

# Opiacés et Cerveau

D'après la conférence de **Brigitte Kieffer**

*Brigitte Kieffer est professeure en psychiatrie et titulaire de la Chaire Monique H. Bourgeois de recherche sur les troubles envahissants du développement de la Faculté de médecine de l'Université McGill et directrice scientifique du Centre de recherche de l'Institut Douglas depuis janvier 2014. Elle est membre de l'Académie des sciences.*

## 1 Agir chimiquement sur le cerveau

Ce champ de pavots si décoratif (**Figure 1**) recèle bien des émotions et bien des découvertes d'euphories aussi vieilles que l'humanité (**Figure 2**).

Les effets à la fois recherchés (antidouleur) et craints (dépendance) que le pavot exerce sur l'homme sont dus à la sève extraite de sa graine, l'opium, qui est constitué d'un ensemble de molécules chimiquement apparentées formant la famille des opiacés. Après ingestion ou inhalation, ces molécules interagissent avec le cerveau et en modifient le fonctionnement.

La morphine est l'opiacé le plus actif de l'opium, et l'héroïne fut synthétisée à partir de la morphine dans l'espoir de créer un analgésique puissant dépourvu d'effets toxico-manogènes (**Figure 3**). Les opiacés sont aussi souvent issus de la synthèse chimique (**Figure 4**).

Le cerveau est certainement l'organe le plus compliqué du monde vivant. On en connaît aujourd'hui beaucoup sur sa structure, sur sa composition moléculaire et sur les principes de son fonctionnement (**Figure 5**). Mais cet organe si sophistiqué est bien loin d'avoir livré tous ses secrets. L'étude des mécanismes

Figure 1

**Un champ de pavots.** Le pavot est, sous contrôle, cultivé en France pour l'industrie pharmaceutique.



Figure 2

**L'opium est un euphorisant et soulage la douleur.** Son usage est ancestral.

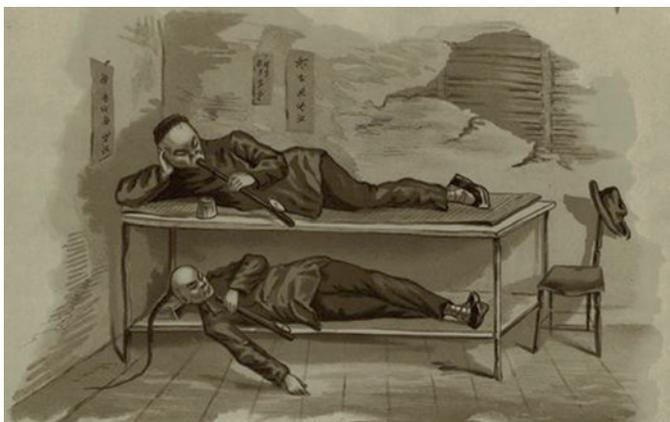
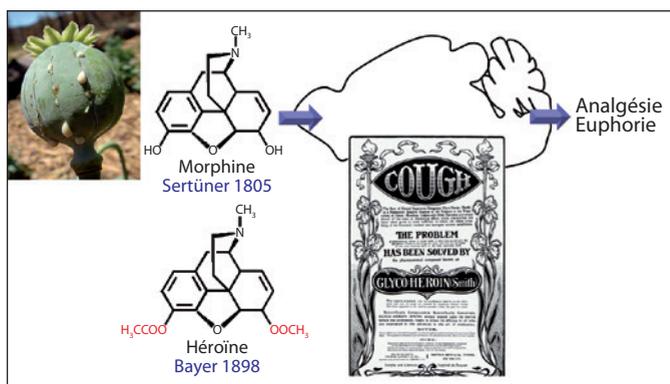


Figure 3

**Deux célèbres molécules opiacées** provoquant des bienfaits et autrefois vantées par une publicité sans nuance. À gauche, la graine du « pavot somnifère » dont la sève séchée constitue l'opium.



d'interaction entre les molécules opiacées et du cerveau, ainsi que leur effets sur le comportement (homme ou animal), a permis de faire des

progrès spectaculaires dans notre connaissance du cerveau. Quelques aspects de ces études sont résumés dans ce chapitre.

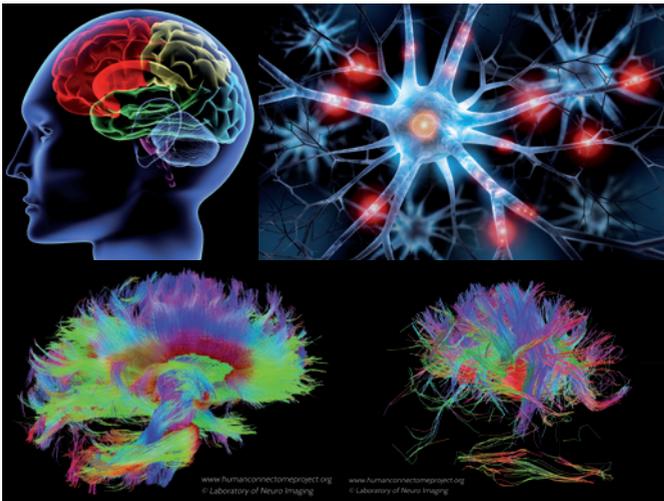
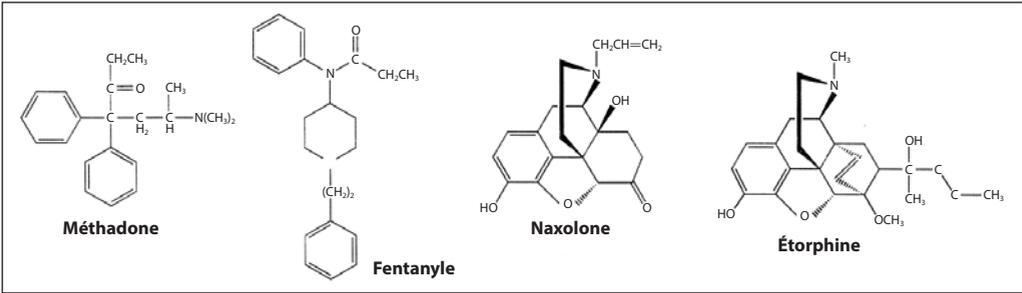


Figure 4

**Molécules opiacées obtenues par synthèse chimique.** Nombre d'entre elles sont utilisées en clinique, pour leurs vertus pharmacologiques.

Figure 5

**Le cerveau, avec ses réseaux de neurones organisés en circuits complexes, est un organe hypersophistiqué.**

Source : en bas : Courtesy of the Laboratory of Neuro Imaging and Martinos Center for Biomedical Imaging, Consortium of the Human Connectome Project - [www.humanconnectomeproject.org](http://www.humanconnectomeproject.org)

## 2 Récepteurs et signalisation chimique au sein du cerveau

L'élément fonctionnel moléculaire du cerveau sur lequel agissent les molécules opiacées est le récepteur (Figure 6).

Un récepteur neuronal est une protéine localisée sur une cellule nerveuse (le neurone) ; il permet la communication chimique entre les cellules. La molécule émise par un neurone vient se fixer sélectivement, par un mécanisme clé-serrure, sur le récepteur porté par le neurone voisin dont elle modifie le fonctionnement. Cette modifi-

cation va impacter le fonctionnement des neurones connectés, donc de tout un réseau, et va au bout du compte modifier le comportement de l'organisme complet (Figure 7).

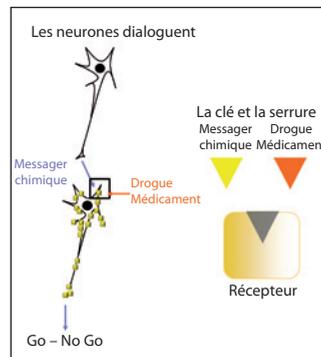


Figure 6

**La communication entre neurones est essentiellement chimique :** au niveau de chaque connexion entre deux neurones, un messenger chimique émis par le neurone « émetteur » se fixe au récepteur situé à la surface du neurone « receveur ». Le cerveau contient des millions de neurones qui forment entre eux des trillions de connexions. Une drogue ou un médicament, de structure analogue, peut prendre la place du messenger naturel et imiter son action.

Figure 7

**Les opiacés se fixent sur les récepteurs**, qui vont à leur tour modifier l'activité du neurone qui le porte, produisant des modifications – bénéfiques ou nocives – du cerveau, et menant à une inhibition complète de la perception de la douleur et à un état euphorique intense.

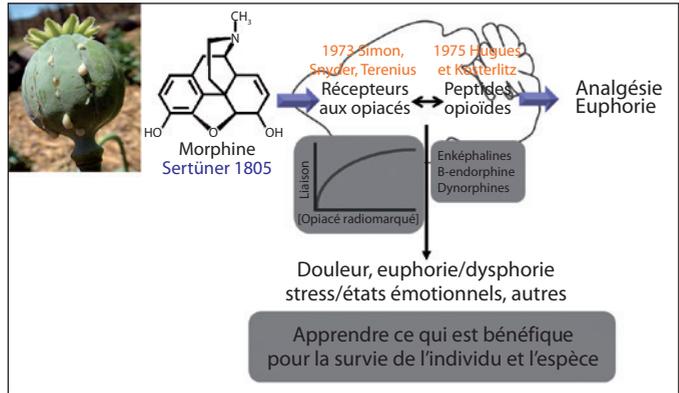


Figure 8

**Histoire de la découverte du système opioïde**, constitué de récepteurs et de peptides endogènes, qui régule nos réponses à la douleur et au stress, et contrôle nos émotions.

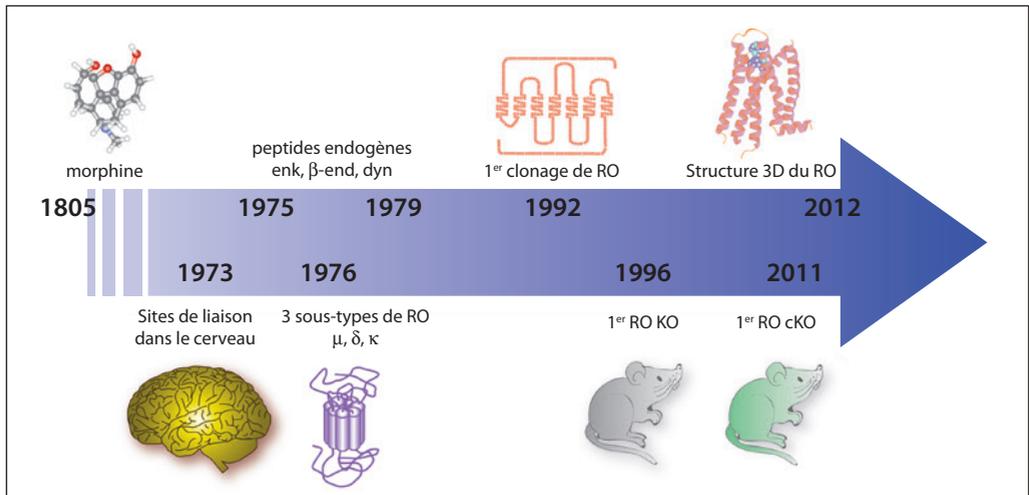
Source : Charbogno, *Neuropharm*, 2014.

Si l'activateur chimique le plus connu des récepteurs aux opiacés, la morphine, a été identifié dès 1805, les activateurs naturels ou endogènes produit par nos neurones ont été identifiés bien plus tard (début des années 1980). Il s'agit de peptides opioïdes, plus connus sous les noms d'enképhaline ou endorphines (Figure 8).

Côté récepteurs, les gènes codants furent isolés au début des années 1990, puis utilisés pour produire des grandes quantités de protéine récep-

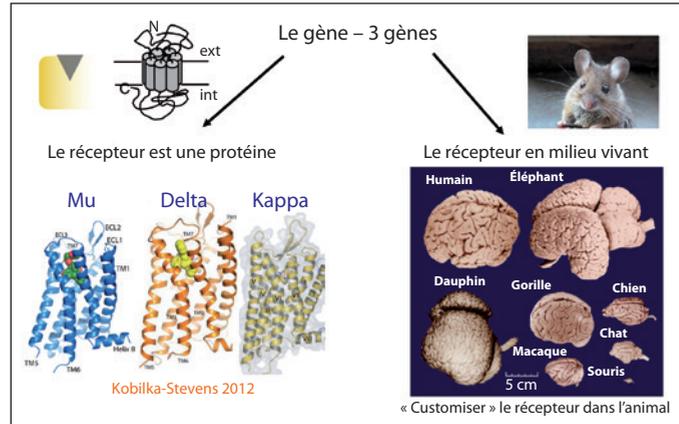
trice (le récepteur lui-même) afin de pouvoir obtenir des cristaux. Ceux-ci ont permis d'élucider la structure moléculaire des récepteurs, c'est-à-dire en faire la description atome par atome. Les techniques d'études actuelles abordent la structure de récepteurs activés par leur « ligand » (l'opiacé), un objectif beaucoup plus difficile parce que la conformation du récepteur activé est essentiellement labile<sup>1</sup>.

1. Fragile et instable.



Le récepteur est constitué d'un assemblage de chaînes protéiques en hélices qui s'organisent de façon à former un petit fagot flottant sur la surface lipidique (membrane) du neurone (**Figure 8**). Le site de liaison de l'opiacé est situé au cœur de l'assemblage d'hélices, et tourné vers l'espace extracellulaire de façon à pouvoir « capter » et lier le messenger chimique, aussi appelé ligand du récepteur. La partie du récepteur tournée vers l'intérieur du neurone va alors activer des protéines effectrices organisées en réseaux de signalisation intracellulaires, envoyant ainsi un ensemble de messages qui vont profondément modifier toute l'activité de la cellule. En général, la liaison d'un opiacé à son récepteur aboutit à la réduction de l'activité du neurone, voire à son inactivation pure et simple.

Des informations importantes ont été obtenues sur le rôle des récepteurs par des études chez l'animal, et en particulier à l'aide de modifications génétiques chez la souris. Bien que le cerveau de la souris soit très petit par rapport à celui de l'homme (voir la **Figure 9**), son génome ressemble au génome humain à plus de 90 % et peut être modifié à volonté. De plus, on peut étudier le comportement de ces animaux de façon très fine. On a identifié trois gènes codant pour des récepteurs aux opiacés, qu'on nomme les **récepteurs Mu, Delta et Kappa**. Ces gènes ont pu être inactivés chez la souris, et l'étude de ces animaux mutants a permis de déterminer exactement le rôle de chacun des trois récepteurs



**Figure 9**

**Représentation de la structure des trois récepteurs aux opiacés Mu, Delta, Kappa (à gauche). Comparaison de la taille du cerveau de la souris avec celle du cerveau humain (à droite).**

Sources : Mu : reproduit avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd: [Granier SManglik A., Kruse A.C., Kobilka T.S., Thian F.S., Mathiesen J.M., Sunahara R.K., Pardo L., Weis W.I., Kobilka B.K., Granier S., Crystal structure of the  $\mu$ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. (2012). *Nature*, **485** : 321-326], copyright 2015 ; Delta : reproduit avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd: [Granier S., Manglik A., Kruse A.C., Kobilka T.S., Thian F.S., Weis W.I., Kobilka B.K., Structure of the  $\delta$ -opioid receptor bound to naltrindole. (2012). *Nature*, **485** : 400-404], copyright 2015 ; Kappa : reproduit avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd: [Wu H., Wacker D., Mileni M., Katritch V., Han G.W., Vardy E., Liu W., Thompson A.A., Huang X.P., Carroll F.I., Mascarella S.W., Westkaemper R.B., Mosier P.D., Roth B.L., Cherezov V., Stevens R.C., Structure of the human  $\kappa$ -opioid receptor in complex with JD1c. (2012). *Nature*, **485** : 327-332], copyright 2015.

dans le contrôle de notre perception de la douleur et de nos émotions.

La **Figure 10** donne l'image de la distribution du récepteur delta à la surface du neurone. Cette image a été obtenue grâce à une modification génétique chez la souris menant à l'expression d'un récepteur delta rendu fluorescent par fusion d'une protéine GFP à son extrémité C terminale (« *Green Fluorescent Protein* », voir le **Chapitre de D. Choquet** dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015). Le récepteur est donc directement visible

## Delta

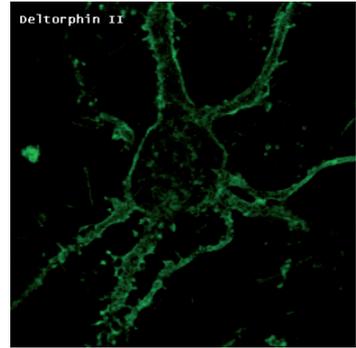
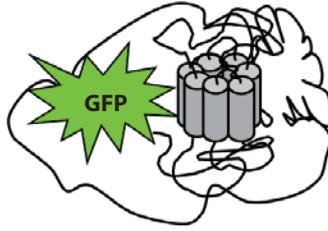
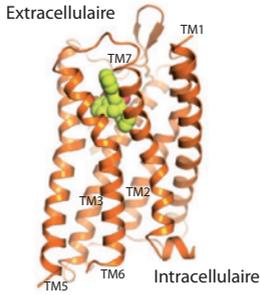


Figure 10

La **protéine verte fluorescente** (« Green Fluorescent Protein », GFP) permet de visualiser le déplacement du récepteur Delta dans le neurone.

Source : neurones : Scherrer *et coll.* (2006). *PNAS*, **103** : 9691-9696.

dans la cellule. Cette expérience de visualisation montre que l'exposition du neurone à un opiacé provoque un mouvement du récepteur : la fluorescence se rassemble dans des vésicules<sup>2</sup> qui migrent alors vers l'intérieur de la cellule.

Ces études ont permis de visualiser pour la première fois un récepteur en action, et son « trafic » au sein d'un neurone vivant. Vingt minutes après son activation, le récepteur a entièrement migré à l'intérieur du neurone et ne peut plus capter le signal chimique. À ce stade, l'animal ne va plus répondre à la drogue. Ce phénomène participe à certaines formes de tolérance : le récepteur « se cache » dans la cellule après activation et celle-ci ne restaure pas son « réservoir » de récepteurs actifs à la surface avant plusieurs heures.

2. Vésicule : petit compartiment faisant partie du cytoplasme de la cellule. La vésicule sert à transporter, stocker ou encore digérer des produits et déchets cellulaires.

### 3 Mécanismes d'action des opiacés

#### 3.1. Se fixer au récepteur moléculaire et modifier le comportement de l'individu

Les trois différents récepteurs d'opiacés (Mu, Delta, Kappa) identifiés se ressemblent beaucoup ; les protéines sont presque identiques, mais sont distribuées sur des circuits neuronaux différents. Ainsi, bien que leurs mécanismes d'action au niveau cellulaire soient chimiquement de même nature, leurs effets sur l'activité du cerveau sont différents. Comprendre spécifiquement les rôles de chacun d'entre eux a été l'objet des études présentées ci-dessous.

Comme cela a été dit précédemment, on a pu supprimer le récepteur Mu chez la souris et étudier les comportements et réponses aux drogues de cette nouvelle souris mutante. En particulier, les effets de la morphine ont entièrement

disparu (**Figure 11**). On a observé que la morphine n'a conservé aucun pouvoir analgésique (antidouleur), qu'elle n'est plus euphorisante (pas d'effet « récompensant »), et que l'exposition répétée à la morphine ne produit pas de dépendance. On a aussi observé que les effets périphériques connus de la morphine (dépression respiration, immunosuppression, constipation) ont disparu.

L'expérience a donc montré que les souris sans récepteur Mu sont totalement insensibles à la morphine, qu'il s'agisse des effets désirés ou délétères. On a donc identifié sans ambiguïté la cible moléculaire de la morphine *in vivo*, et démontré qu'un seul récepteur est responsable de tous les effets pharmacologiques de la morphine, incluant l'analgésie et l'euphorie. Cette conclusion s'applique d'ailleurs, au-delà de la morphine, aux autres opiacés classiquement utilisés en clinique. La morphine, par ailleurs, garde tous ses effets chez des animaux dépourvus génétiquement de récepteurs Delta ou Kappa, indiquant que les deux autres récepteurs ne sont pas responsables des effets des opiacés utilisés en clinique ou abusés dans la rue.

Ces observations ont une conséquence intrigante, à savoir qu'un seul et même récepteur est responsable de tous les effets de la morphine : autant l'effet thérapeutique, l'analgésie, que tous les effets dont on ne veut pas (l'euphorie, l'immunosuppression, la dépression respiratoire). Ainsi, toute molécule activatrice du récepteur Mu, exis-

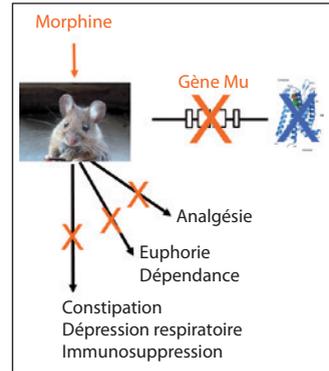
tante ou en développement, produirait nécessairement l'effet analgésique recherché, mais aussi l'euphorie et la dépendance.

### 3.2. De la connaissance du mécanisme d'action du récepteur à la conception de nouveaux médicaments

Les travaux plus récents ont montré que cette conclusion n'est pas irrévocable. Un agoniste (ou activateur) qui se lie au récepteur le stabilise dans une conformation qui lui donne la capacité d'interagir avec assemblage spécifique de protéines intracellulaires. Cela peut être une protéine G<sup>3</sup> qui va recruter ses effecteurs particuliers, menant une cascade de signalisation qui lui est spécifique dans la cellule, ou une autre protéine qui activera une autre cascade de signalisation aboutissant à d'autres conséquences cellulaires. Il y a potentiellement plusieurs effecteurs possibles pour le récepteur activé par son agoniste.

Par conséquent, ce qui est déterminant, ce n'est pas le récepteur en lui-même mais c'est le complexe agoniste-récepteur-effecteur (**Figure 12**). Ainsi, deux drogues ou agonistes différents, se liant à un récepteur donné, peuvent, selon leur nature chimique, stabiliser des complexes récepteur-effecteur différents et envoyer des messages différents à la cellule. Bien qu'agissant sur le même récepteur, ces deux agonistes

3. Protéine G : protéine permettant le transfert d'information à l'intérieur de la cellule.



**Figure 11**

**Étude de l'effet de la morphine** chez la souris dont on a enlevé le gène codant pour le récepteur Mu. On montre ainsi que ce récepteur est essentiel pour l'analgésie morphinique et celle de tous les opiacés utilisés en clinique, et qu'un seul et même récepteur produit les effets thérapeutiques et les effets indésirables de la morphine.

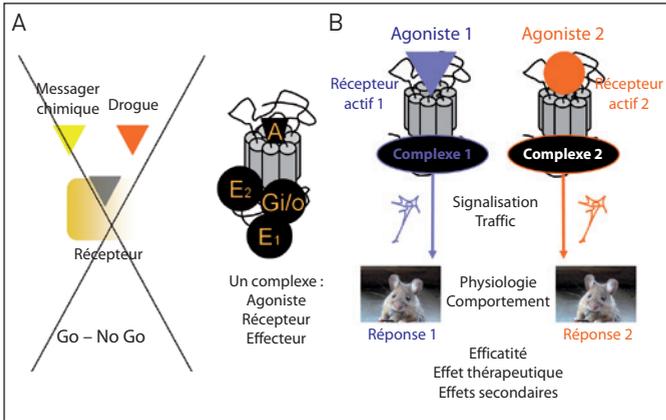


Figure 12

### Le complexe Agoniste-Récepteur-Effeteur.

A) Modèle statique clé-serrure ; B) deux complexes différents conduisant à deux réponses physiologiques et comportementales différentes.

provoqueront alors des réponses physiologiques différentes, et mèneront à des réponses sensibles, émotionnelles et globalement comportementales différentes. On appelle alors ces agonistes des ligands « biaisés »<sup>4</sup>. Ce concept a été très bien établi dans des modèles cellulaires, et sa pertinence *in vivo* est à l'étude.

Les applications thérapeutiques cherchent naturellement à utiliser cette possibilité. Les chimistes développent ainsi de nouvelles molécules dont l'action sur un récepteur va aller dans le sens recherché, par exemple orienter les réponses vers l'effet thérapeutique plus que vers les effets secondaires.

4. Ligand biaisé : molécule se liant de manière réversible sur une macromolécule ciblée et activant sélectivement les voies de signalisation dépendantes des protéines G.

## 4 Le rôle des circuits de récompense

### 4.1. Le mécanisme de la récompense

L'étude du comportement d'une souris permet de déterminer si la drogue a un effet plaisant ou « récompensant ». Les deux tests classiques consistent à voir si l'animal retourne dans un contexte où il a été exposé à la drogue, ou s'il s'auto-administre volontairement le composé lorsqu'on lui en donne la possibilité.

On a constaté qu'après suppression du récepteur Mu chez la souris, la morphine (voir ci-dessus), mais aussi d'autres drogues (alcool, cannabis, nicotine) d'abus, perdent leur effet récompensant sur l'animal. Cela démontre que ce récepteur n'est pas seulement le récepteur de l'euphorie morphinique, mais qu'il est le récepteur de la récompense en général (Figure 13). L'activation de ce récepteur est donc déterminante dans l'initiation des conduites addictives.

Les messagers chimiques externes ne sont, bien sûr, pas les seuls à stimuler nos circuits de récompense. Il existe de nombreux mécanismes de récompenses physiologiques endogènes, qui jouent un rôle clé dans nos apprentissages. Nous alimenter et avoir une activité sexuelle sont essentiels pour assurer la survie de l'individu et de l'espèce, de même que l'interaction sociale est nécessaire pour assurer la cohésion et la survie du groupe. Toutes ces activités sont « récompensantes ».

La question s'est donc posée de savoir si le récepteur Mu, dont on a vu qu'il était le médiateur principal des effets récompensants de stimuli chimiques externes, est aussi le récepteur des « récompenses naturelles ».

Un travail remarquable a été réalisé par Francesca D'Amato, du CNR Institute of Neuroscience (Italie) avec nos souris il y a maintenant dix ans. Elle a montré que des souris qui n'ont pas de récepteurs Mu présentent un attachement maternel nettement diminué (indifférence). L'explication de cette observation est que l'effet récompensant du comportement maternel, qui normalement assure le bien-être du nouveau-né, est moins plaisant chez les souris mutantes pour lesquels les processus de récompense sont déficients. En conséquence, le souriceau réagit peu en réponse au comportement maternel et le lien mère-enfant ne s'établit pas normalement. Ces travaux montrent que les récepteurs Mu sont essentiels dans tous les processus de récompense, qu'ils soient artificiels ou naturels.

#### 4.2. Un outil pour étudier l'autisme

De nombreux aspects comportementaux peuvent s'extrapoler des souris aux humains. On s'est donc penché sur le comportement des souris mutantes dépourvues de récepteur Mu, une fois devenues adultes. On a constaté que les contacts sociaux entre congénères sont anormalement affaiblis, et une ving-

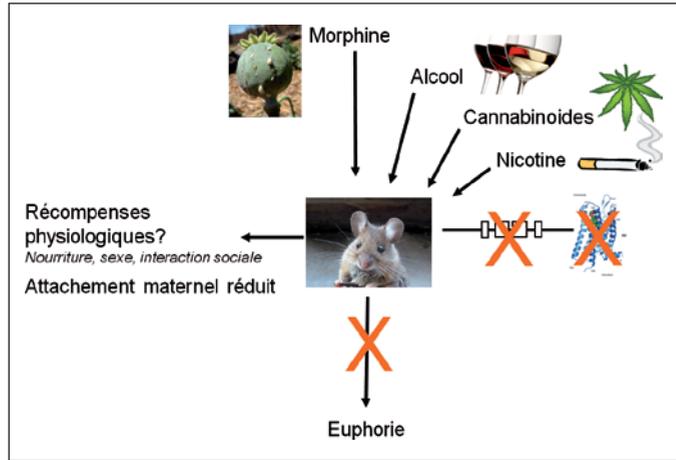


Figure 13

**L'observation des effets de l'absence des récepteurs Mu sur le comportement de la souris.** Ce récepteur est essentiel pour les processus de récompense : artificiels (drogues) ou naturels (activité sociale), et est responsable de l'usage récréatif des drogues.

taine de tests (non seulement comportementaux mais aussi anatomiques ou génétiques) ont montré que les souris adultes mutantes présentent un grand nombre de symptômes normalement associés aux troubles de l'autisme chez l'homme. Cette observation apporte un argument supplémentaire à une récente théorie de l'autisme qui postule que l'incapacité d'éprouver du plaisir dans l'interaction sociale peut constituer l'un des facteurs déclenchants des troubles de l'autisme au cours du développement de l'individu (Figure 14).

Ces études peuvent orienter les travaux de thérapeutique. Ainsi, ils démontrent qu'une déficience dans le fonctionnement du récepteur Mu (et éventuellement d'autres récepteurs) peut être un facteur de risque ou une cause primaire pour l'autisme. Par ailleurs, des tests

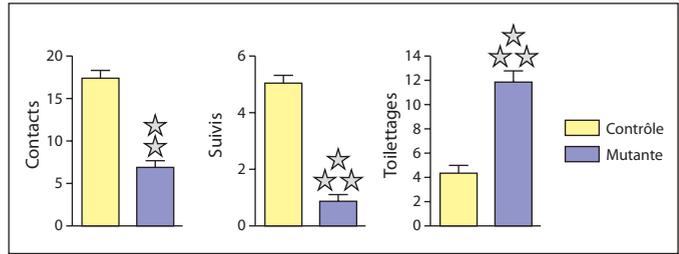


Figure 14

**Modélisation des symptômes de l'autisme.** Ici les animaux mutants déficients en récepteurs Mu, mis en présence d'un congénère, présentent moins de contacts et de suivi avec le congénère, et s'engagent dans plus de « toilettages » – comportement solitaire – que les souris contrôles. L'absence de récepteur Mu produirait donc une anomalie dans les processus de récompense, qui est la cause primaire du comportement de type autistique caractérisé chez les animaux. Cette expérience argumente en faveur de la théorie de la récompense sociale de l'autisme.

Source : Becker Neuropsychopharm, 2014.

pharmacologiques peuvent être réalisés sur les souris et fournir des orientations pour les études qui visent à guérir les humains. Ainsi l'activation d'un récepteur soupçonné peut corriger les troubles associés : nouveau champ pour les laboratoires de chimie.

Il faut bien entendu être prudent en transférant des conclusions d'études chez l'animal vers la pathologie humaine. À l'avenir, les progrès des techniques d'imagerie (par exemple des techniques d'imagerie non-invasives par scanner en résonance magnétique nucléaire), permettront d'étudier le cerveau d'une souris exactement comme on le fait chez le patient, malgré sa très petite taille. On pourra espérer alors tirer les enseignements des études de mécanismes chez l'animal d'une manière qui sera directement applicable à l'homme.

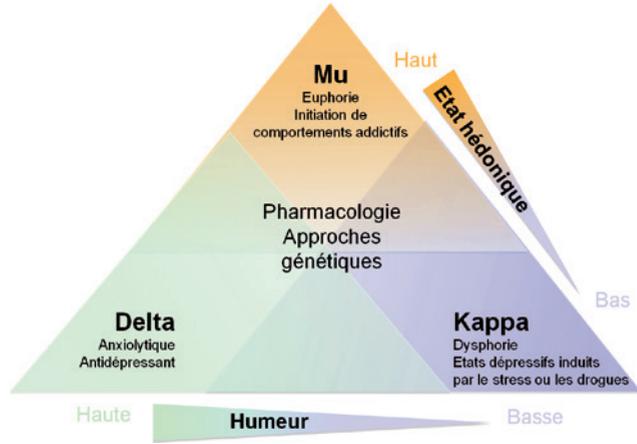
## 5 Bilan sur l'étude des récepteurs

Nous venons d'illustrer, par quelques exemples, la puissance des approches génétiques chez la souris pour comprendre le rôle du récepteur Mu dans le comportement. L'ensemble des travaux réalisés par de nombreux laboratoires, utilisant soit la pharmacologie soit les approches génétiques, montrent que les trois récepteurs, Mu, Delta et Kappa, ont des rôles complexes et très distincts (Figure 15). Le récepteur Mu favorise l'euphorie, alors que le récepteur Kappa produit un état opposé (« dysphorique<sup>5</sup>»): ces deux récepteurs sont le Ying et le Yang de l'équilibre hédonique. On sait aussi que l'activité du récepteur Kappa augmente de façon endogène

5. Dysphorie : trouble émotionnel et mental perçu chez un individu insatisfait.

en présence de stress ou d'exposition prolongée aux drogues chez les toxicomanes, c'est donc un récepteur médiateur de dépression sur le long court. À l'inverse, l'activité du récepteur Delta est un récepteur anxiolytique et antidépresseur, opposant également l'activité du récepteur Kappa.

Aujourd'hui, les chimistes travaillent sur le développement de bloqueurs Kappa ou d'activateurs Delta pour essayer de traiter certaines formes de dépression.



## Comprendre pour guérir

Le scientifique a deux objectifs, le premier de comprendre et le deuxième d'améliorer la condition humaine. Dans la recherche en biologie, on peut aujourd'hui travailler « de la molécule à l'homme ». Dans la recherche en neurosciences, des scientifiques de nombreuses disciplines travaillent main dans la main pour élucider le fonctionnement du cerveau et imaginer de nouveaux diagnostics et traitements pour une société où la santé mentale est de plus en plus perturbée (Figure 16).

Figure 15

**Rôles des trois récepteurs dans l'homéostasie hédonique et le contrôle des émotions.** Trois cibles thérapeutiques distinctes à haut potentiel thérapeutique.

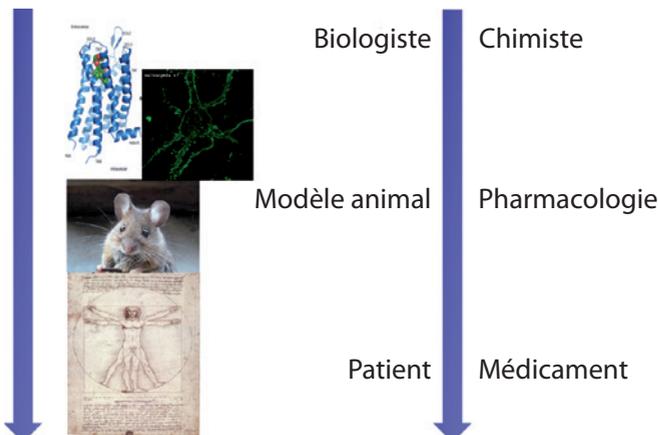


Figure 16

**Comprendre et guérir : un parcours pluridisciplinaire.**