

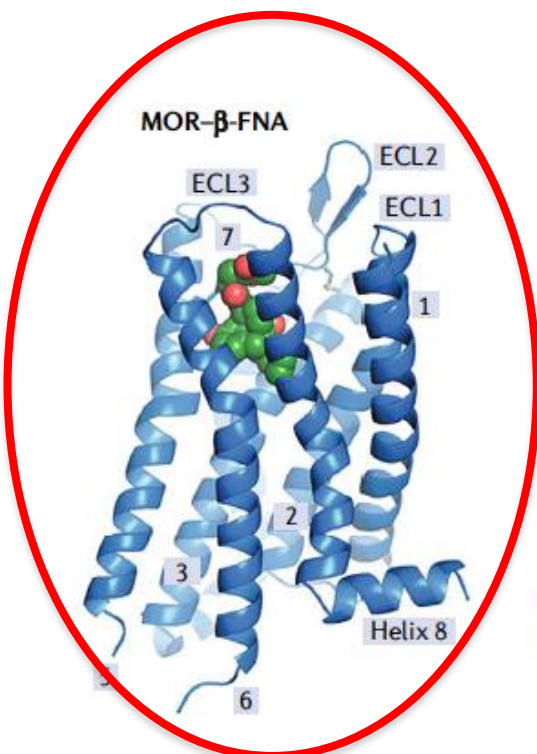
Blocage de la tolérance aux effets analgésiques de la morphine par la méthadone : mécanismes moléculaires et cellulaires

Florence Noble, PhD

CNRS ERL3649, INSERM UMR1124
Université Paris Descartes

Pharmacologie et Thérapies des Addictions

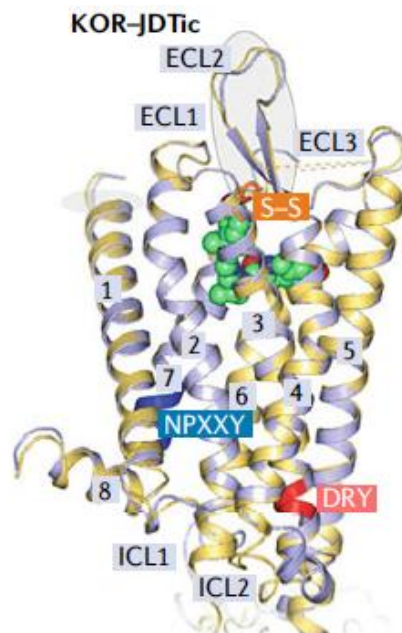
Structure des récepteurs opioïdes : récepteurs couplés aux protéines G (RCGP)



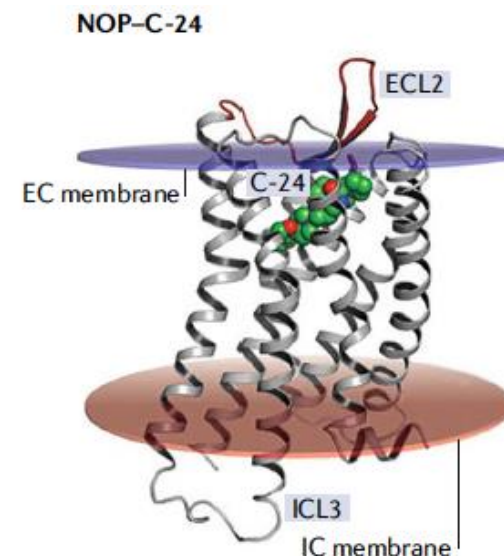
Manglik et al., 2012



Granier et al., 2012

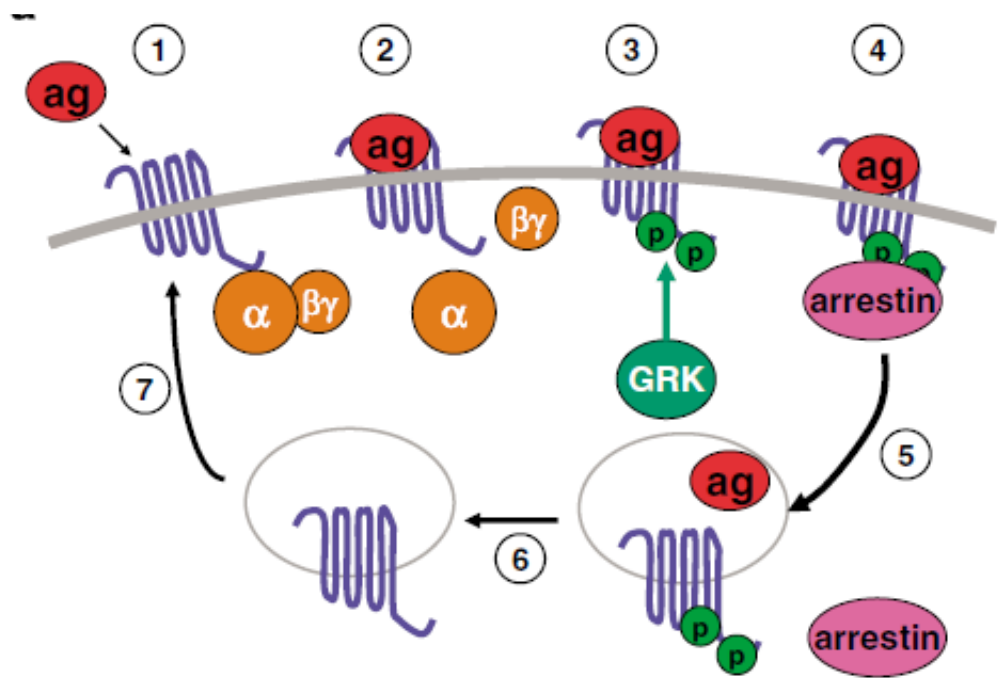


Wu et al., 2012



Thompson et al., 2012

Cycle de régulation des récepteurs couplés aux protéines G



❶ Fixation du ligand (ag)

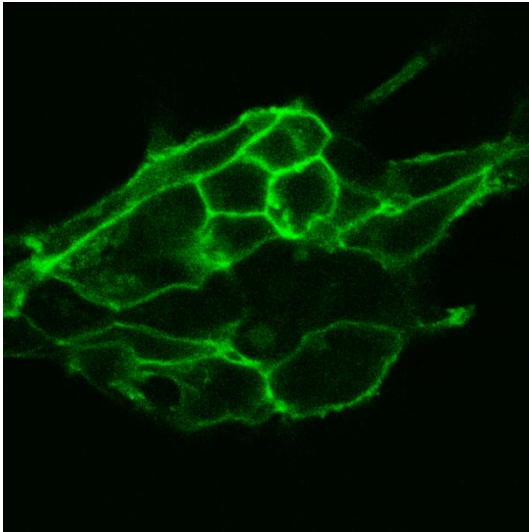
❷ Activation des seconds messagers
→ réponse pharmacologique

❸ Récepteur sous forme inactive

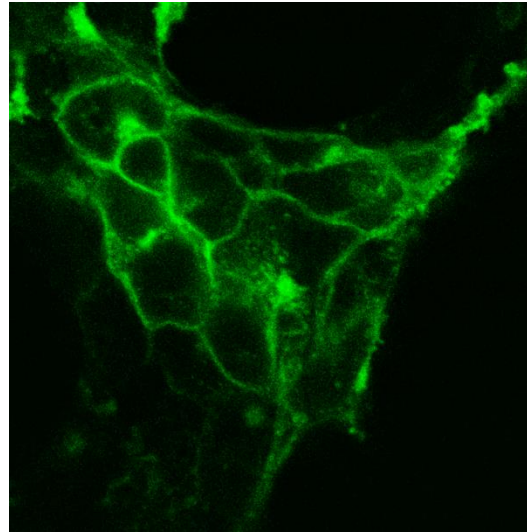
❹ ❺ ❻ ❿ Cycle de régulation permettant le recyclage à la membrane du récepteur sous forme active

Internalisation des récepteurs mu opioïdes (MOR) en fonction des agonistes sur cellules HEK transfectées avec le récepteur MOR-GFP

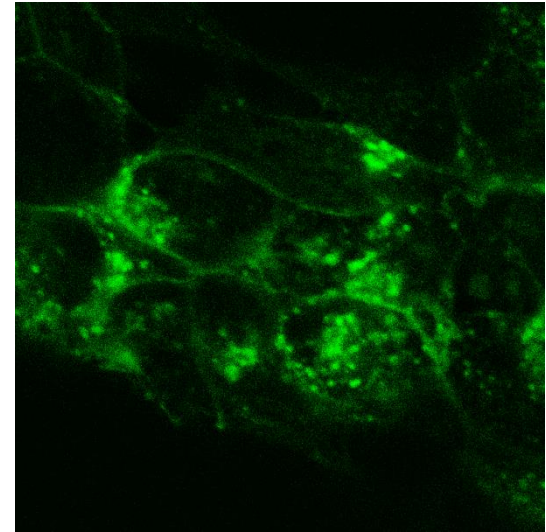
Contrôle



Morphine



Méthadone



Nicolas Marie (non publié)

Après induction d'une tolérance à la morphine, peut-on retrouver une réponse « normale » avec un agoniste qui permet l'internalisation des récepteurs?

Plaque chaude



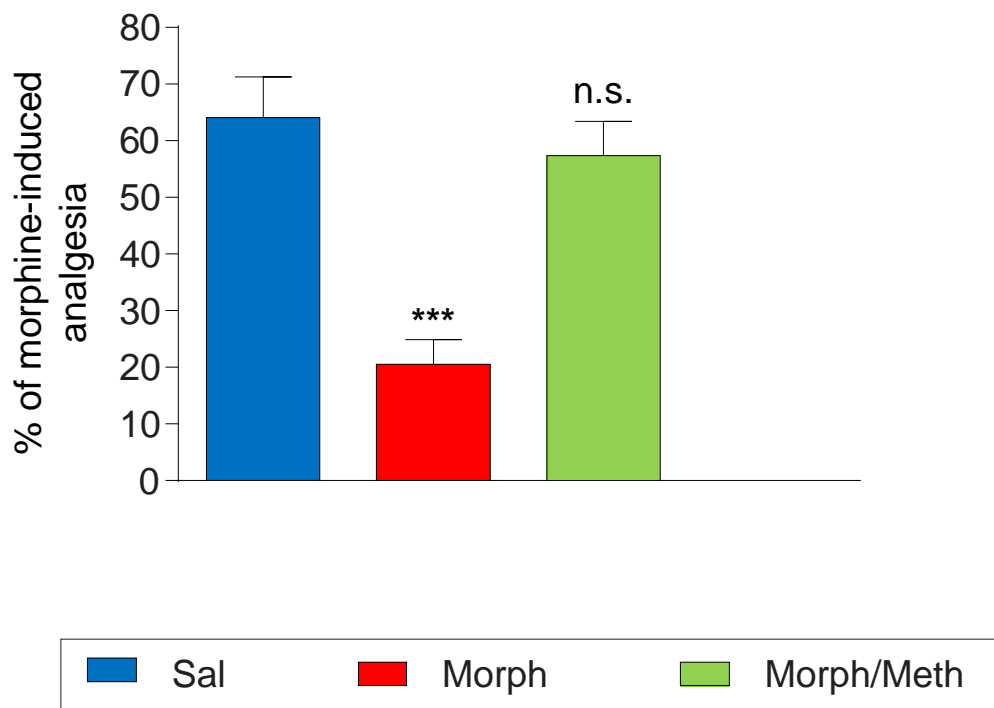
Traitement chronique avec la morphine : 4 jours
2x/j, 10 mg/kg i.p.

5^{ème} jour : injection de morphine (10 mg/kg i.p.), de
NaCl, ou de méthadone (2,5 mg/kg i.p.)

6^{ème} jour : réponse analgésique à la morphine (5,5
mg/kg i.p.)

Posa et al. (2016) Int. J. Neuropsychopharmacol.

Réponse analgésique de la morphine chez des animaux prétraités morphine et/ou méthadone

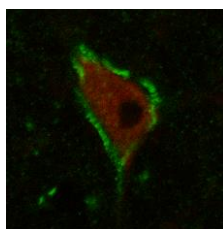
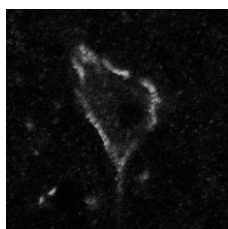
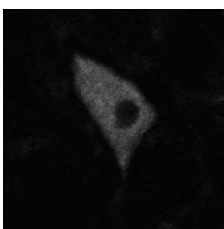


NeuN

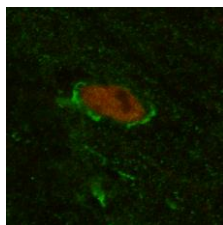
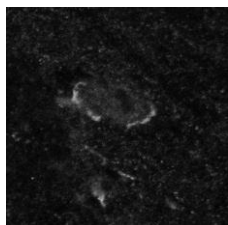
MOR

Merged

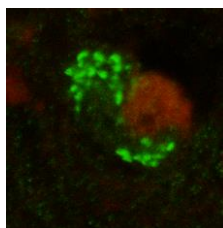
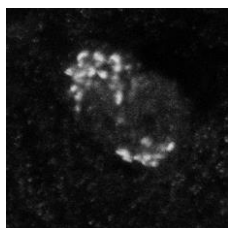
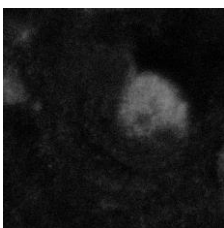
Sal



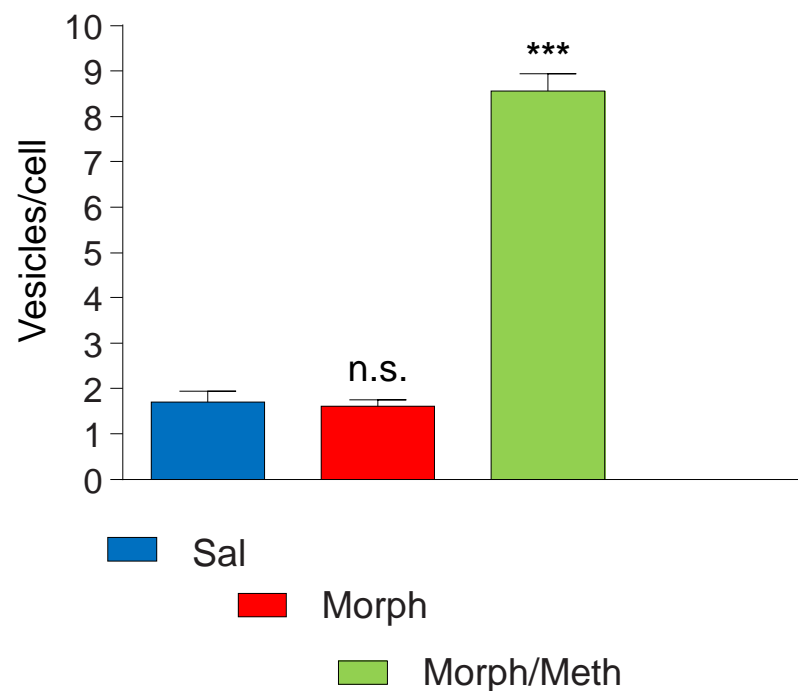
Morph



Morph/Meth

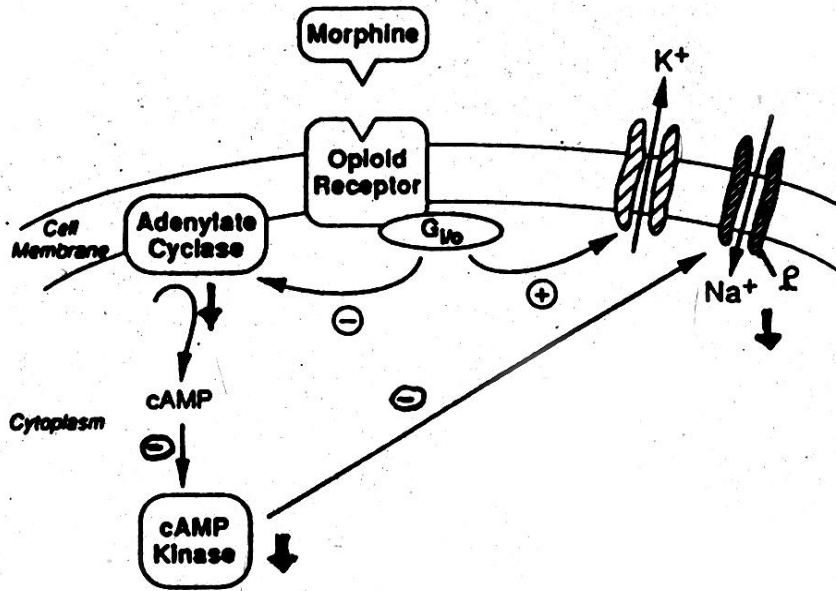


Internalisation du récepteur opioïde mu dans la substance grise périaqueducale

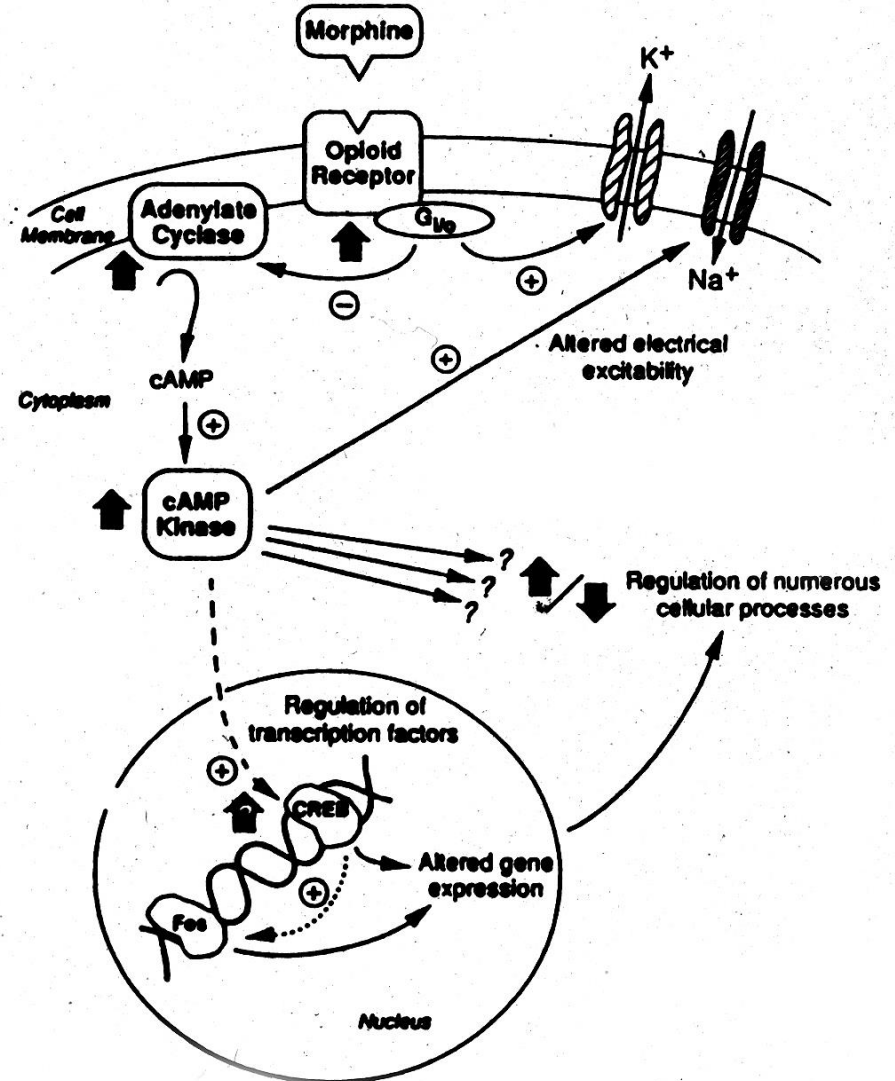


Neuroadaptations moléculaires et cellulaires induites par un traitement chronique à la morphine

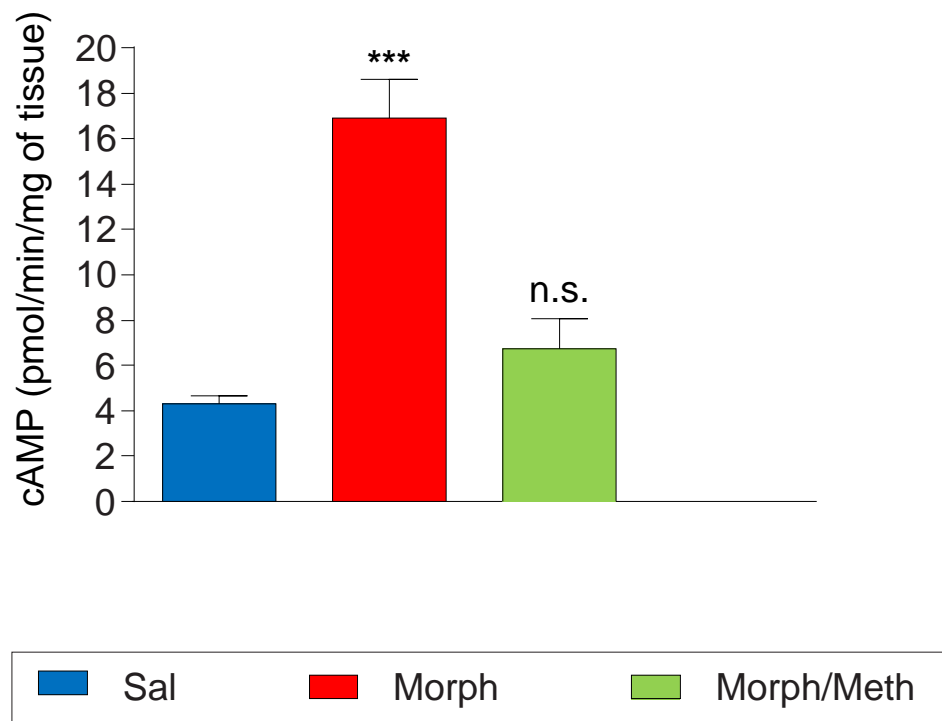
Acute morphine



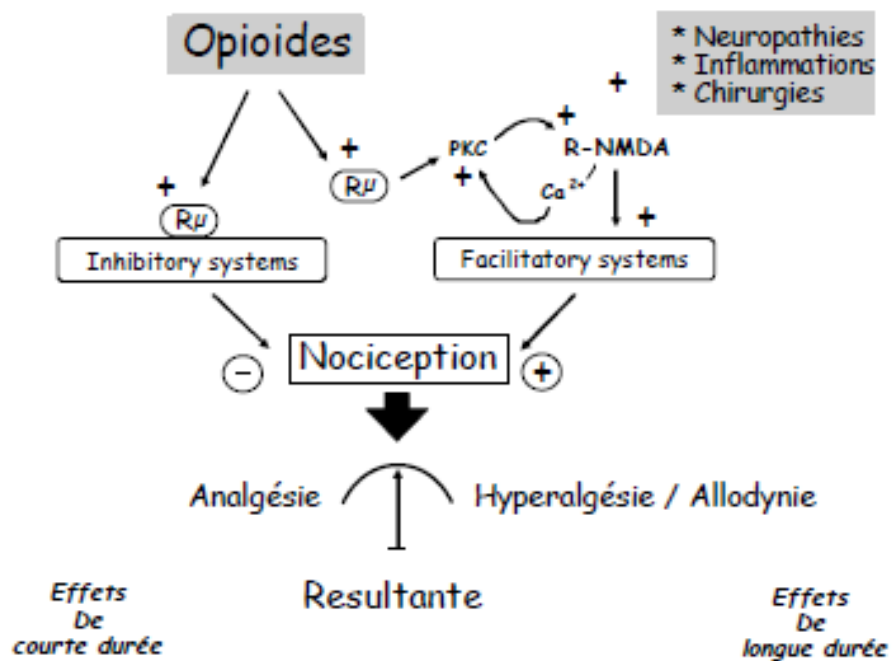
Chronic morphine

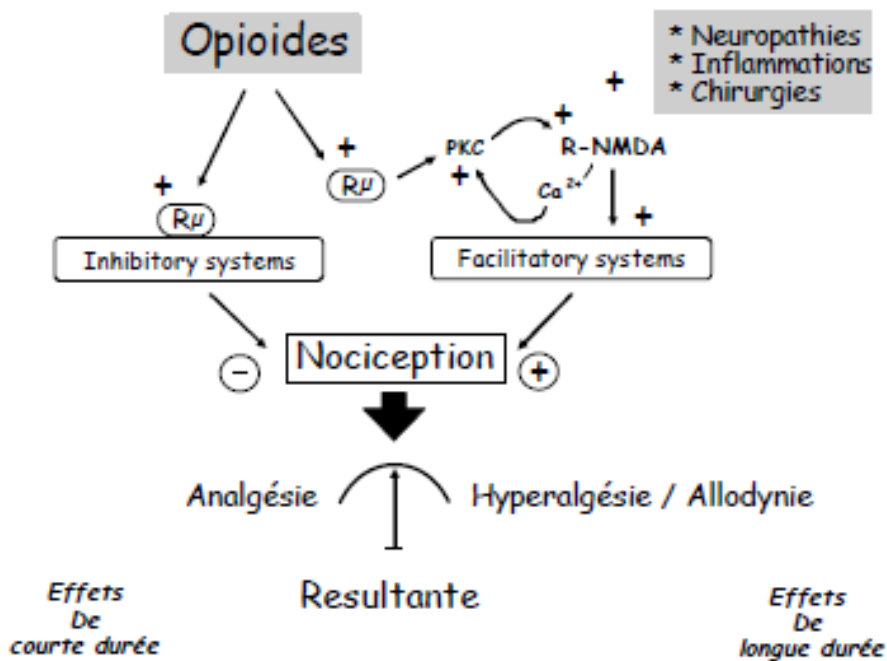


Production d' AMPc dans la substance grise périaqueducale



Dualité des systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la douleur



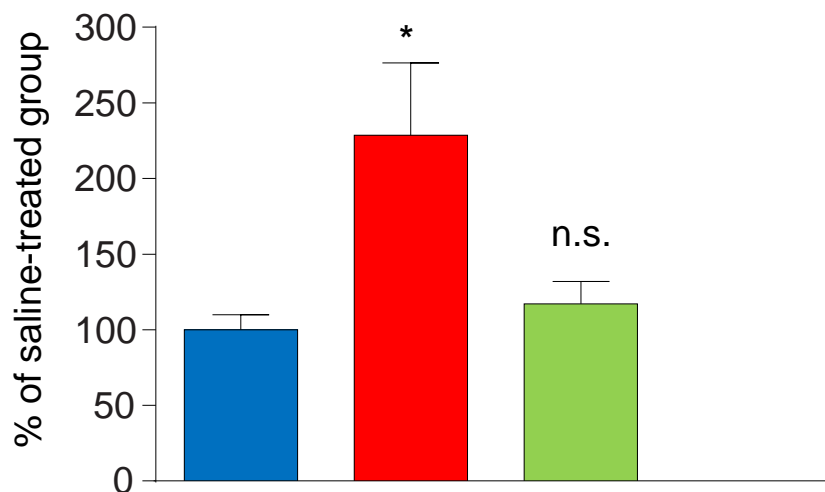


Phosphorylation des s.u. NR1

Ser890 } PKC
Ser896 }

Ser897 → PKA

Phosphorylation de la sous-unité NR1 par la PKA



NR1 P-897



Sal



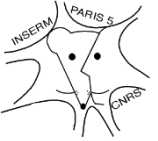
Morph



Morph/Meth

Pour résumer:

- ✓ Possible d'inverser la tolérance morphinique avec des agonistes opioïdes
- ✓ Exploration des mécanismes cellulaires sous-jacents : voie AMPc et système opposant (NMDA)
- ✓ Rotation des opioïdes en clinique



CNRS ERL3649, INSERM UMR1124
Université Paris Descartes, France

Pharmacologie et Thérapies des Addictions



Nicolas Marie

Jacques Pantel

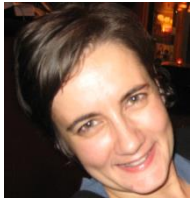
Corinne Canestrelli

Isabelle Nondier

Raymong Mongeau

Virginie Beray-Berthat

Claire Leconte



Anciens membres de l'équipe

Lucas Posa

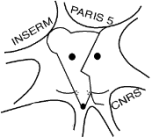
Stéphane Allouche

Thierry Le Marec

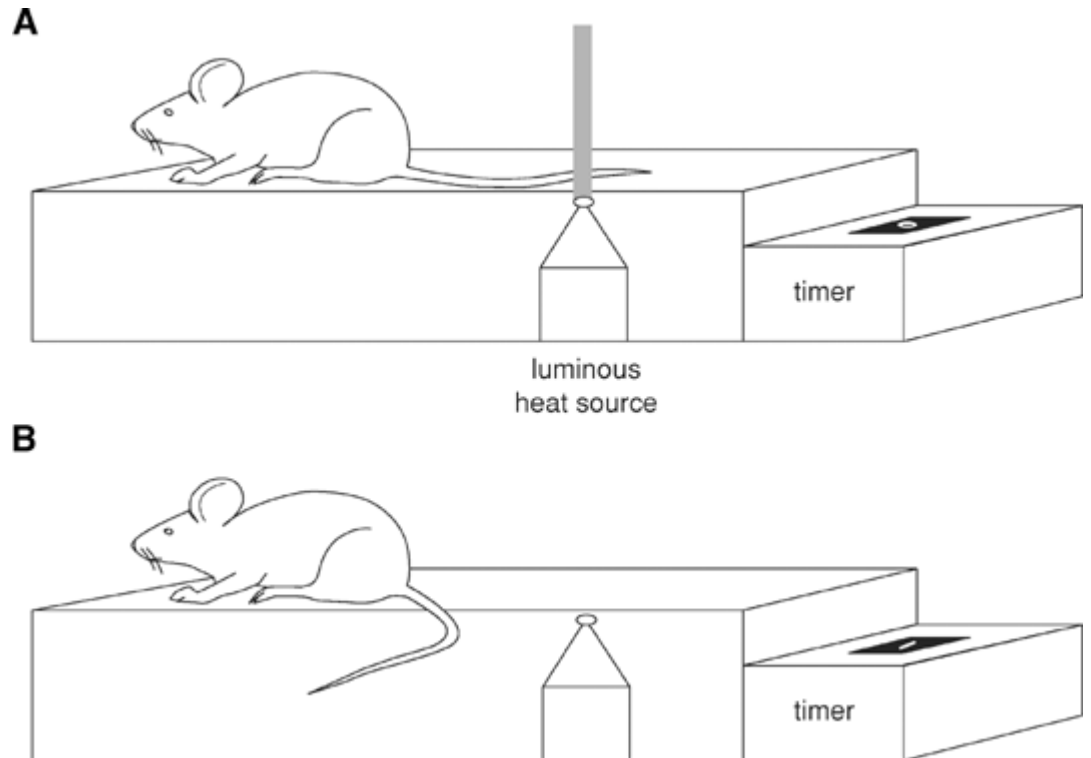
Stéphanie Puig

Hélène Geoffroy

Magalie Lenoir



Relation entre tolérance et internalisation des récepteurs

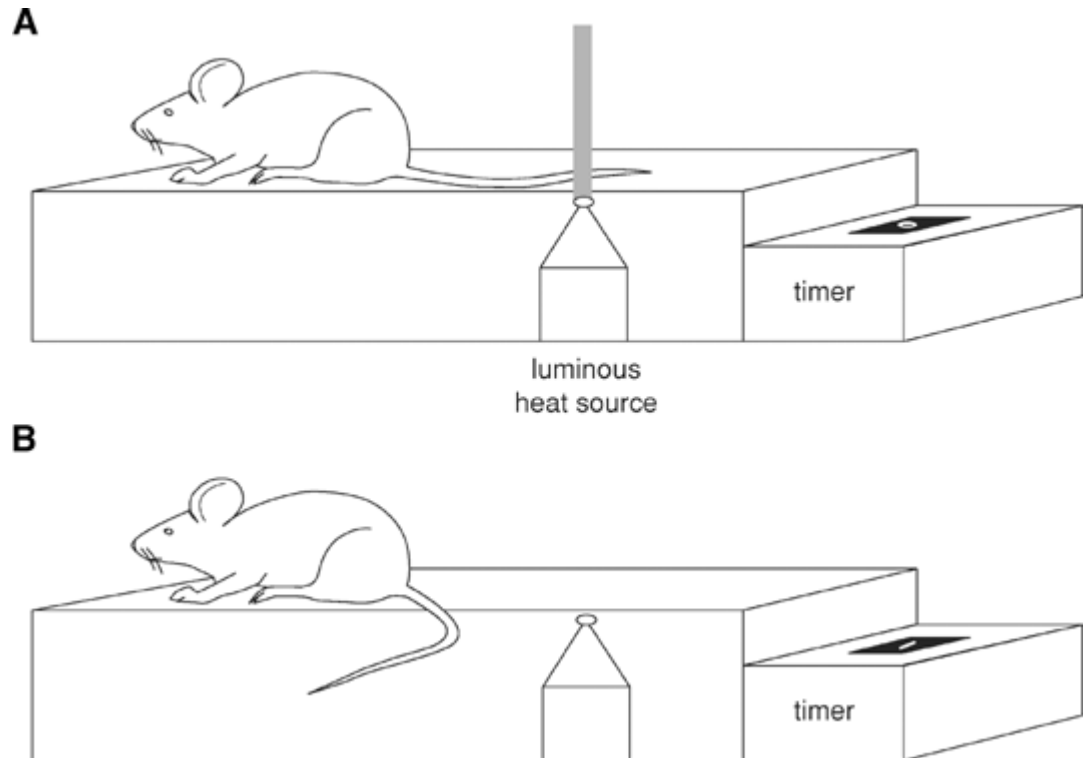


Review dans Whistler (2012) Drug Alcohol Dep

Relation entre tolérance et internalisation des récepteurs

Administrations répétées
2x/jour pendant 5 jours.

Mesure de la réponse
analgésique le jour 1 et le
jour 5.



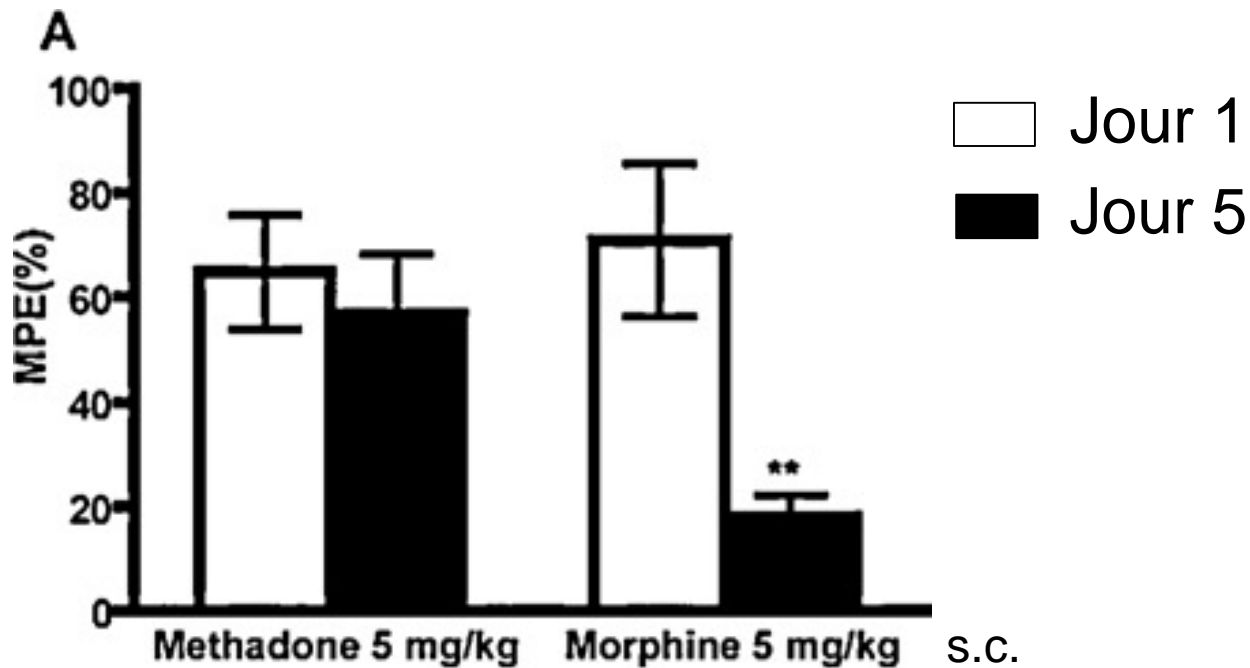
Review dans Whistler (2012) Drug Alcohol Dep

Relation entre tolérance et internalisation des récepteurs



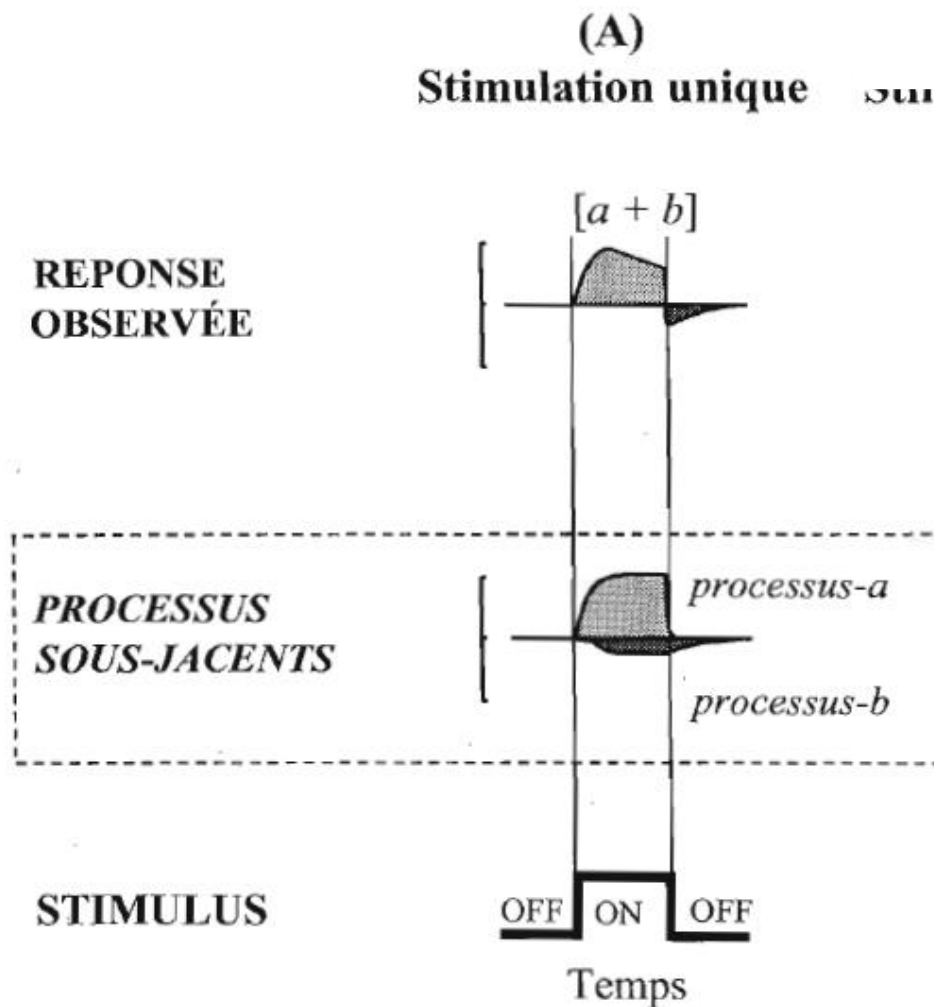
Review dans Whistler (2012) Drug Alcohol Dep

Relation entre tolérance et internalisation des récepteurs



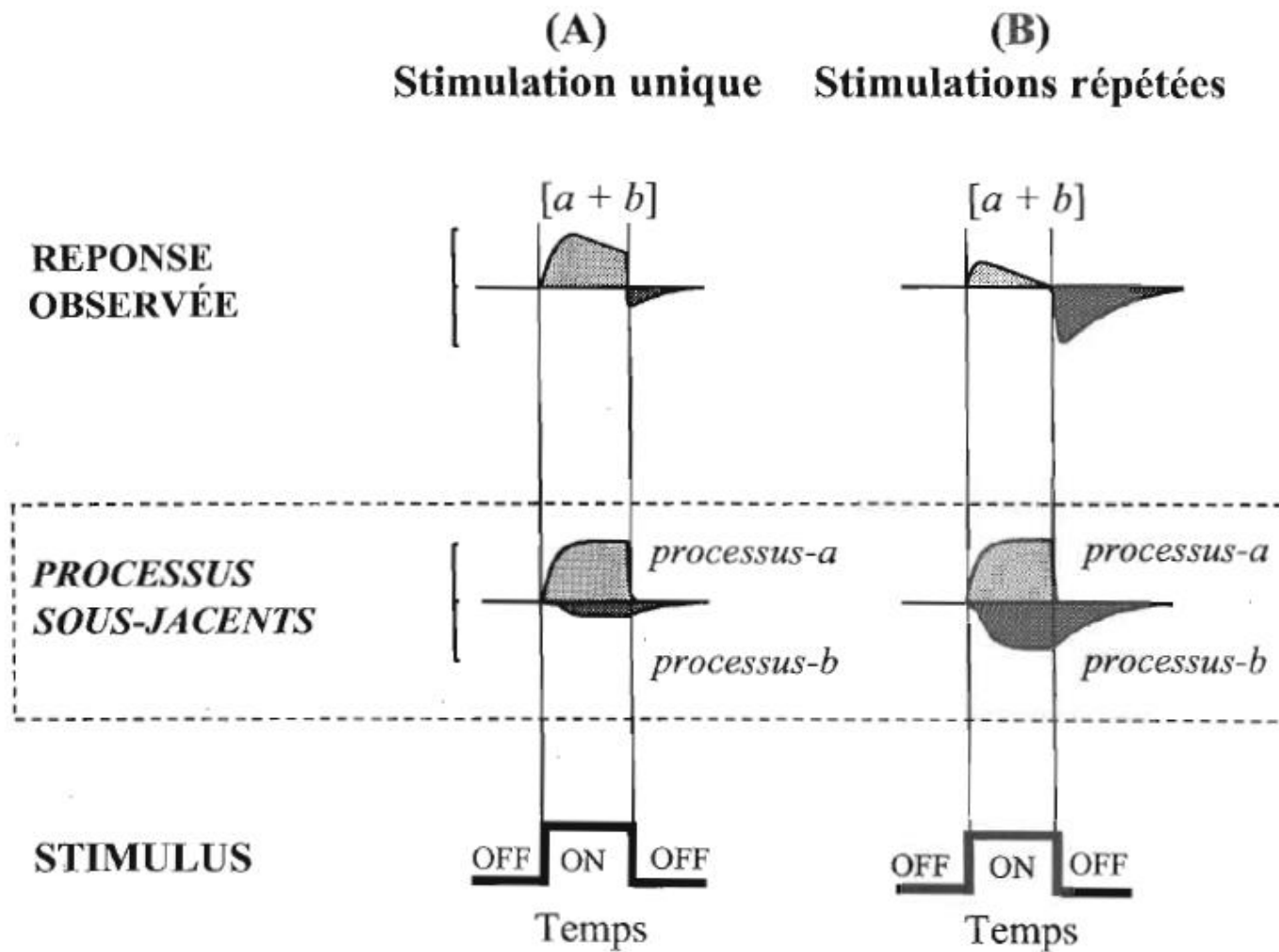
Review dans Whistler (2012) Drug Alcohol Dep

Hypothèse des processus opposants



D'après Solomon et Corbit, 1974

Hypothèse des processus opposants



D'après Solomon et Corbit, 1974