiques endogènes ou exogènes sur leurs récepteurs, **se traduit par une hyperpolarisation membranaire qui tend à inhiber les fonctions cellulaires et notamment la transmission des messages nociceptifs**

V – LES OPIOÏDES ET LES PHENOMENES DE TOLERANCE ET DE DEPENDANCE

Il est largement admis que *l'administration chronique d'opioïdes* conduit au développement d'une **tolérance** à certains de leurs effets pharmacologiques ainsi qu'à un état de **dépendance**.

5-1. La tolérance

Elle se définit comme la diminution des effets pharmacologiques d'une substance à la suite d'administrations répétées.

En expérimentation animale, il apparaît que la prise répétée de substances opiacées peut modifier profondément et de manière durable le fonctionnement cérébral puisque *l'on peut aboutir à des états d' " insensibilité " partielle, voire quasi totale, aux effets pharmacologiques des opiacées.*

En réalité, la tolérance aux effets analgésiques des opioïdes apparaît comme extrêmement faible, voire nulle, chez l'Homme recevant un traitement morphinique prolongé, convenablement prescrit, pour soulager des douleurs chroniques. Les études cliniques montrent que l'accroissement de l'intensité des douleurs (dû par exemple à la progression tumorale chez les patients cancéreux), plutôt que l'apparition d'une tolérance vraie aux opioïdes, est la raison principale de l'augmentation des doses de morphine parfois nécessaire pour calmer les douleurs.

Les controverses concernant le développement d'une tolérance aux effets analgésiques des opioïdes en cas de douleur chronique négligent qu'une situation pathologique se distingue de la situation normale. Or les douleurs chroniques sont associées à des modifications plastiques qui affectent, en particulier, le fonctionnement des systèmes endomorphiniques. Il apparaît donc nécessaire de distinguer les données obtenues chez l'animal (et l'Homme sain), de celles qui dérivent d'investigations réalisées dans un contexte de douleurs chroniques.

Certains auteurs ont proposé que les mécanismes intracellulaires à l'origine du développement d'une tolérance aux effets analgésiques des opioïdes à la suite de leur administration prolongée chez l'animal normal pourraient être, au moins en partie, communs à ceux qui les rendent (relativement) inefficaces pour calmer les douleurs neuropathiques . *Ces mécanismes impliquent des modifications neuronales plastiques mettant en jeu les récepteurs des acides aminés excitateurs et une cascade d'événements intracellulaires*, comprenant l'activation de la protéine kinase C et la production de monoxyde d'azote (NO) ; modifications qui aboutissent à des modifications fonctionnelles des complexes récepteurs-canaux ioniques.

5-2. La dépendance se caractérise sur le plan comportemental par l'apparition d'un

“ besoin impérieux ” de prise de la substance. Ce phénomène survient plus ou moins rapidement à la suite de prises successives. Il convient de distinguer la dépendance physique de la dépendance psychique.

Les modifications comportementales associées à l'état de dépendance (“ perte de contrôle ”) ne sont pas liées directement aux effets pharmacologiques des substances opiacées puisqu'elles sont caractéristiques, au contraire, de “ l'état de manque ” en substances opioïdes. Elles peuvent (pour ce qui concerne la dépendance psychique) être extrêmement durables, voire définitives.

VI - LES PEPTIDES ANTI-OPIOIDES

6.1 - Généralités

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que **le processus de tolérance pourrait être supportés par des réseaux neuronaux capables de s'opposer aux actions des opioïdes**, voire d'induire des effets opposés, tels que les symptômes végétatifs du syndrome de “ manque ” associé à la dépendance.

Dans cette perspective qui crée un certain **continuum physiologique entre les phénomènes de tolérance et de dépendance**, le système nerveux central pourrait synthétiser et libérer des molécules, que l'on peut qualifier **d'anti-opioïdes**, à la suite de la prise de toute substance capable de stimuler les récepteurs des opioïdes.

Deux théories peuvent servir de support conceptuel pour expliquer le développement de la tolérance et de la dépendance aux substances opiacées :

∅ Théorie de l'adaptation homologue :

Elle correspond à **l'adaptation des systèmes opioïdes endogènes en réponse à la stimulation répétée des récepteurs des opioïdes eux-mêmes :**

- développement d'une hyposensibilité des récepteurs des opioïdes,
- altération des systèmes de transduction associés à ces récepteurs,
- modification des processus de synthèse,
- production de peptides opioïdes antagonistes.

∅ Théorie de l'adaptation hétérologue :

Elle repose sur **l'existence au sein du système nerveux de molécules endogènes**

à **“ spectre d’activité anti-opioïde dont la mise en jeu pourrait être induite par la stimulation des récepteurs des opioïdes**. Une théorie séduisante : “ l’Opponent Process Theory ” ou Théorie des Processus d’Opposition, proposée il y a une vingtaine d’années par Solomon à propos des processus motivationnels.

Cette théorie propose que :

- q *lors de la première présentation d’un stimulus unique, **deux types de réponses opposées a et b** sont déclenchés mais la **réponse de type a est largement prédominante** ; il apparaît **une réponse b mineure**, pouvant échapper à l’observation bien que la réponse globale soit la résultante des réponses a et b.*
- q *A la suite de la répétition du stimulus, la réponse de type a **n’est pas changée** mais la réponse de type **b est progressivement amplifiée** et dure plus longtemps. La réponse globale observée est de plus en plus faible (tolérance)*
- q *lors d’un arrêt brutal du stimulus, une **réponse opposée peut même apparaître**.*

Appliquée au cas de la tolérance aux effets analgésiques de la morphine, cette théorie propose que la stimulation des récepteurs des opioïdes par la morphine pourrait entraîner l’activation concomitante :

- ◆ **des systèmes inhibiteurs (processus a : analgésie) et**
- ◆ **des systèmes facilitateurs (processus b : hyperalgie) de la nociception.**

La réponse observée serait la résultante du fonctionnement simultané de ces deux systèmes opposés.

Ø **Pour être définie comme anti-opioïde, une molécule, en l’occurrence un peptide, doit répondre à plusieurs critères** (d’après G. SIMMONET, 1997).

1° critère : l’administration d’un peptide anti-opioïde doit atténuer les effets des opioïdes, voire induire par elle-même des effets opposés à ceux des substances opioïdes ;

2° critère : un peptide anti-opioïde doit être présent au sein de neurones dans le système nerveux central et répondre à l’ensemble des critères définissant un neurotransmetteur. Les récepteurs d’un tel peptide doivent être spécifiques de ce peptide et en particulier différents des récepteurs des opioïdes, indiquant que ce peptide n’est pas un antagoniste endogène de

ces récepteurs mais le véritable ligand d'un réseau neuronal individualisé

3° critère : la stimulation des récepteurs des opioïdes doit provoquer la libération du peptide anti-opioïde dans l'espace extracellulaire, de manière dose-dépendante ;

4° critère : l'administration d'un antagoniste spécifique des récepteurs de ce peptide, ou sa neutralisation par l'injection intracérébrale d'un anticorps dirigé contre ce peptide, doit :

- potentialiser certains des effets pharmacologiques des peptides opioïdes ;

- s'opposer au développement de la tolérance et de la dépendance ou en réduire partiellement l'expression (syndrome de sevrage).

Plusieurs peptides remplissent un ou plusieurs de ces critères, parmi lesquels : la Cholécystokinine (CCK), le Neuropeptide FF, les peptides de la famille du MIF et la Nociceptine (ou Orphanine FQ).

Ø ***L'hyperactivité de systèmes " anti-opioïdes " a également été incriminée pour rendre compte de la faible sensibilité des douleurs neuropathiques aux opioïdes.***

Les morphinomimétiques endogènes ou exogènes affectent l'activité des neurones qui sont porteurs de récepteurs des opioïdes, participant ainsi à un système que l'on pourrait qualifier d'homéostatique, tendant à réduire les effets des opioïdes. Ainsi, les opioïdes activeraient des neurones qui libéreraient des neuropeptides doués de propriétés " anti-opioïdes ".

Selon ce concept, les effets des opioïdes seraient, en réalité, toujours plus faibles qu'ils ne seraient en l'absence de tels systèmes qui contrecarrent leurs actions (existence d'un tonus anti-opioïde).

Des propriétés anti-opioïdes ont été attribuées à différents peptides, parmi lesquels on peut citer **le TRH, la somatostatine, la calcitonine, l'ACTH, l'a-MSH et la vasopressine** . Toutefois, ce sont les propriétés anti-opioïdes du **CCK du NPFF, du MIF et de ses dérivés**, et, plus récemment de la **nociceptine** , qui sont les mieux établies.

Ø **Cholécystokinine-8 (CCK)** : Asp-Tyr(S03H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

- Ø **Neuropeptide FF (NPFF)** : Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH₂
- Ø **Nociceptine** : Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Aia-Asn-Gln
- Ø **Peptides de la famille du MIF (*melanocyte inhibiting factor*)**

MIF-1 : Pro-Leu-Gly-NH₂

Tyr-MIF-1 : Tyr-Pro-Leu-Gly-NH₂

Tyr-W-MIF-1 : Tyr-Pro-Trp-Gly-NH₂

Tyr-K-MIF-1 : Tyr-Pro-Lys-Gly-NH₂

Le blocage de l'action de certains peptides anti-opioïdes peut :

1 - réduire la tolérance et atténuer les manifestations du syndrome de manque.

Ces observations ont conduit à formuler l'hypothèse que l'hyperactivité compensatrice des systèmes anti-opioïdes en réponse à une administration chronique d'opioïdes pourrait être responsable, pour une part, des phénomènes de tolérance et de dépendance. De même, des variations de l'activité d'un système anti-opioïde pourrait expliquer la plus ou moins grande efficacité antalgique des opioïdes.

2 - augmenter l'efficacité antalgique de opioïdes dans certains types de douleur résistantes (neuropathies).

Pour le moment, seules des altérations du contrôle CCK-ergique de la nociception ont été proposées comme étant à l'origine de la faible sensibilité des douleurs neuropathiques aux opioïdes. De fait, après ligature du nerf sciatique chez le rat, on constate une induction de l'expression du gène du précurseur du CCK dans les ganglions des racines dorsales et d'une augmentation de la libération spinale de CCK, qui s'opposerait à l'action antinociceptive des opioïdes. Chez les animaux lésés, on constate un accroissement de l'aptitude des **antagonistes des récepteurs CCK-B** à potentialiser l'analgésie morphinique

Ø **Deux types de systèmes anti-opioïdes endogènes ont pu être mis en évidence.**

- Le premier type regroupe les peptides opioïdes ou leurs dérivés, qui sont ***capables de se lier aux récepteurs des opioïdes***. C'est le cas du **fragment 1 –27 de la b-endorphine**, qui peut antagoniser les effets antinociceptifs et hypothermiques induits par la b-endorphine(1–31) ou la

dynorphine A(1 –13). Ce peptide est capable de réduire différents effets observés après stimulation des récepteurs des opioïdes μ .

- Le second type concerne des **composés qui n'interagissent pas avec les récepteurs des opioïdes**. Les mieux connus sont les peptides **MIF- 1**, **Tyr-MIF- 1**, la cholécystokinine (**CCK**), les peptides de la **famille du FMRF-amide**, et la **nociceptine**.

6.2 – Les cholécystokinines (CCK)

Les systèmes CCK et opioïdes sont impliqués, souvent de manière opposée, dans divers processus physiologiques, comme le contrôle de la douleur, la régulation de l'humeur, le tonus psychique, la mémoire, ou encore les fonctions respiratoires et cardio-vasculaires.

La CCK est une hormone gastro-intestinale également présente dans le système nerveux central (SNC). Ce peptide y est très largement distribué, souvent colocalisé avec de nombreux autres neurotransmetteurs.

Diverses formes de CCK ont été mises en évidence, parmi lesquelles ***l'octopeptide C-terminal sulfaté (CCK8) qui est majoritaire dans le SNC***. D'autres peptides, comme la forme non sulfatée de la CCK8, le CCK5 et le CCK4, ont également été identifiées dans le cerveau.

Les études de binding ont conduit à mettre en évidence au moins deux types de récepteurs : **les récepteurs CCK-B**, prédominant dans le cerveau, et **les récepteurs CCK-A**, abondants dans les tissus périphériques, mais également présents dans quelques régions du SNC.

Les études anatomo-histologiques ont montré :

- D'une part que ***la distribution de la CCK et de ses récepteurs est superposable à celle des enképhalines et des récepteurs des opioïdes***.

- D'autre part qu'ils se trouvent dans des régions impliquées dans le contrôle de la transmission des messages nociceptifs (qu'elles soient spinales ou supraspinales) et dans le contrôle de l'humeur, tel le système limbique.

∅ ***De nombreux arguments suggèrent que la CCK est un antagoniste endogène du système opioïde intervenant dans le contrôle des messages nociceptifs.***

L'utilisation conjointe d'inhibiteurs de la dégradation des enképhalines et

d'antagonistes des récepteurs de la CCK a grandement facilité l'étude des fonctions physiologiques de ces deux systèmes peptidergiques. Ces travaux montrent **que l'activation des récepteurs CCK-B soit capable de moduler négativement le système opioïde, au contraire de l'activation des récepteurs CCK-A qui permettrait une potentialisation des réponses antinociceptives.**

Il apparaît que les opioïdes endogènes et le CCK font partie d'un système homéostatique où l'activation de l'un des systèmes entraîne celle de l'autre, qui en retour, s'oppose aux effets du premier. Ainsi, en même temps qu'ils déclenchent une analgésie, **les opioïdes activent un système anti-opioïde par l'intermédiaire de récepteurs $\delta 2$.** Cette observation ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques basées sur l'administration **d'antagonistes $\delta 2$, à la place des antagonistes CCK- B.**

Ainsi, **des antagonistes $\delta 2$ pourraient avantageusement être associés à un traitement morphinique,** non seulement pour s'opposer au développement éventuel d'une tolérance à l'alcaloïde, mais aussi pour augmenter son efficacité analgésique.

L'analgésie induite par les opioïdes (endogènes ou exogènes) est réduite par le CCK (endogène ou exogène) agissant sur des récepteurs CCK-B. Il apparaît que cet équilibre pourrait être rompu à la suite d'un traitement chronique avec un opioïde.

Sur la base des connaissances actuelles, deux approches pourraient être proposées :

- La première consisterait à administrer des antagonistes des récepteurs CCK-B ou $\delta 2$ conjointement avec la morphine.
- La seconde serait d'adjoindre à la morphine des agonistes CCK-A de façon à activer les systèmes opioïdes endogènes.

De ce point de vue, il est à noter que le CCK, via son action sur des récepteurs CCK-A, est capable de prévenir le développement de la tolérance aux effets antinociceptifs de la morphine .

Au total, il apparaît que les interactions CCK-opioïdes ne se limitent pas au domaine de la nociception. Ainsi, dans le syndrome de sevrage expérimental aux opioïdes, l'activation des systèmes CCKergiques semble plus liée au stress, qu'au blocage des récepteurs des opioïdes par la naloxone. Cette observation renforce l'idée que **moduler l'activité des systèmes CCKergiques devrait permettre non seulement d'agir sur la composante sensorielle de la douleur, mais également sur sa composante émotionnelle.**

6.3 - Le Neuropeptide FF (NPFF)

Le neuropeptide FF (NPFF) est un peptide formé de **huit acides aminés** (Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH₂)

Bien que la structure de ce tétrapeptide rappelle celle d'une enképhaline, son injection par voie intrathécale chez le rat atténue les effets analgésiques induits par la morphine.

A l'aide d'un immunosérum anti-FMRFamide, Yang et al. isolèrent et séquencèrent deux peptides à partir du cerveau de bœuf :

- d'une part, un octopeptide : le **NPFF**, tout d'abord référencé comme **F₈Fa**
- d'autre part, un octodécapeptide, le **NPAF**, référencé au départ comme **A₁₈Fa**.

A la différence du FMRFamide, le peptide des invertébrés, ces deux peptides ne sont pas seulement capables, de s'opposer aux effets analgésiques de la morphine mais d'induire par eux-mêmes (en inj. i.c.v.) un abaissement du seuil nociceptif chez le rat (hyperalgie).

Le NPFF possède une très faible affinité pour les sites opioïdes μ , δ et κ . Il ne se comporte donc nullement comme un antagoniste des récepteurs des opioïdes. Son action s'exerce par l'intermédiaire de **sites de liaison spécifiques**

Les propriétés pharmacologiques des **analogues du NPFF [(1DMe)Y8Fa]** montrent que **la modulation de l'activité antinociceptive des opioïdes et l'action pronociceptive du NPFF ne sont pas forcément distinctes et indépendantes** mais se manifestent différemment suivant : la dose du peptide employée, le test utilisé, le niveau d'activité des systèmes opioïdes.

6.4 - La nociceptine et son récepteur

La découverte de la **nociceptine** ou **orphanine FQ** est l'exemple d'une démarche de "**pharmacologie inverse**", allant de l'identification du gène d'une cible "orpheline", à celle son effecteur naturel

Le récepteur ORL1 ("Opjojd Receptor-Ljke 1")

C'est en cherchant à cloner des récepteur des opioïdes, que plusieurs laboratoires ont isolé une séquence génétique jusqu'alors inconnue, codant une protéine [ORL1] dont la structure primaire, caractéristique d'un récepteur de type "couplé aux protéines G de transduction", est analogue à celles des récepteurs des opioïdes. **En termes**

d'homologie de séquence, ORL1 est à peu près équidistant (65%) des trois types m , d ou k de récepteurs des opioïdes,

L'effecteur naturel de la cible orpheline : la nociceptine

Le récepteur ORL1 ayant une structure apparentée à celle des récepteurs des endomorphines, on pouvait penser que le ligand endogène d'ORL1 soit aussi de nature peptidique. A partir de ces hypothèses, deux équipes ont isolé, l'une de cerveaux de rat, l'autre d'hypothalamus de porc, la **nociceptine**, qui est un peptide dont la séquence de 17 acides aminés a quelques homologues avec celle de la dynorphine A.

Propriétés de la nociceptine

L'administration i.c.v. répétée d'un oligonucléotide antisens., fait apparaître, chez la souris, un allongement du temps de réaction à une stimulation nociceptive thermique cutanée (épreuve de la plaque chaude), traduisant une **hypoalgésie**.

Inversement, **l'injection i.c.v. de nociceptine induit un état d'hyperalgésie** se traduisant par une diminution très significative le temps de réaction des animaux dans les épreuves de la plaque chaude et du retrait de la queue.

On tend à considérer aujourd'hui, que la nociceptine est :

- **hyperalgésique / anti-opioïde au niveau supraspinal**
- **analgésique / antinociceptive au niveau spinal.**

Contrairement au neuropeptide FF, la nociceptine ne **précipite pas le syndrome de sevrage** chez le rat morphino-dépendant et **n'est pas toxicomanogène** (test de préférence de place).

Au niveau supraspinal, la nociceptine **affecte les performances locomotrices, diminue les capacités d'apprentissage, stimule la prise de nourriture et régule la libération d'hormones pituitaires,**

Elle est active par voie intraveineuse, une propriété qui a permis de mettre en évidence **ses actions périphériques, vasorelaxante, diurétique et antinatriurétique.** Elle joue probablement aussi un rôle dans la **régulation de la réponse immunitaire.**

6.5 - Les peptides de la famille du MIF (Melanocyte Inhibiting Factor)

Le **MIF-1 (Pro-Leu-Gly-NH₂)** est le tripeptide carboxy-terminal de l'ocytocine, dont il provient à la suite de coupures successives de liaisons peptidiques par une exopeptidase. Il est pourvu de certaines propriétés anti-opioïdes, comme d'autres peptides de structure apparentée (**Tyr-MIF-1** et **Tyr-W-MIF-1**, également présents dans le système nerveux central, mais qui ne sont pas issus de l'ocytocine.

Ces peptides :

- ***réduisent l'analgésie morphinique et certaines formes d'analgésie induite par le stress.***
- ***diminue la tolérance au lévorphanol***
- ***provoque des signes d'abstinence chez des souris rendues dépendantes vis-à-vis de cet opioïde ou de la morphine.***

Cependant, la caractéristique la plus remarquable des peptides de cette famille, qui l'oppose au CCK, au NPFF et à la nociceptine, est de ***pouvoir interagir directement, comme agonistes partiel, avec les récepteurs des opioïdes de type μ*** . Ils peuvent se comporter comme des antagonistes à basses concentrations et, au contraire, comme des agonistes à des concentrations plus élevées.

Au total :

le CCK, le NPFF et la nociceptine n'exercent pas seulement des actions anti-opioïdes, ils présentent aussi des effets morphinomimétiques (bloqués par la naloxone).

Contrairement aux peptides de la famille du MIF, aucun de ces trois peptides n'interagit directement avec les récepteurs des opioïdes.

Si le bénéfice que le système opioïde procure à l'individu est facilement concevable, le rôle des peptides anti-opioïdes est, à priori, beaucoup moins clair. On pense qu'il est utile pour l'organisme de déclencher de manière compensatrice une activité anti-opioïde pour rétablir une sensation douloureuse normale. ***Cette capacité d'augmenter la perception de la douleur s'explique par un processus homéostatique du fonctionnement du système nerveux.***

Les études pharmacologiques indiquent que les anti-opioïdes se comportent surtout comme des modulateurs des fonctions des opioïdes endogènes. En effet, certains anti-opioïdes, tel que le NPFF, sont capables d'induire une analgésie très puissante au niveau spinal. S'il se confirme chez l'Homme, ce mécanisme d'action pourrait permettre d'obtenir une analgésie très efficace, sans générer les effets

secondaires liés à l'administration d'opiacés exogènes.

Par ailleurs, ***des avancées thérapeutiques viendront probablement de molécules agissant comme d'antagonistes des anti-opioides.***

BIBLIOGRAPHIE

Besse D, Lombard MC, Zajac JM, Roques BP, Besson JM. Pre- and post-synaptic distribution of m, d and k opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res.*, 521 (1990) 15-22.

Cain CK, Francis JM, Plone MA, Emerich DF, Lindner MD. Pain-related disability and effects of chronic morphine in the adjuvant-induced arthritis model of chronic pain. *Physiol. Behav.*, 62 (1997) 199-205.

Cesselin F. Opioid and anti-opioid peptides. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 9 (1995) 409-433.

Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin. Neuropharmacol.*, 14 (1991) 465-488.

Colpaert FC. System theory of pain and of opiate analgesia : no tolerance to opiates. *Pharmacol Rev.*, 48 (1996) 355-402.

Kieffer BL. Recent advances in molecular recognition and signal transduction of active peptides : receptors for opioid peptides. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 15 (1995) 615-635.

Pasternak GW, Wood PJ. Multiple mu opiate receptors. *Life Sci.*, 38 (1986) 1889-1898.

Reisine T, Bell GI. Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci.*, 16 (1993) 506-510.

Roques BP, Noble F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11 : structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 45 (1993) 87-146.

Sato M, Minami M. Molecular pharmacology of the opioid receptors. *Pharmacol. Ther.*, 68 (1995) 343-364.

Schulz R, Wuster M, Herz A. Pharmacological characterization of the e opiate receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 216 (1981) 604-606.

Stanfa L, Dickenson A, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Cholecystokinin and morphine analgesia : variations on a theme. Trends Pharmacol. Sci., 15 (1994) 65-66.

Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. N. Engl. J. Med., 332 (1995) 1685- 1690.

Xu XJ, Puke MJC, Verge VMK, Wiesenfeld-Hallin Z. Up-regulation of cholecystokinin in primary sensory neurons is associated with morphine insensitivity in experimental neuropathic pain in the rat. Neurosci. Lett., 152 (1993) 129-132.

Retour

Accueil

Retour

**Programmes
et cours**