

Université de Nice Sophia-Antipolis

Aspects cellulaires et moléculaires de la douleur

Eric Lingueglia

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire
UMR6097 CNRS-UNSA

lingueglia@ipmc.cnrs.fr

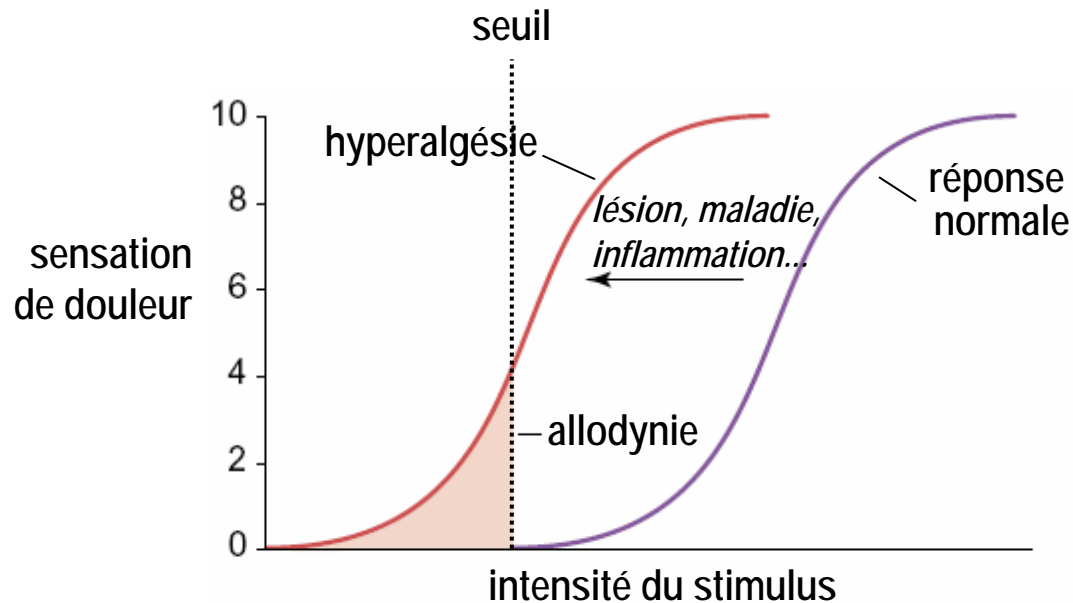
- Le système nocicepteur
- Les canaux ioniques
- Les acteurs de la nociception
- Physiopathologie de la douleur
- Pharmacologie de la douleur

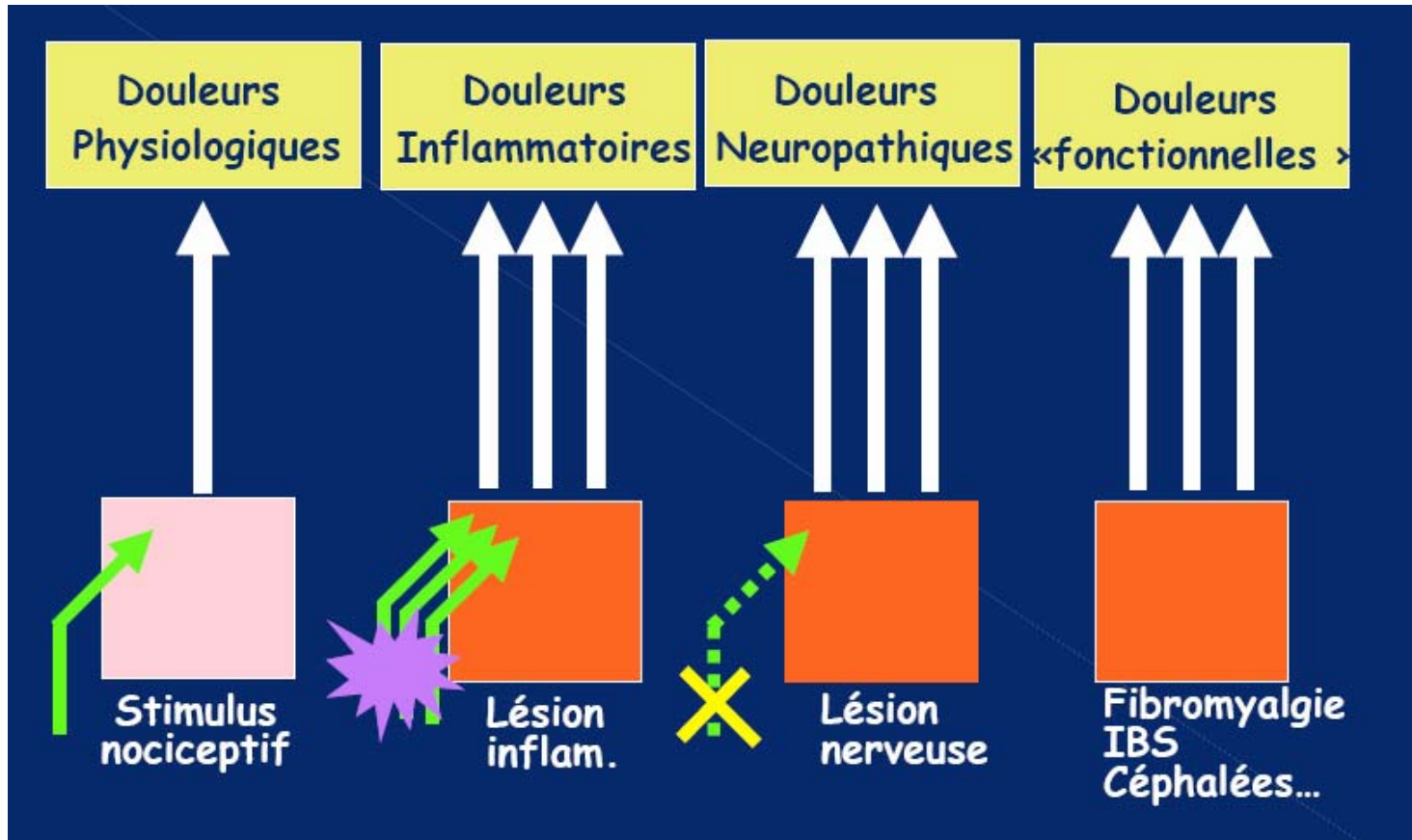
Les seuils de douleur

Intensité à laquelle un stimulus devient douloureux

Différents selon région du corps, moment, sexe, âge...

Valeurs moyennes	mécanique	4 kg/cm ²
	chaud	42°C
	froid	10°C





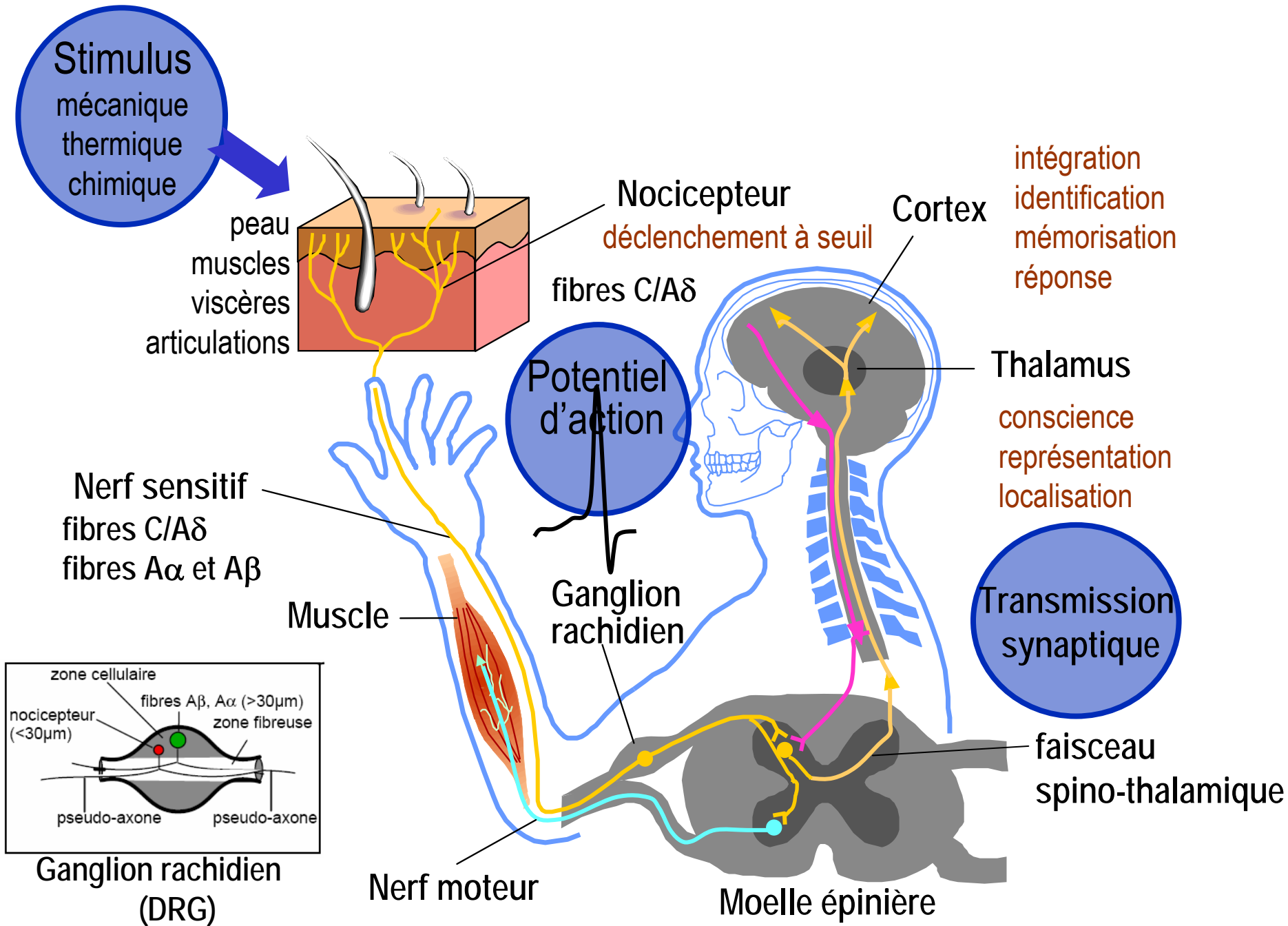
**Douleur aiguë =
douleur physiologique**
Signal d'alarme

Clinique: moins de 3 mois

**Douleur chronique =
douleur pathologique**

Clinique: plus de 3 mois

Le système nocicepteur



Quatre composantes de la sensation de douleur

Transduction activation de la terminaison périphérique
(thermique, mécanique, chimique)

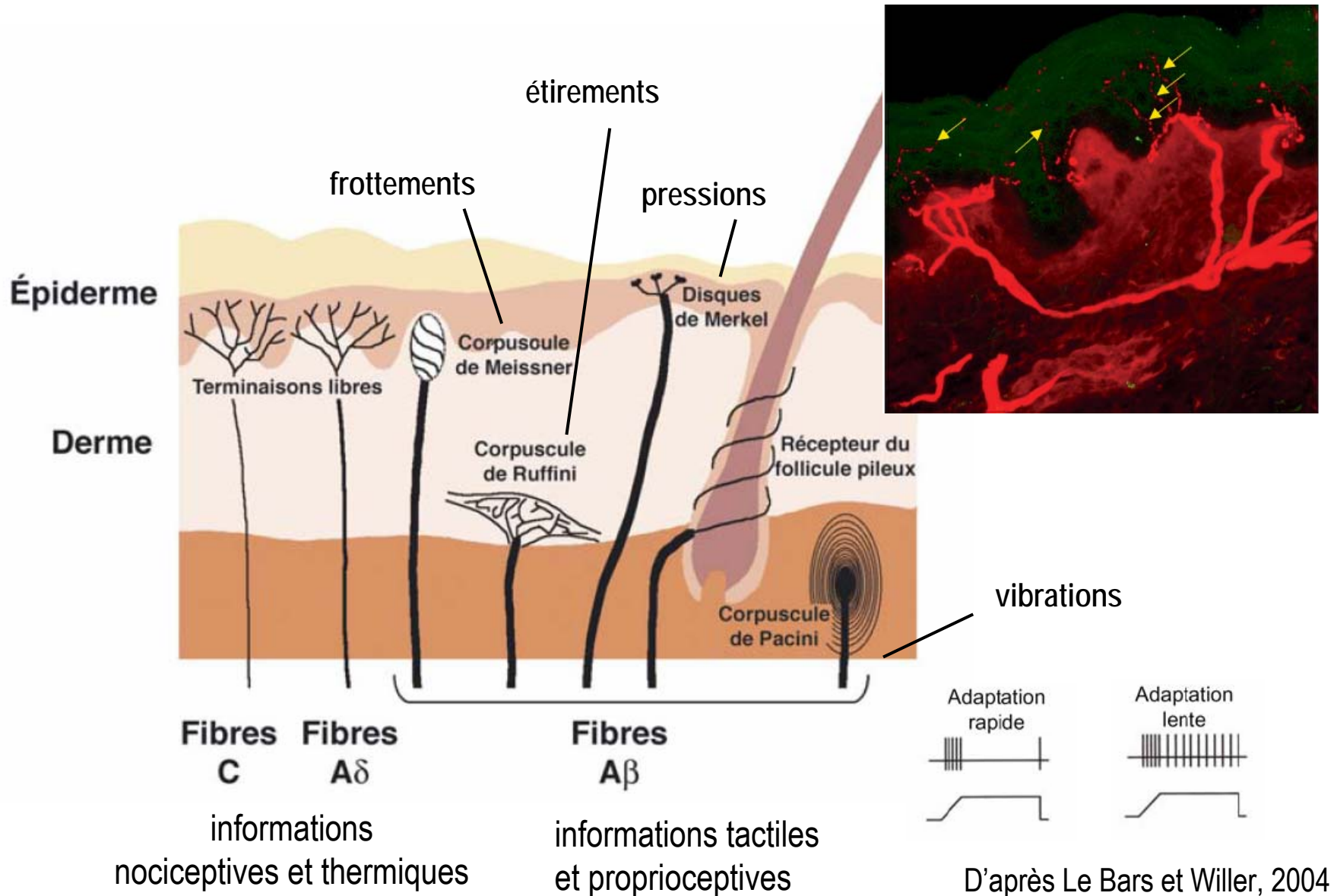
➡ décharge électrique dans le neurone sensoriel

Transmission transmission du signal dans la moelle épinière

Modulation intégration et relais de l'information par un système (réseau)
complexe dans la moelle épinière et le cerveau
(voies ascendantes et descendantes)

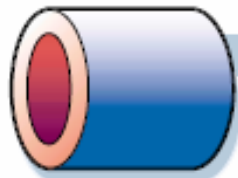
Perception composante finale, subjective

Principaux récepteurs cutanés



Les différents types de fibres afférentes

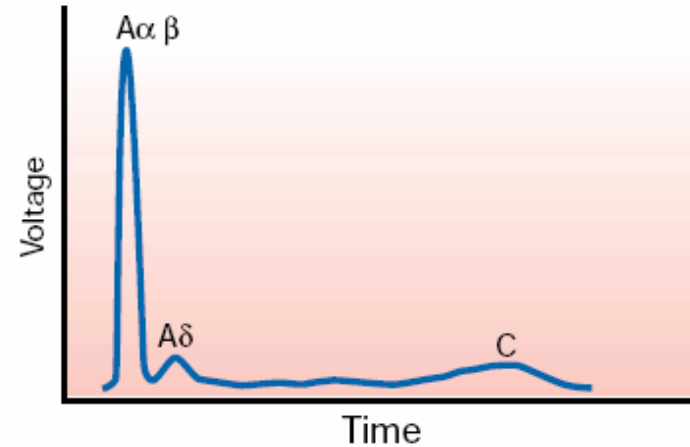
Primary afferent axons



A α and A β fibres

Myelinated
Large diameter
Proprioception, light touch

rapide



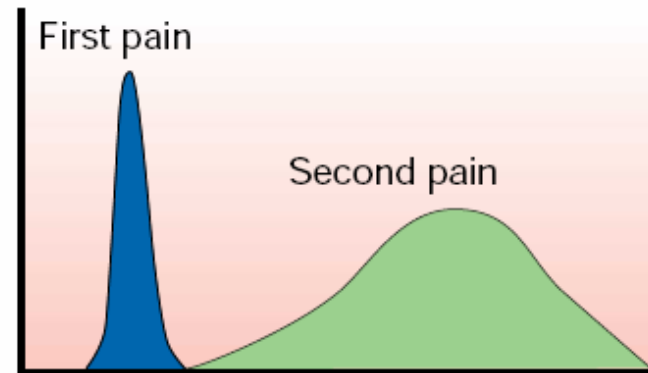
A δ Fibre

Lightly myelinated
Medium diameter
Nociception
(mechanical, thermal, chemical)

rapide

Cutané
Articulaire
Musculaire

Douleur aiguë localisée légère immédiate (piqûre)



C fibre

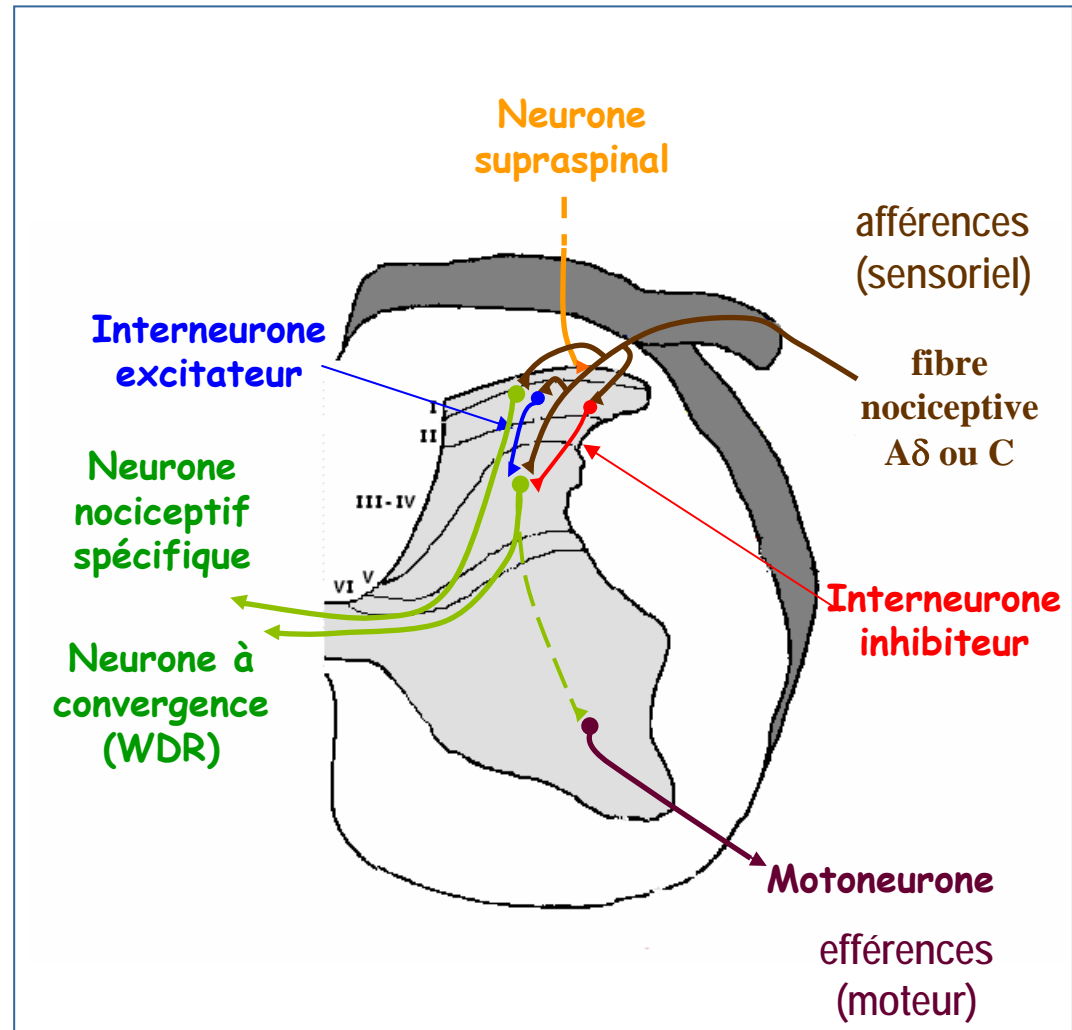
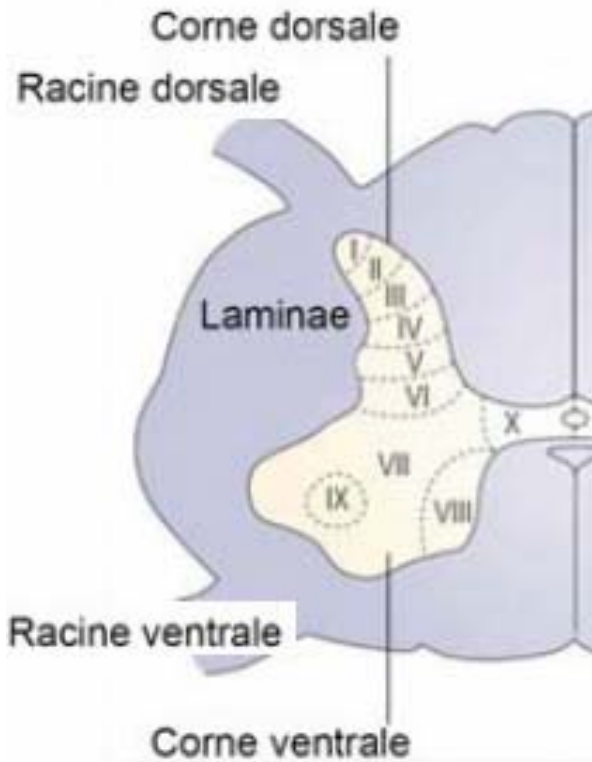
Unmyelinated
Small diameter
Innocuous temperature, itch
Nociception
(mechanical, thermal, chemical)

lente
($<2\text{m/s}$)

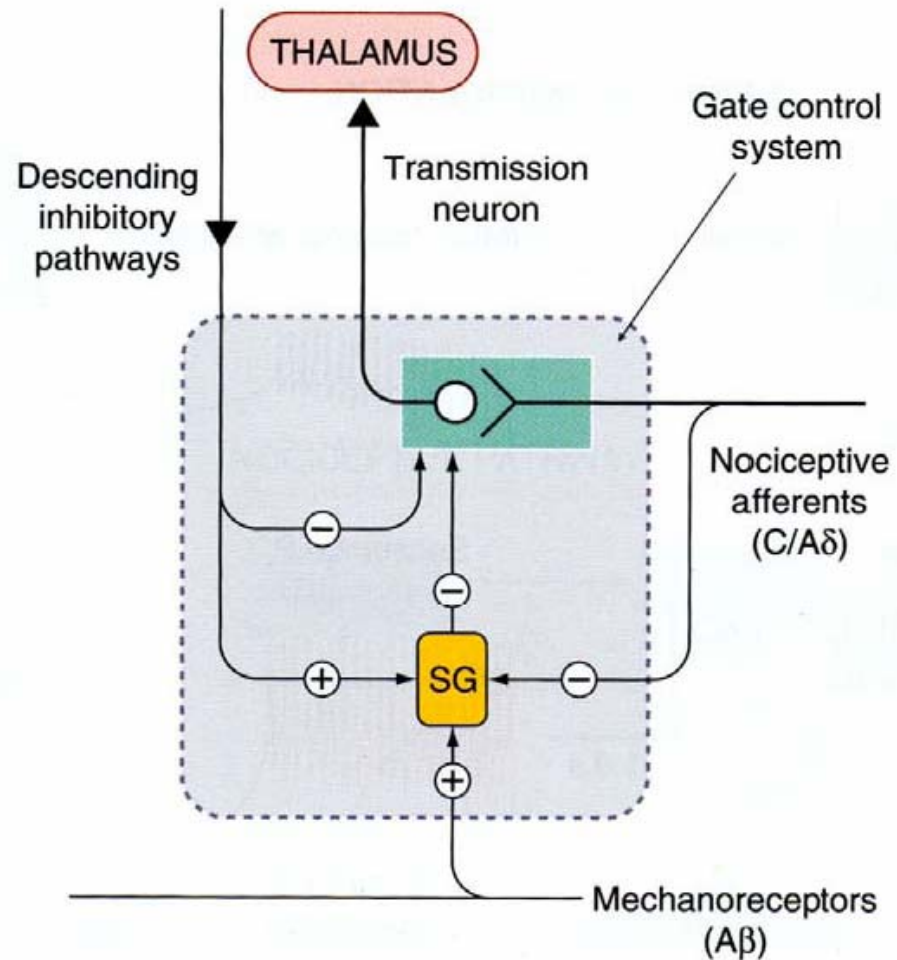
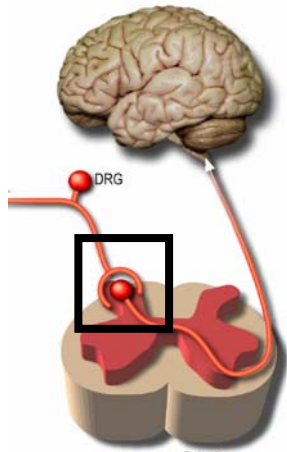
Cutané (60-90%)
Articulaire
Musculaire
Visceral ($>90\%$)

Douleur tardive diffuse inconfortable (brûlure)

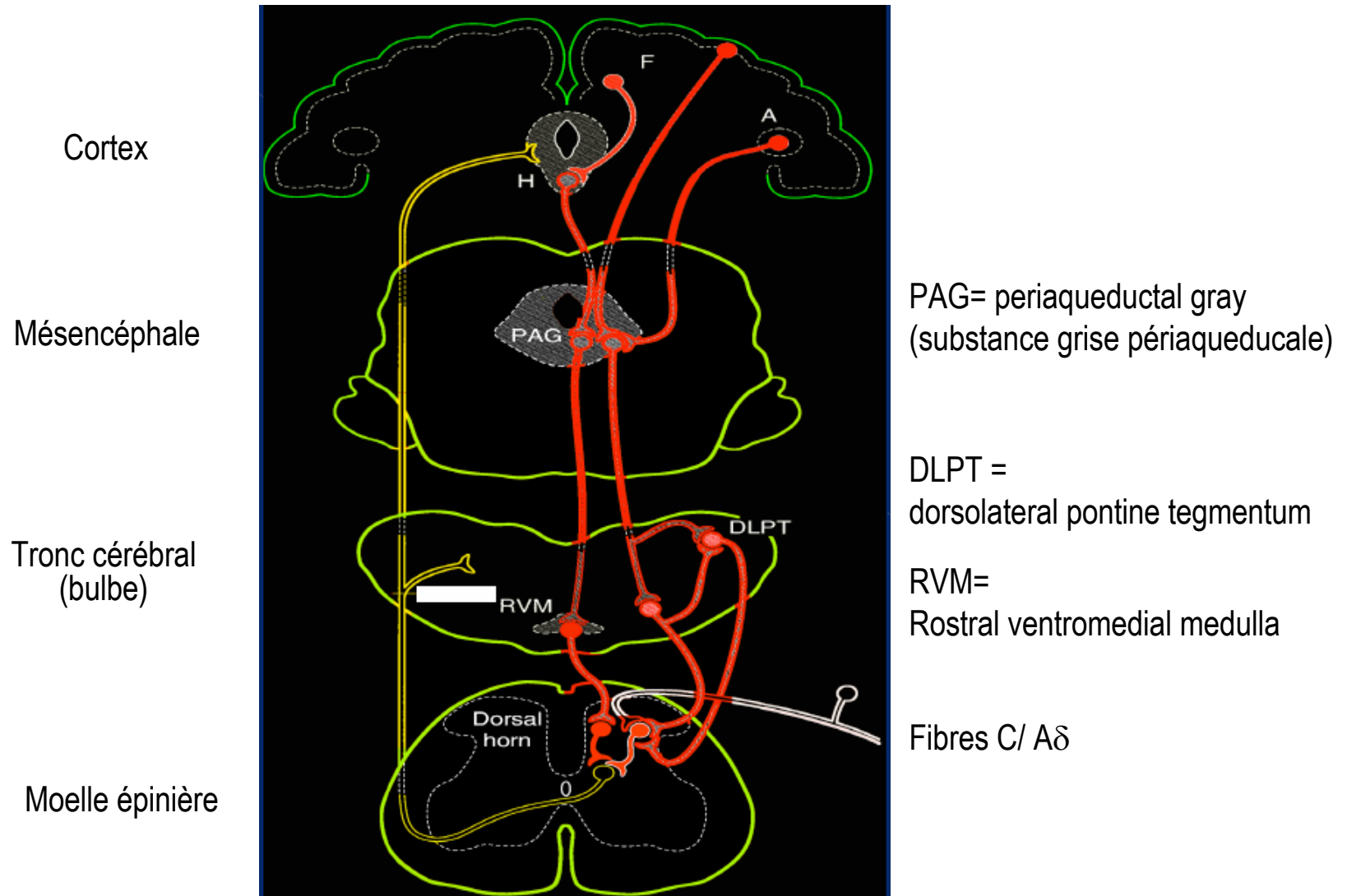
Projections centrales des fibres cutanées: Le réseau spinal



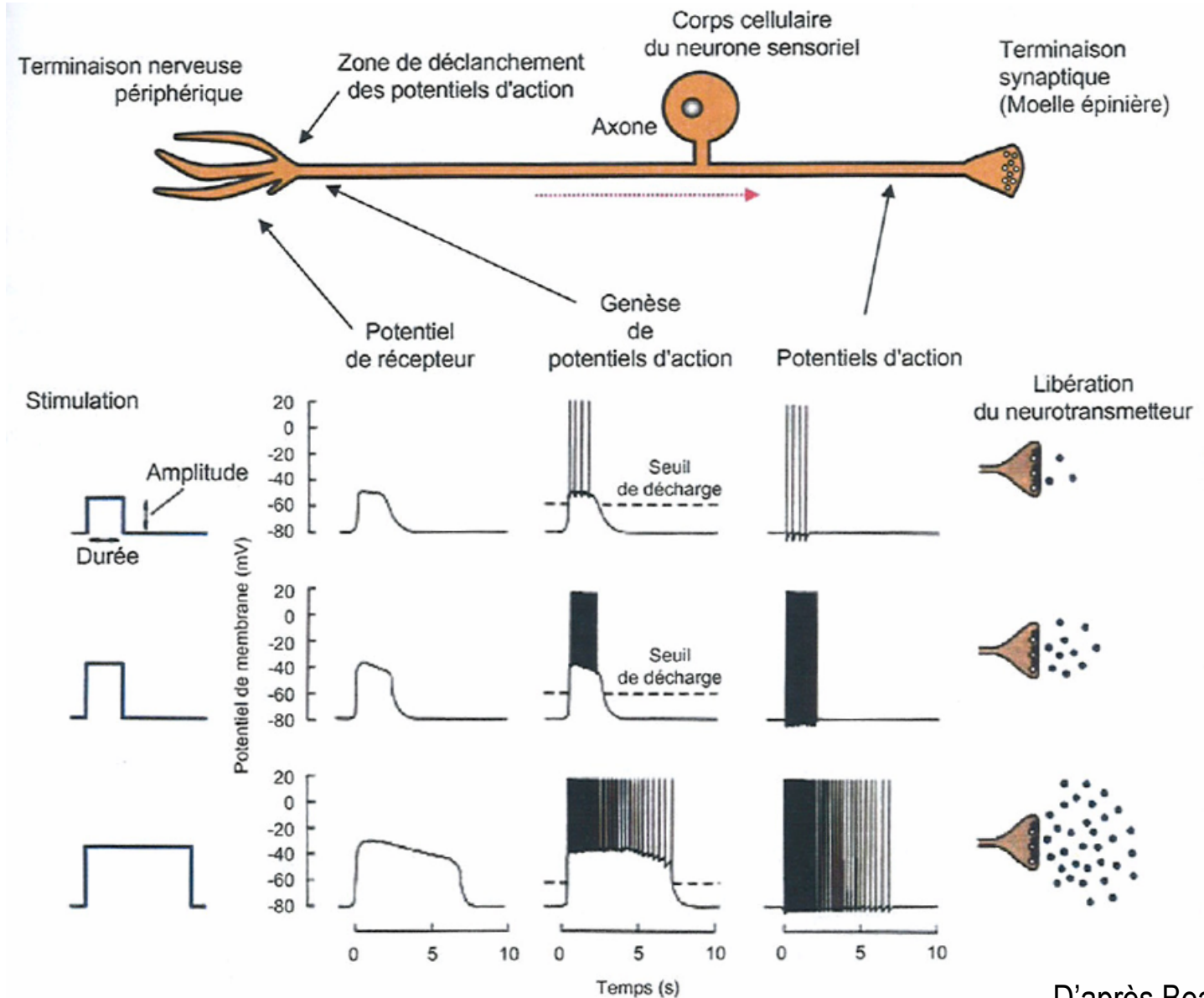
Transmission et "gate control" dans la corne dorsale de la moelle épinière



Les voies ascendantes et descendantes de la douleur

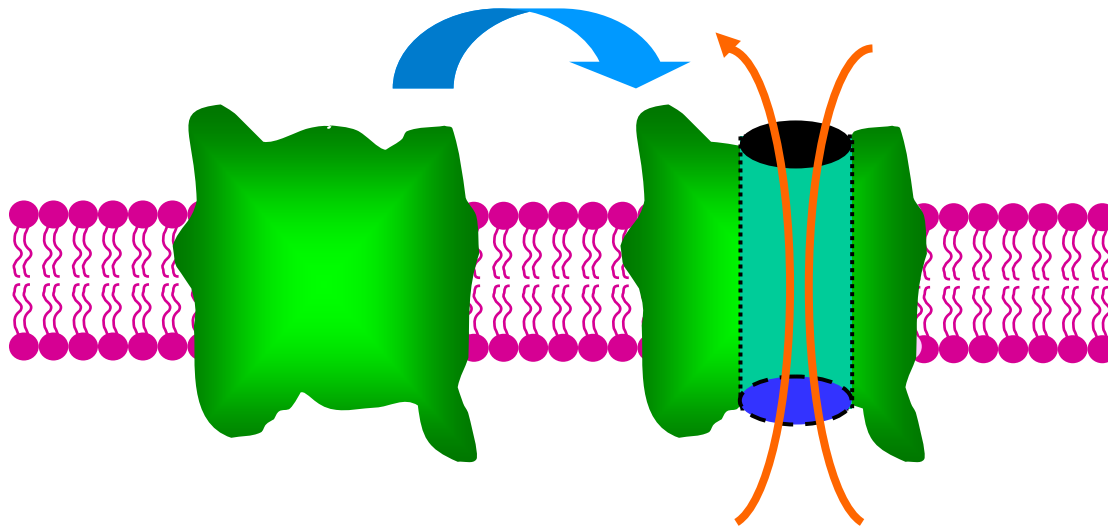


Transformation d'un stimulus sensoriel en activité électrique par un nocicepteur



Les canaux ioniques

Les canaux ioniques (récepteur ionotropique)



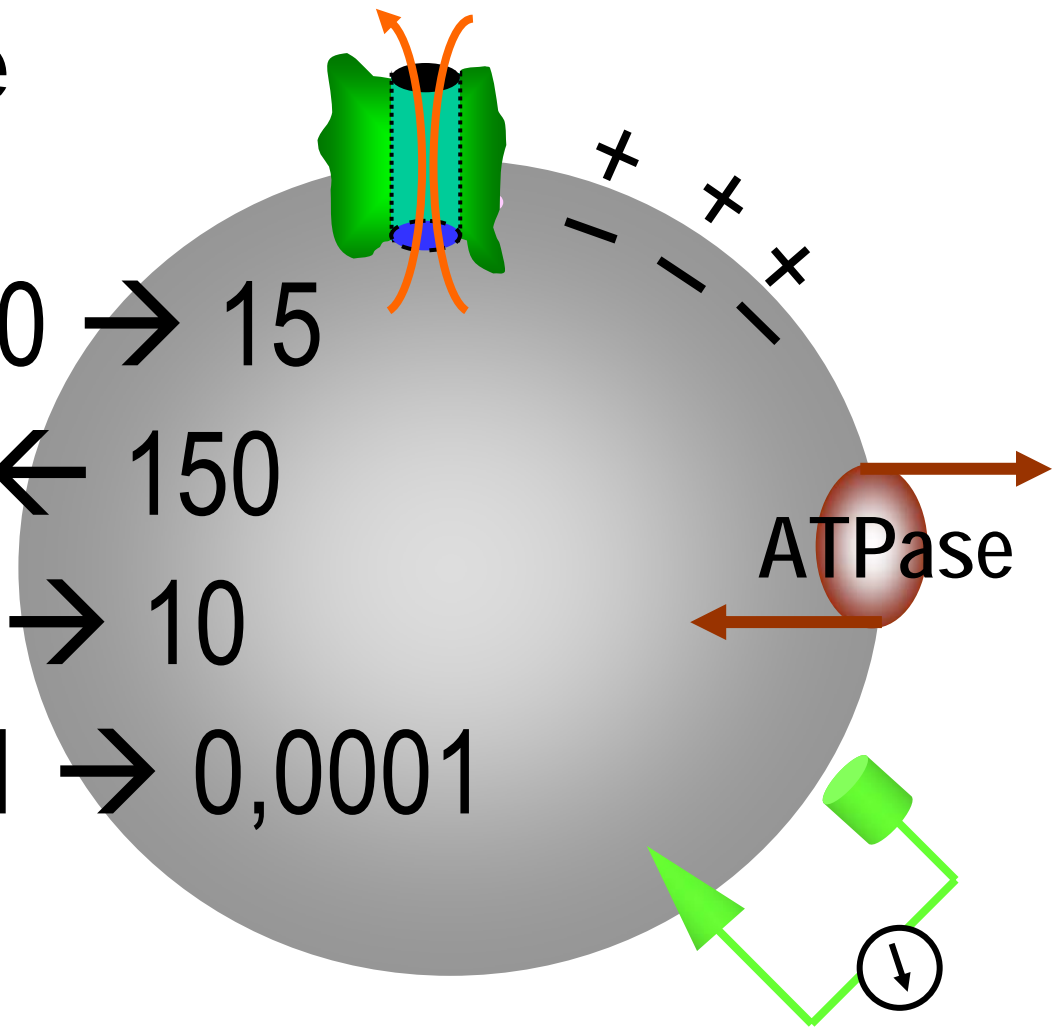
Caractérisés par
activation
(voltage, ligand, température,
stim. mécanique)
sélectivité
conductance
probabilité d'ouverture
cinétiques

ions : charges
charges circulantes : courant

Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-

Composition ionique et Em

Na ⁺	150	→	15
K ⁺	5	←	150
Cl ⁻	110	→	10
Ca ²⁺	1	→	0,0001



ouverture canal K⁺ ou Cl⁻
→ hyperpolarisation

ouverture canal Na⁺, Ca²⁺ → ddp membranaire (Em) à -70mV
→ dépolarisation

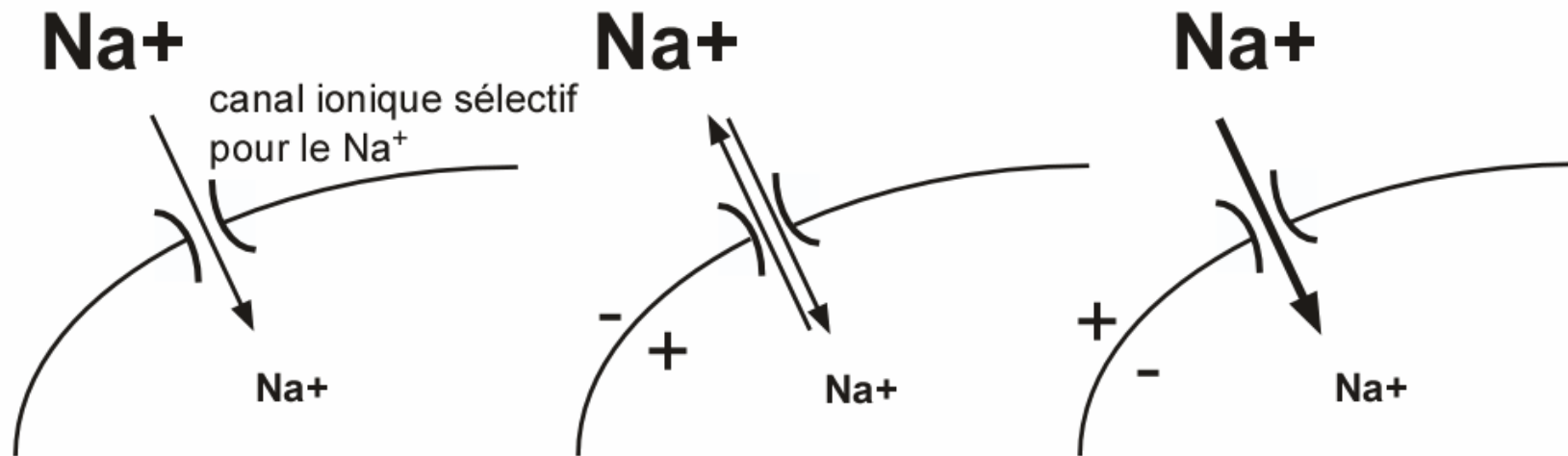
→ seuil excitation → PA → influx

Les gradients ioniques et électriques transmembranaires déterminent la direction des courants (exemple du Na⁺)

[Na⁺] extracellulaire 140 mM

140 mM

140 mM



[Na⁺] intracellulaire 12 mM

12 mM

12 mM

potentiel de membrane

0 mV

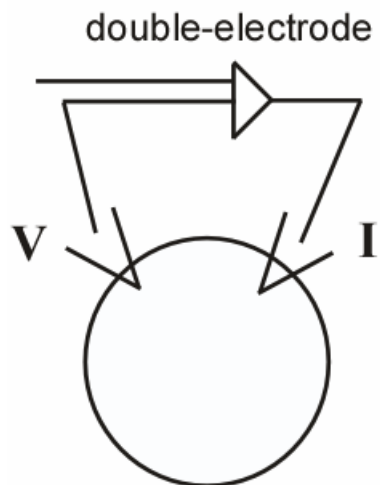
+ 50 mV

- 70 mV

potentiel d'équilibre: $E_{Na} = \frac{RT}{zF} \cdot \ln \left(\frac{[Na^+]_{ext}}{[Na^+]_{int}} \right)$

Comment enregistrer l'activité d'un canal ionique

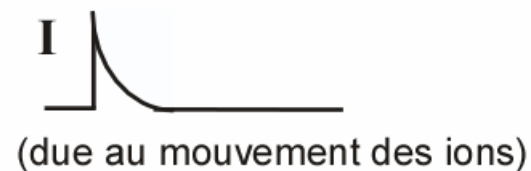
courant cellulaire



patch-clamp,
configuration cellule entiere



voltage imposé (voltage-clamp)



courants unitaires ("single-channel")

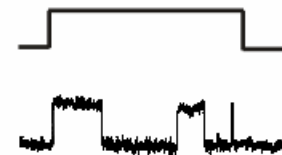


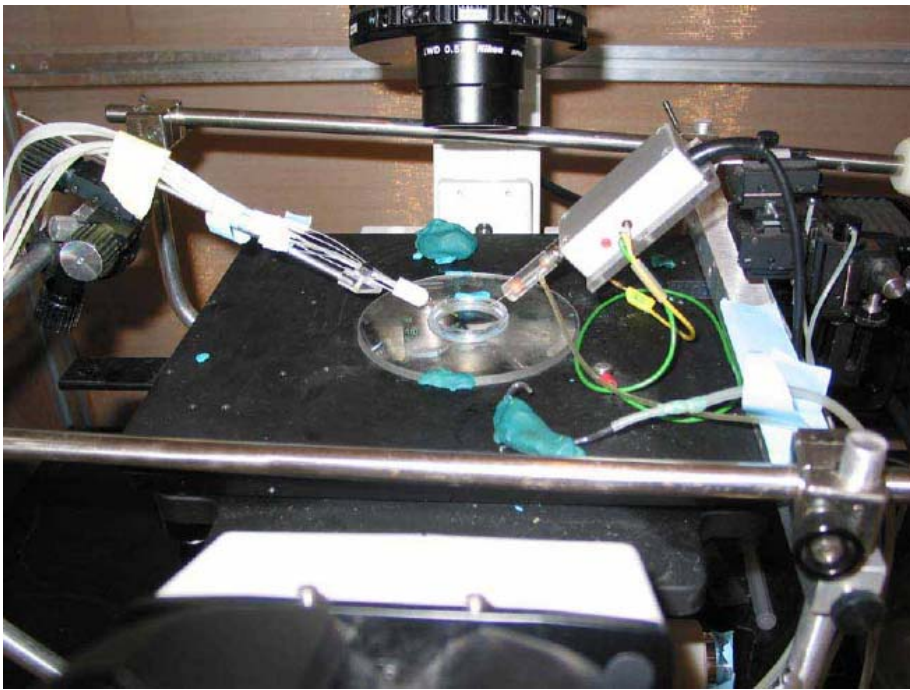
patch en configuration
"outside-out" ou "inside-out"

patch-clamp

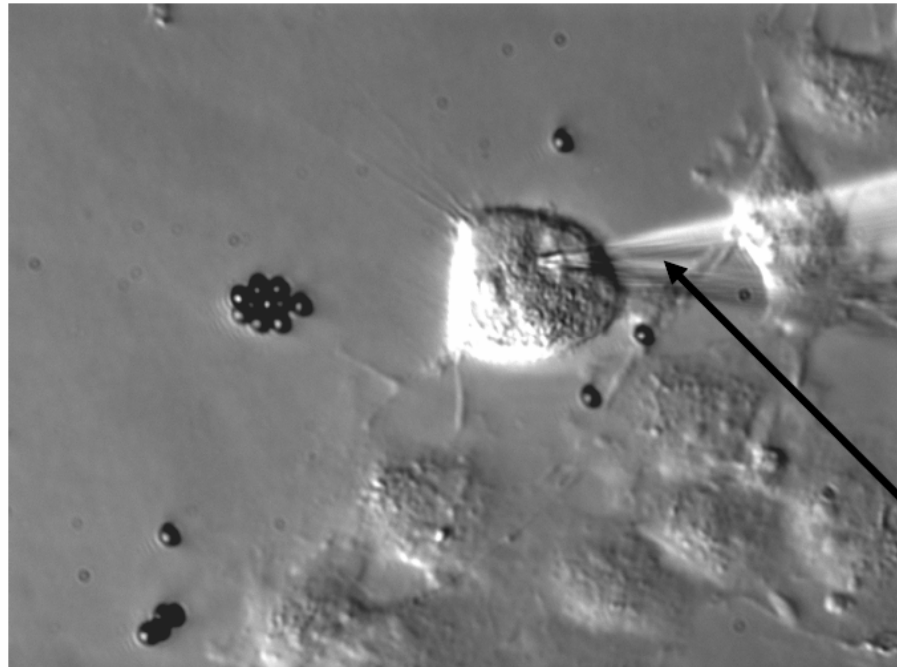


patch en configuration cellule attachée





Un poste de patch-clamp



pipette

Comment tester la douleur chez l'animal ?

Modèles de douleur chez les rongeurs

Douleur aiguë/nociception

Chaleur Retrait de la queue
 Plaque chaude

Mécanique Pression

Chimique Formaline phase I

Viscérale douleurs abdominales

Douleur chronique

Inflammatoire

Formaline phase II

Carrageenine

Adjuvant complet de Freund

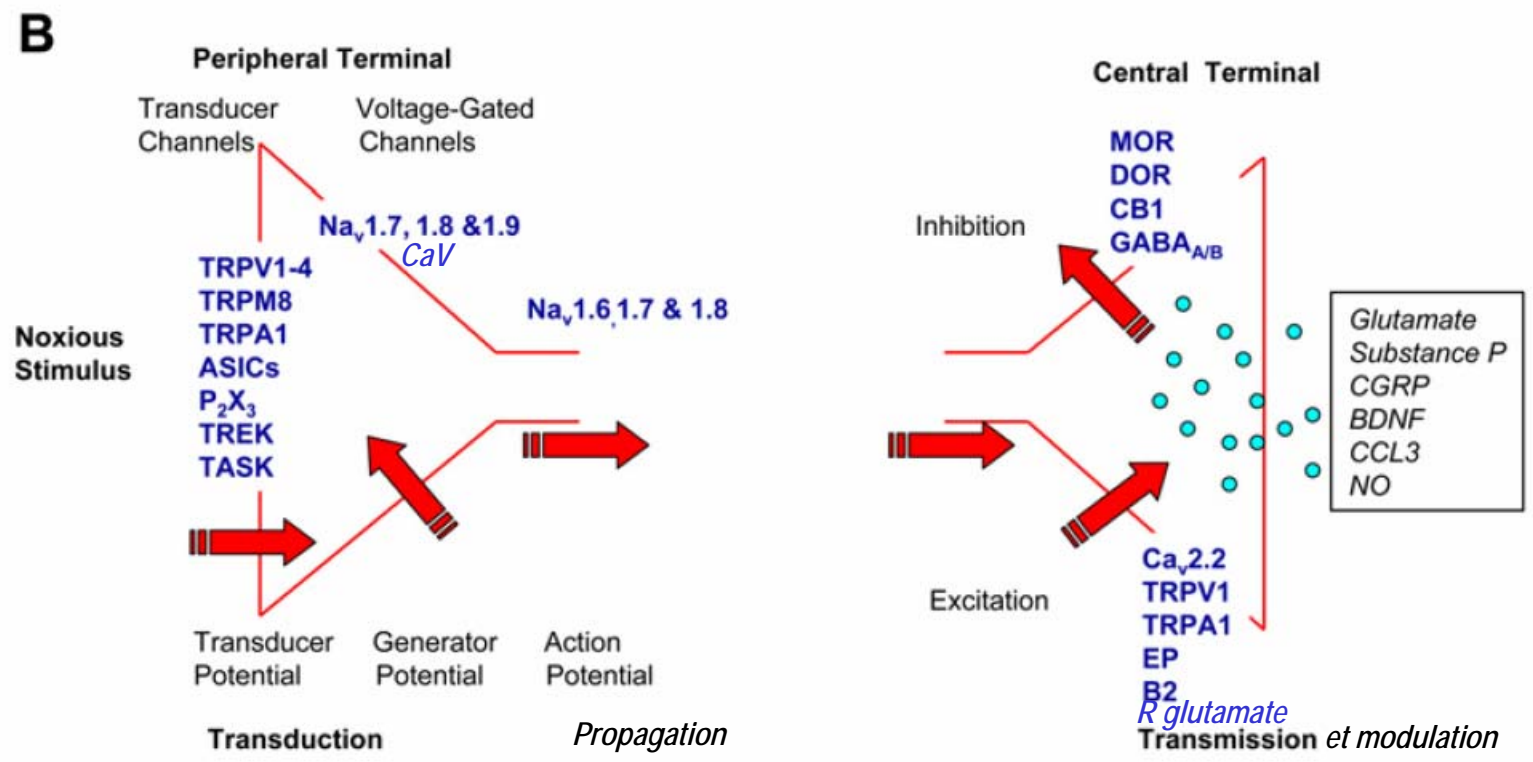
Neuropathique

Ligature ou coupure partielle
du nerf sciatique



Chaleur radiante, eau chaude : seuil ou latence de réponse

Les acteurs de la nociception

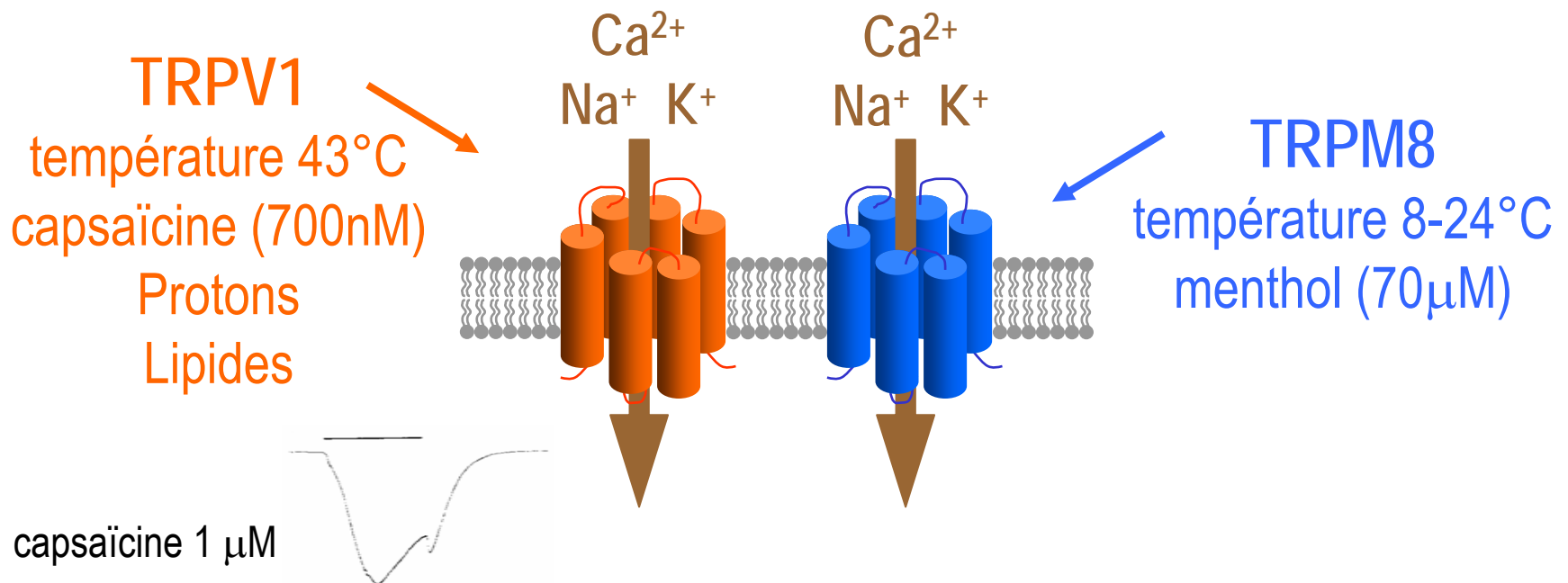


D'après Woolf, 2007

La nociception thermique

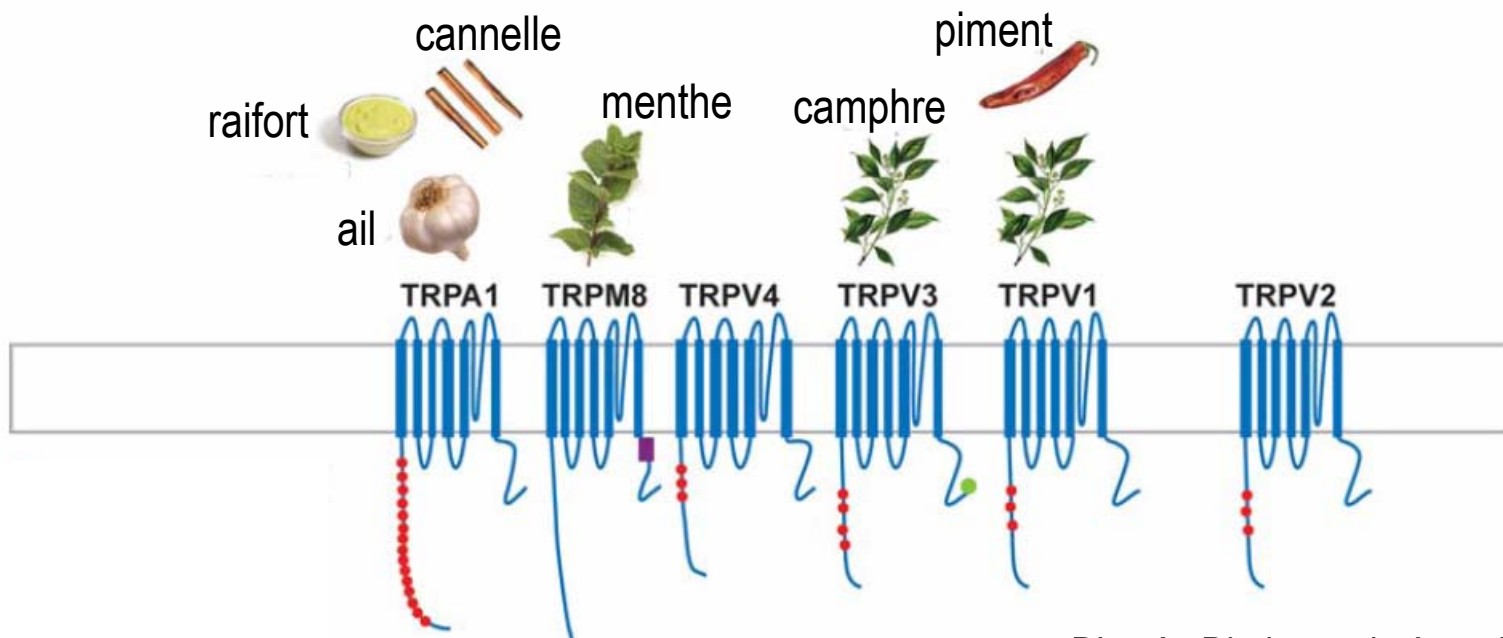
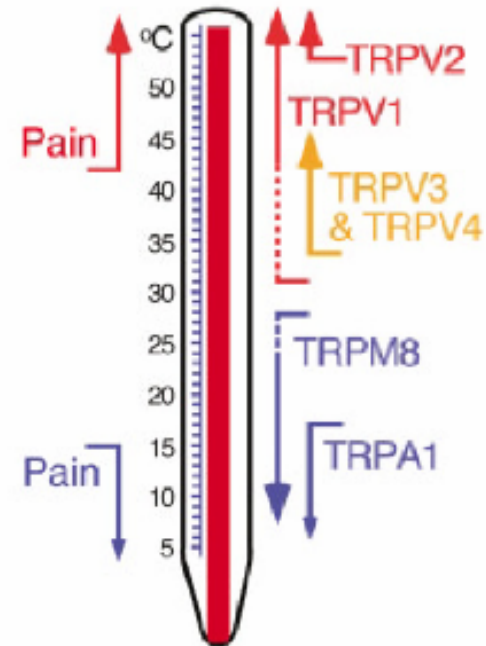
Seuil chaud $> 42^{\circ}\text{C}$, diminution après insulte (hyperalgésie thermique)
froid $< 10^{\circ}\text{C}$

Variations de température sur nocicepteur \longrightarrow courants cationiques entrants
Les canaux TRP (transient receptor potential)



Les canaux TRP et la température

TRPA1, TRPM8, TRPV4, TRPV3 et TRPV2 sont sensibles à la température.



Le récepteur aux vanilloïdes TRPV1 : une cible thérapeutique ?

L'activation soutenue de TRPV1 par des agonistes chimiques induit une **désensibilisation** des fibres nerveuses

Agonistes : capsaïcine, résinifératoxine, pipérine, zingérone, guaiacol
olvanil (non piquant)

Utilisations : douleur musculaire (*Algipan*)
prurit
pollakiurie, incontinence (résinifératoxine)

Effets adverses : brûlure, neurotoxique, hépatocarcinogène

La nociception chimique

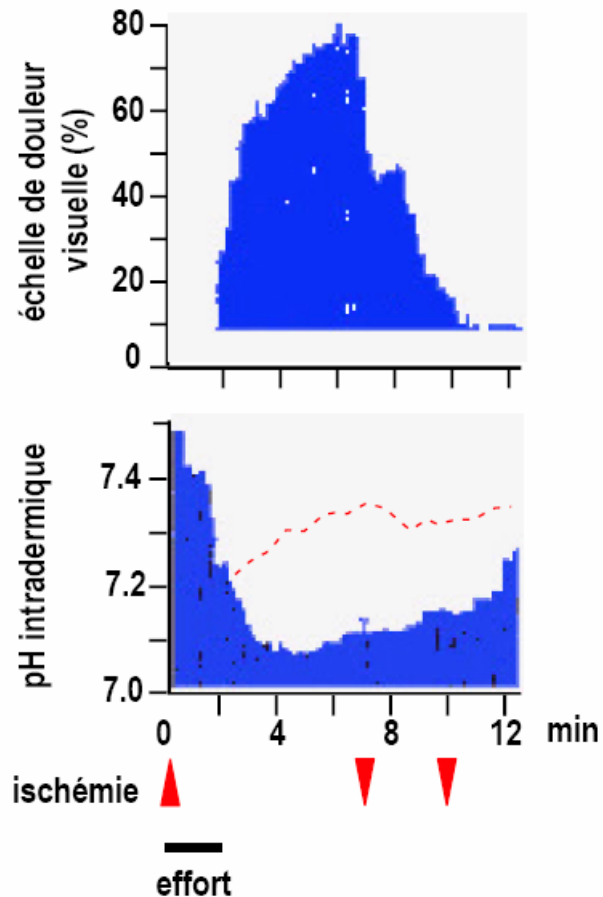
Stimulus externe : rare, piqûre (venin)

Stimulus endogène : composés libérés par cellules lésées, immunitaires au cours de l'inflammation ...

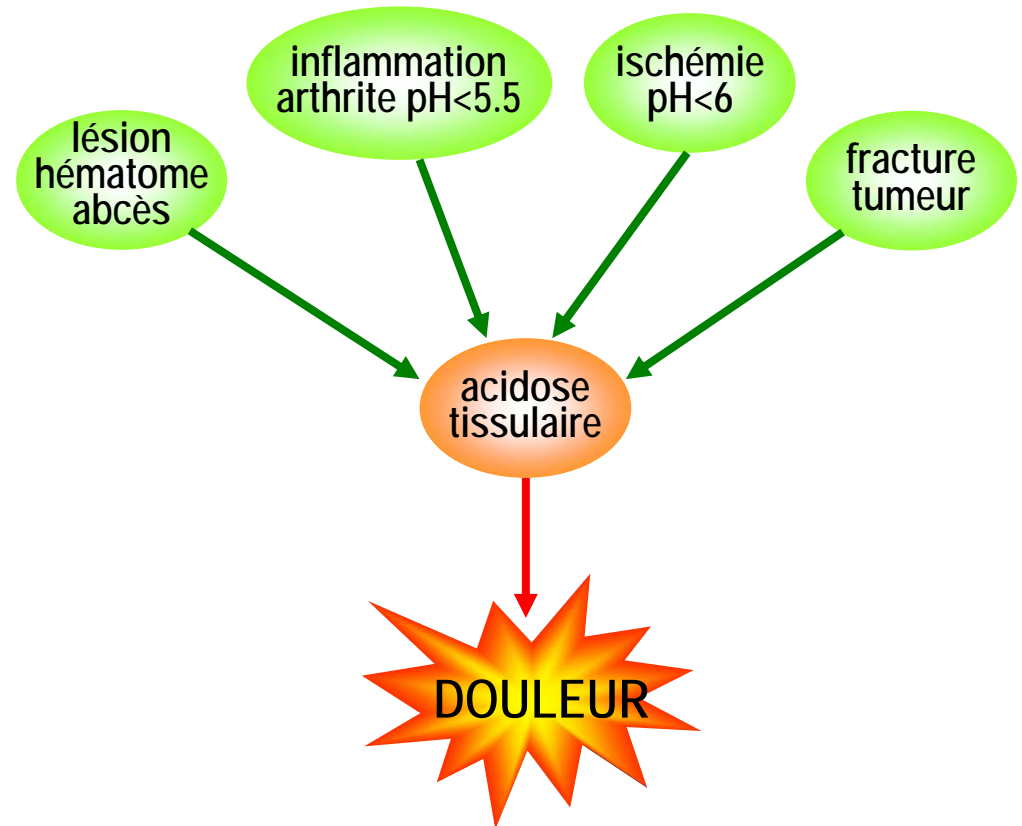
- petites molécules (*protons, ATP, sérotonine, NO ...*)
- facteurs de croissance (*NGF, BDNF ...*)
- cytokines (*IL-1, IL-6 ...*)
- neuropeptides (*substance P, CGRP ...*)
- médiateurs pro-inflammatoires
(*histamine, bradykinine, PGE₂, PGI₂ ...*)

Acidose tissulaire et douleur

Corrélation douleur/acidose

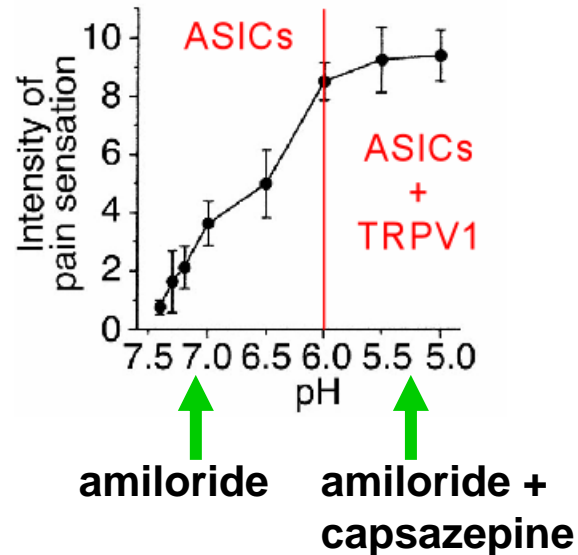


Conditions d'acidose



Les canaux ASIC et TRPV1 participent à la douleur acide chez l'homme

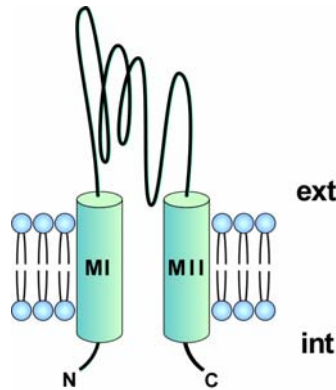
Douleur évoquée chez l'homme
(injection hypodermique d'acide et
quantification de la douleur de 1 à 10)



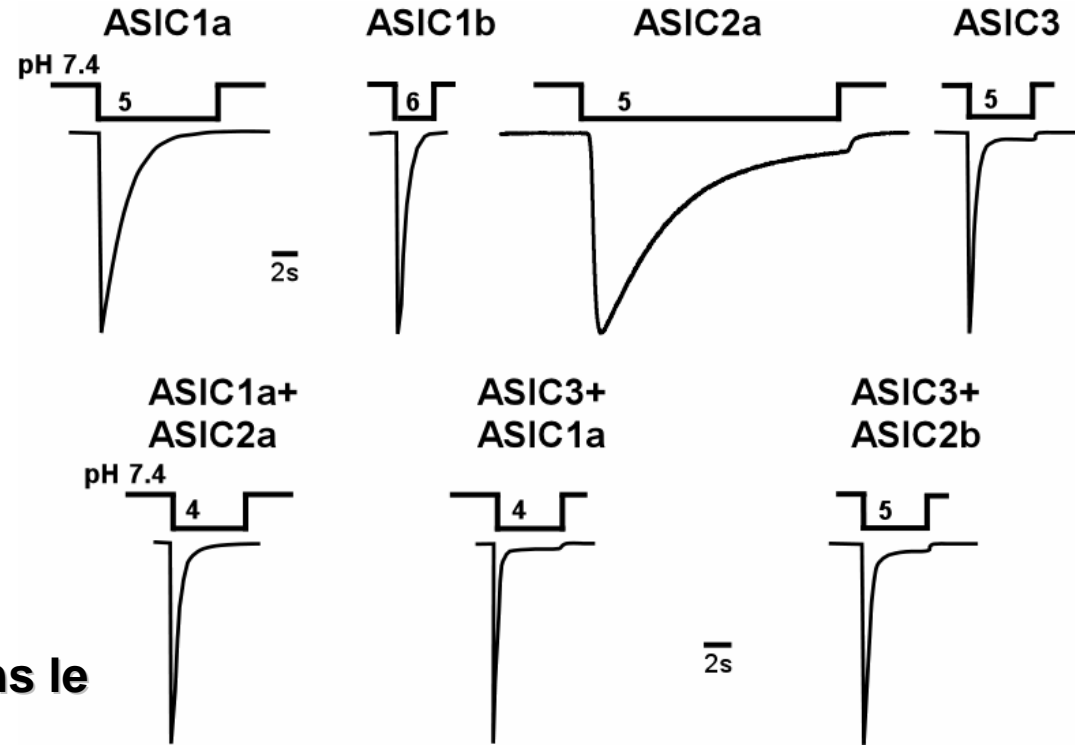
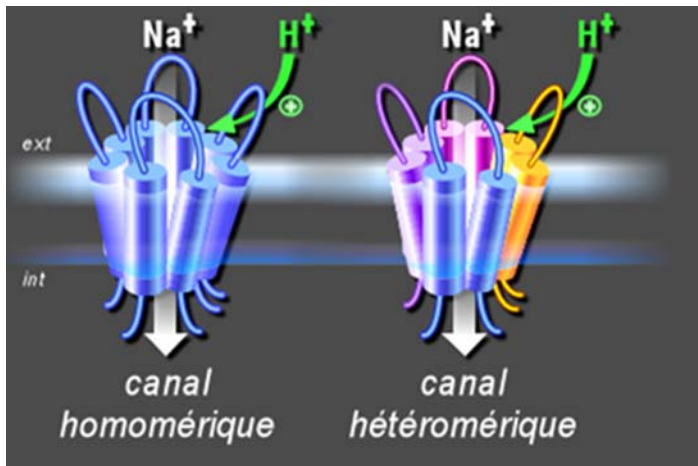
Canaux ASIC

- ✓ **Senseurs de l'acidité dans le muscle, l'ischémie cardiaque et l'inflammation**
- ✓ **Impliqués dans la mécanosensibilité cutanée et viscérale**

Les canaux ASIC ("Acid-Sensing Ion Channels") : des senseurs de l'acidose dans le système nerveux



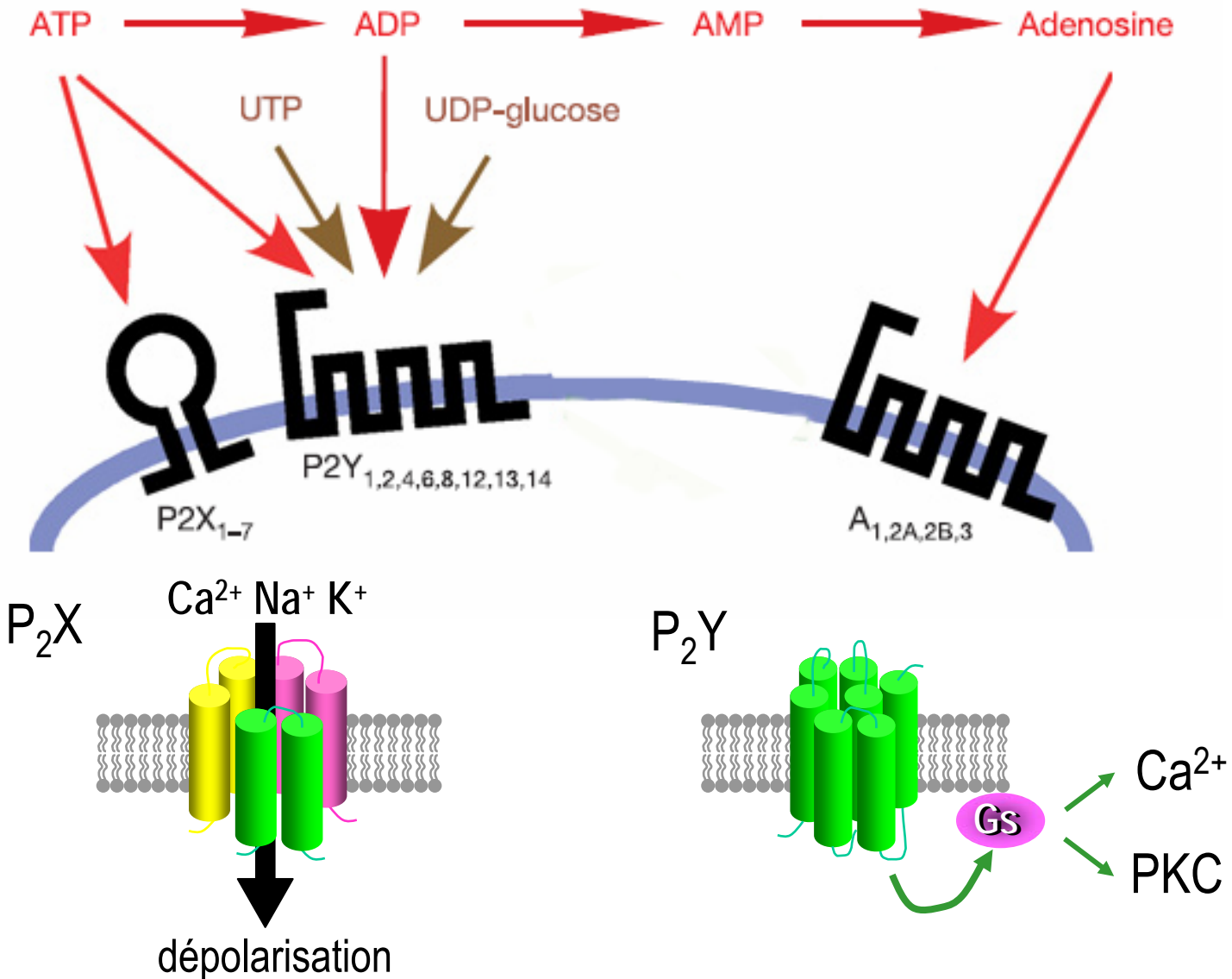
ouverture dès $\text{pH} \leq 7.2$
induction dépolarisation neuronale



⇒ Exprimés essentiellement dans le système nerveux

⇒ Courants identifiés dans les neurones sensoriels & centraux

Les récepteurs purinergiques (ATP)

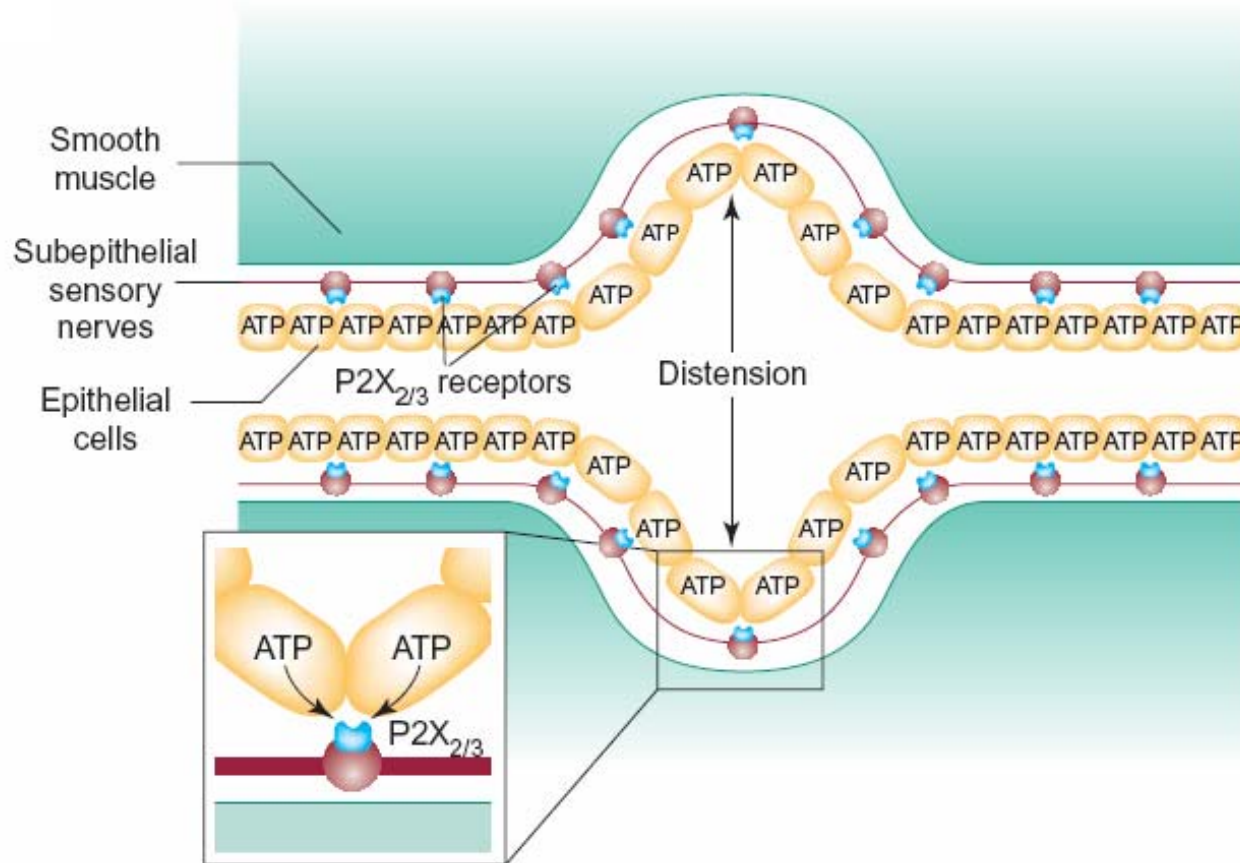


P₂X₃ est exprimé spécifiquement par les nocicepteurs non-peptidergiques

P2X₃ participe à la nociception mécanique

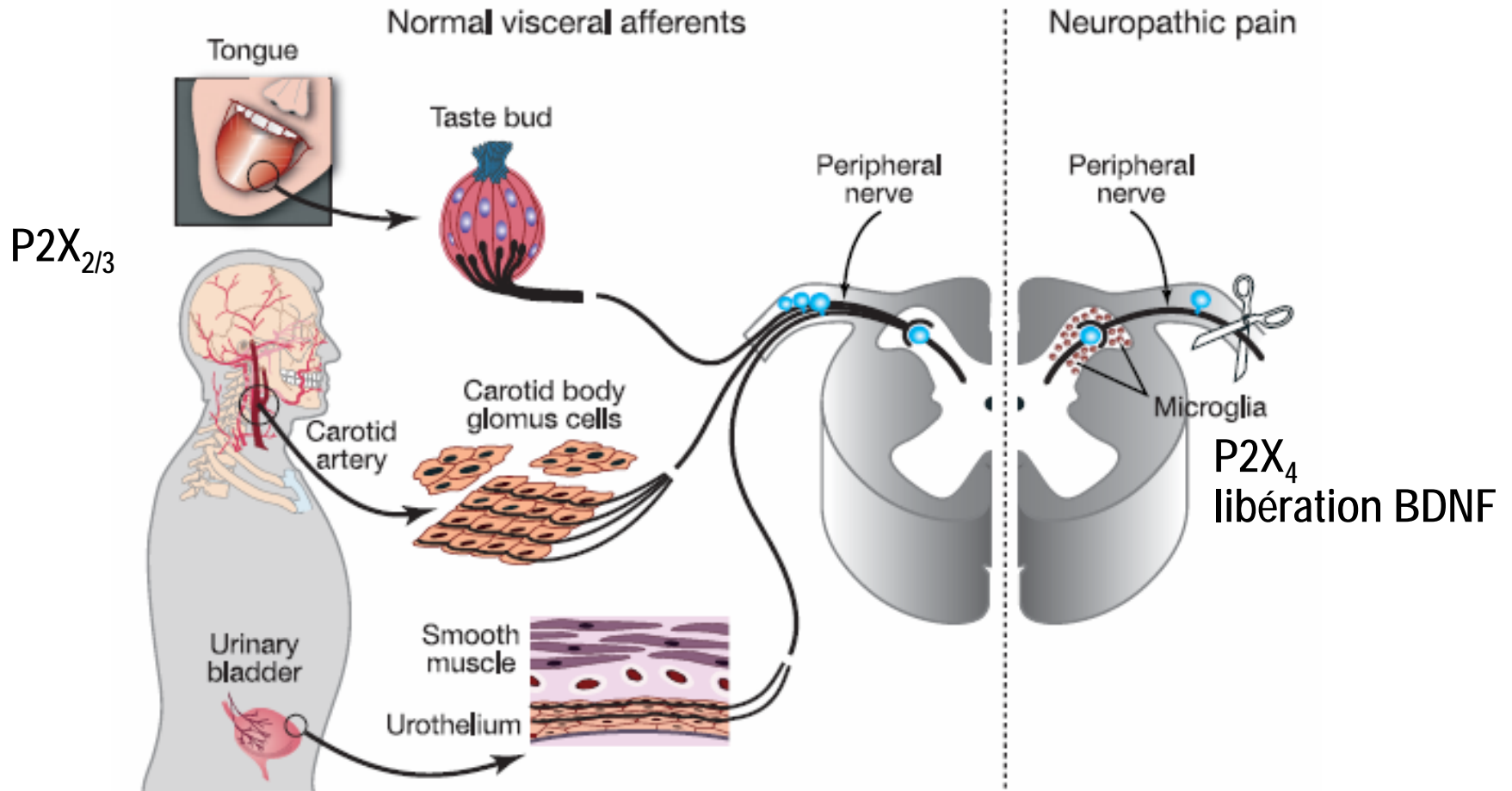
La libération d'ATP par les épithéliums étirés active les récepteurs purinergiques P2X_{2/3} des nocicepteurs

(a)



Souris KO P2X₃ avec une allodynie mécanique atténuée

Les canaux P2X participent à la transduction sensorielle



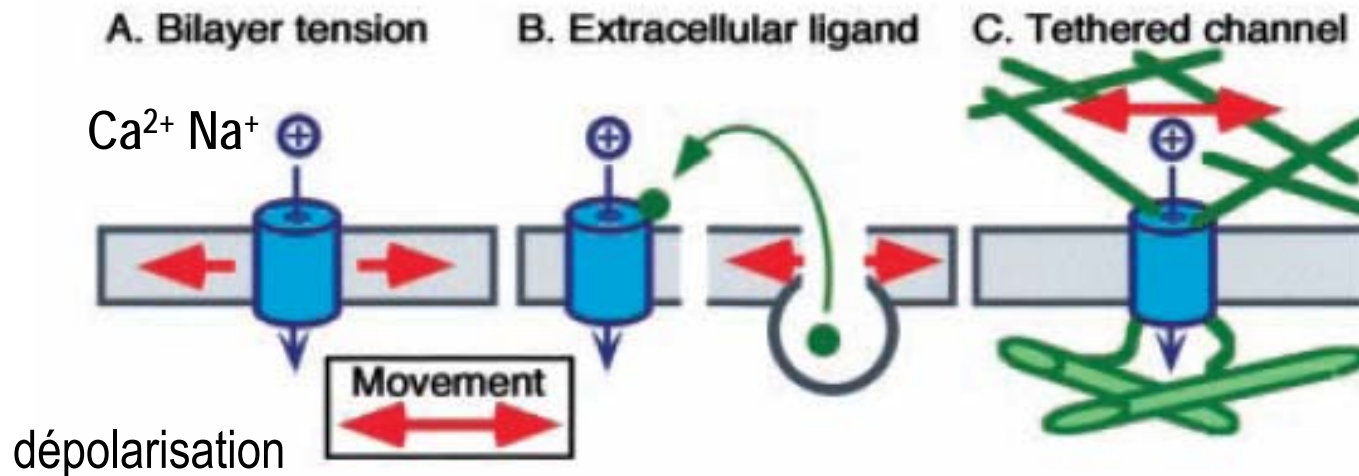
ATP relargué par les cellules sensorielles

La nociception mécanique

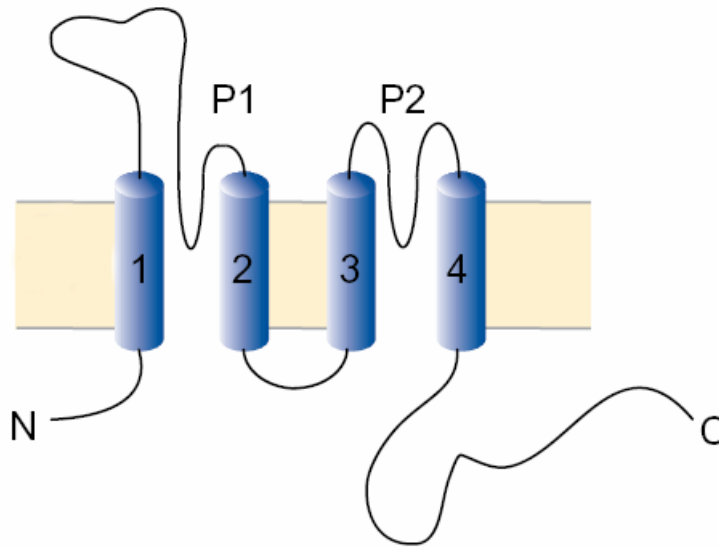
Stimulus externe (coup, coupure) ou interne (contraction, oedème, tumeur)

Différente de la perception tactile : nocicepteurs (à haut seuil)

Déformation des extrémités des neurones sensoriels :
activation de canaux ioniques mécanosensibles



Les canaux K^+ "de fond", une implication multiple dans la nociception



ouverture → hyperpolarisation

Canal TREK1

Activés par: étirement membranaire, lipides, chaleur, pH intracellulaire (acide), anesthésiques volatiles

KO: augmentation de la sensibilité → mécanosensibilité, nociception thermique (chaud), hyperalgésie thermique et mécanique (inflammation), douleur liée à l'osmolarité

Transduction

Propagation

Récepteurs
élémentaires

NaV1.7

TRPV1
TRPV2
TREK-1

TRPV1
ASIC1,2,3

ASIC2,3
P2X3
TREK-1

TRPM8
TRPA1

NaV1.8
NaV1.9
CaV3.2

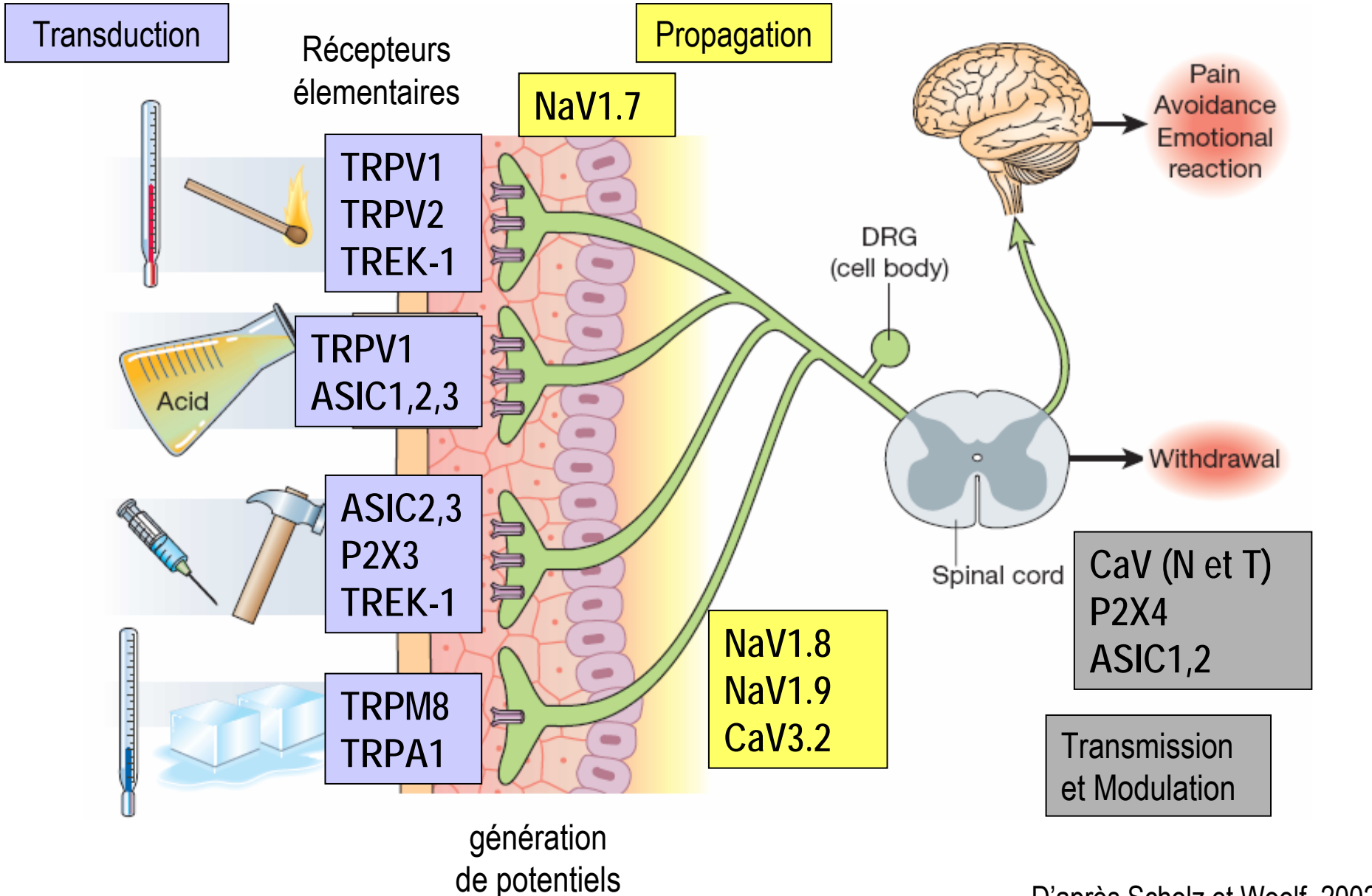
CaV (N et T)
P2X4
ASIC1,2

Transmission
et Modulation

Pain
Avoidance
Emotional
reaction

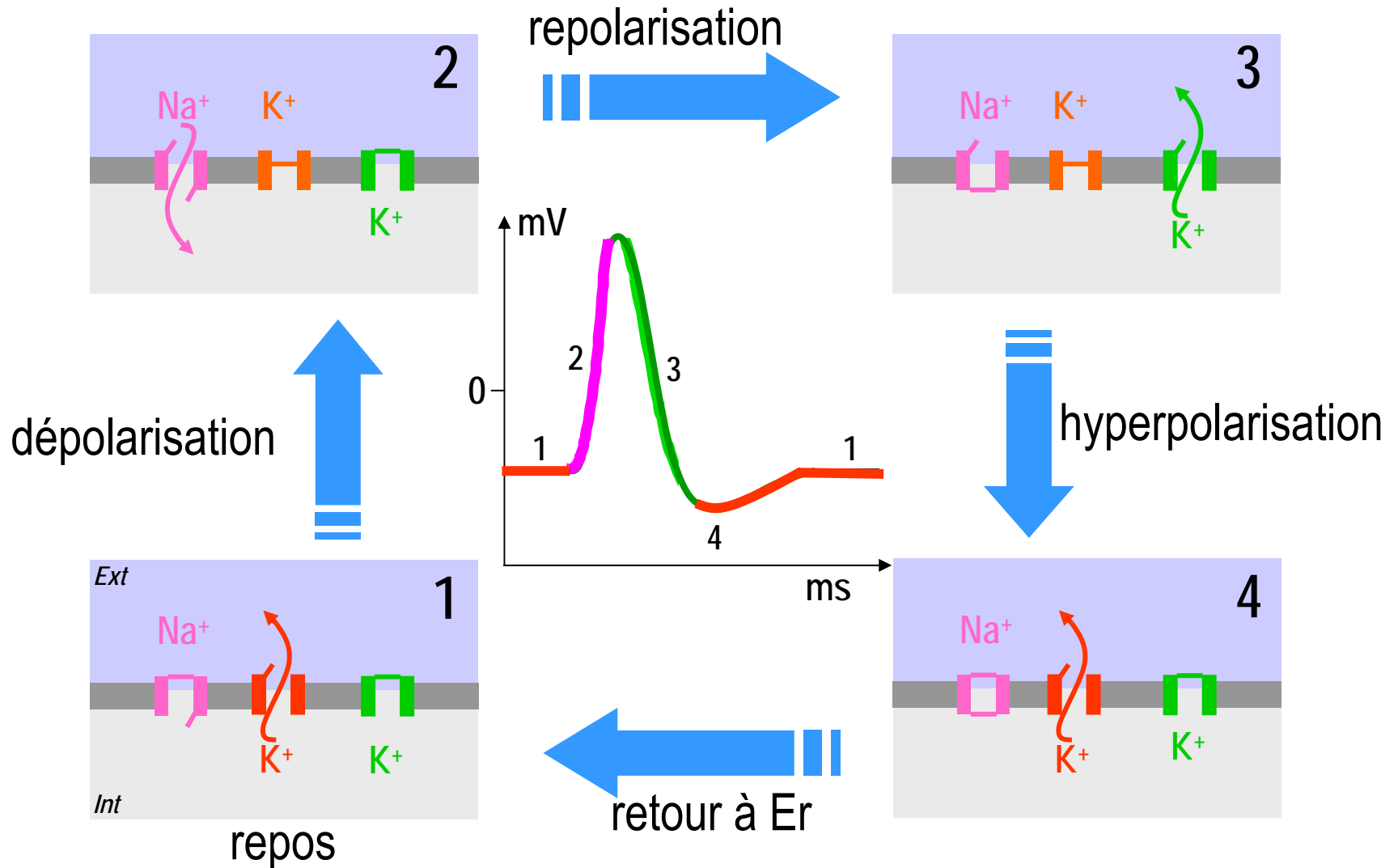
Withdrawal

génération
de potentiels



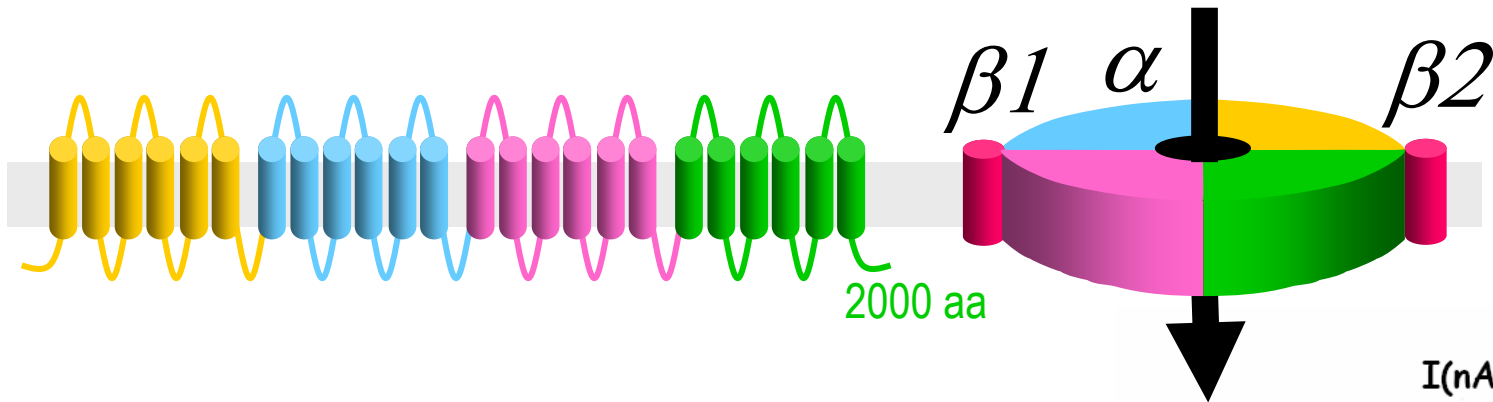
D'après Scholz et Woolf, 2002

Le potentiel d'action

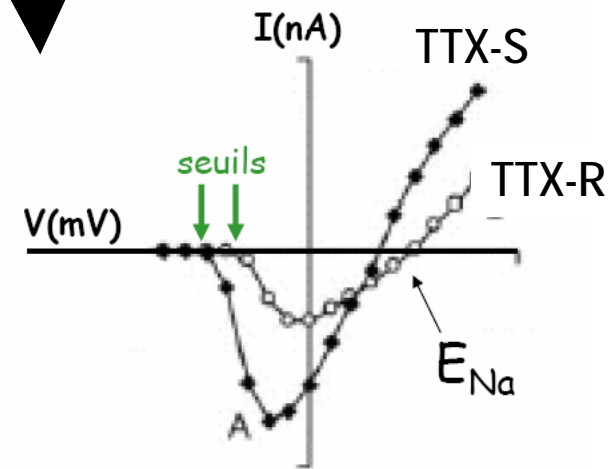
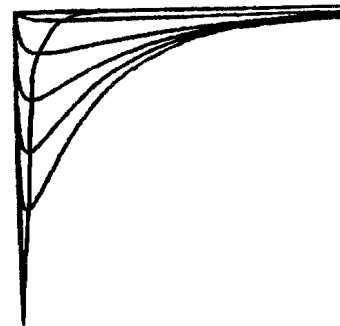


Les canaux Na^+ dépendants du voltage (Na_v)

rôles dépolarisation de la membrane du neurone et propagation du PA



bloqueurs tétrodothine
 anesthésiques locaux
 anti-convulsivants
 anti-arythmiques



Courbe I/V

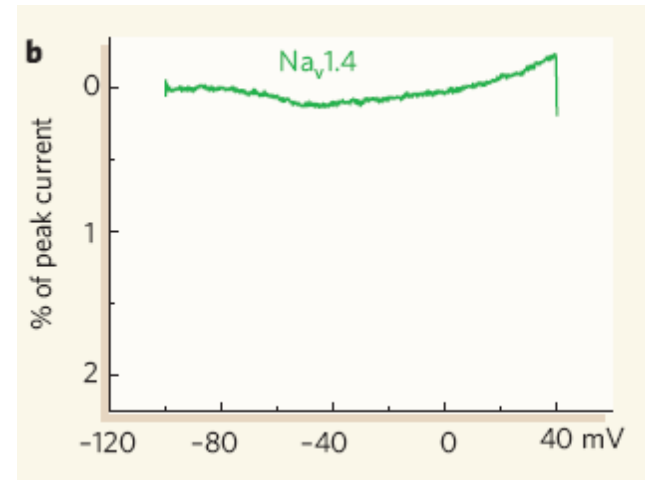
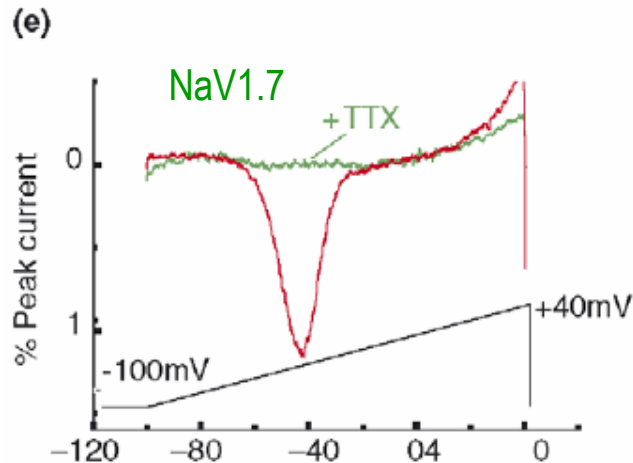
ARTICLES

An *SCN9A* channelopathy causes congenital inability to experience pain

James J. Cox^{1*}, Frank Reimann^{2*}, Adeline K. Nicholas¹, Gemma Thornton¹, Emma Roberts³, Kelly Springell³, Gulshan Karbani⁴, Hussain Jafri⁵, Jovaria Mannan⁶, Yasmin Raashid⁷, Lihadh Al-Gazali⁸, Henan Hamamy⁹, Enza Maria Valente¹⁰, Shaun Gorman¹¹, Richard Williams¹², Duncan P. McHale¹², John N. Wood¹³, Fiona M. Gribble² & C. Geoffrey Woods¹

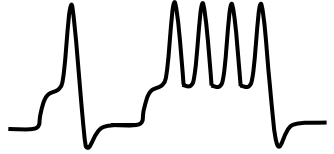
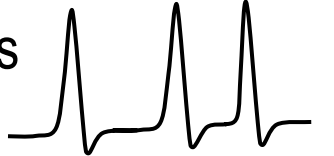
NaV1.7: Mutations perte-de-fonction = insensibilité à la douleur
 Mutations gain-de-fonction = érythromélgie (amplification de la sensation douloureuse)

Rôle: Amplification du “potentiel générateur” des nocicepteurs



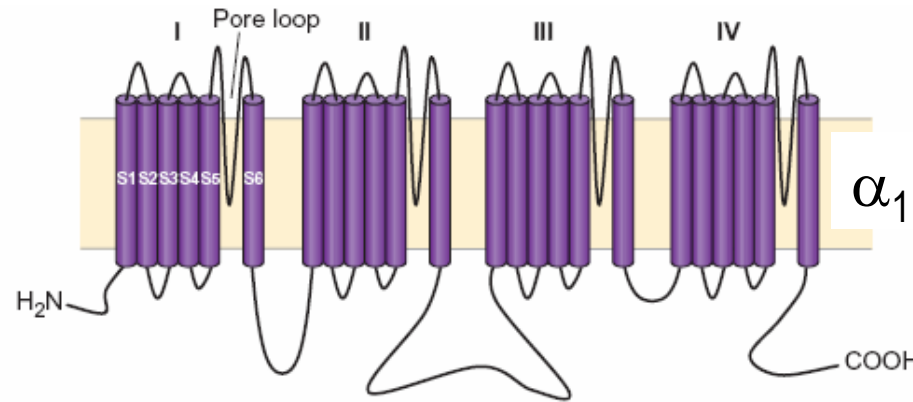
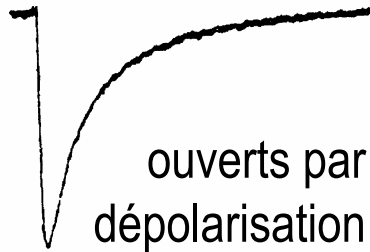
Les Na_v et la nociception: Deux types de canaux, deux rôles

Le nocicepteur comporte des TTX^{S} (ubiquitaires) et TTX^{R} (Nav1.8 et Nav1.9; spécifiques) avec propriétés propres et plasticité d'expression.

	TTX^{S}	TTX^{R}		
E_m d'activation	-65mV	-40mV		
Inflammation	= ↑	↑ + P	firing rapide PA large hyperexcitabilité	
Lésion, neuropathie	↑	↓	rapide, spontané décharges ectopiques	

Les canaux Ca^{2+} dépendants du voltage (1)

structure de type NaV



α_2 - δ ,
 β et γ
(haut seuil)

rôles PA, transmission synaptique (exocytose), expression gènes

$\text{Ca}_v1.1$ L-type
 $\text{Ca}_v1.2$ L-type
 $\text{Ca}_v1.3$ L-type
 $\text{Ca}_v1.4$ L-type

➔ *corps cellulaire, transcription de gènes Ca^{2+} -dépendante*

haut seuil

$\text{Ca}_v2.1$ P/Q-type
 $\text{Ca}_v2.2$ N-type
 $\text{Ca}_v2.3$ R-type

➔ *présynaptiques, libération des neurotransmetteurs*

bas seuil

$\text{Ca}_v3.1$ T-type
 $\text{Ca}_v3.2$ T-type
 $\text{Ca}_v3.3$ T-type

➔ *dendrites, excitabilité cellulaire*

Les canaux Ca^{2+} dépendants du voltage (2)

Canaux de type N

Transmission du message nociceptif au niveau moelle épinière

KO: douleur neuropathique et inflammatoire

Canaux de type T

Excitabilité des neurones sensoriels, sensibilisation centrale

Knock down: analgésie (Cav3.2)

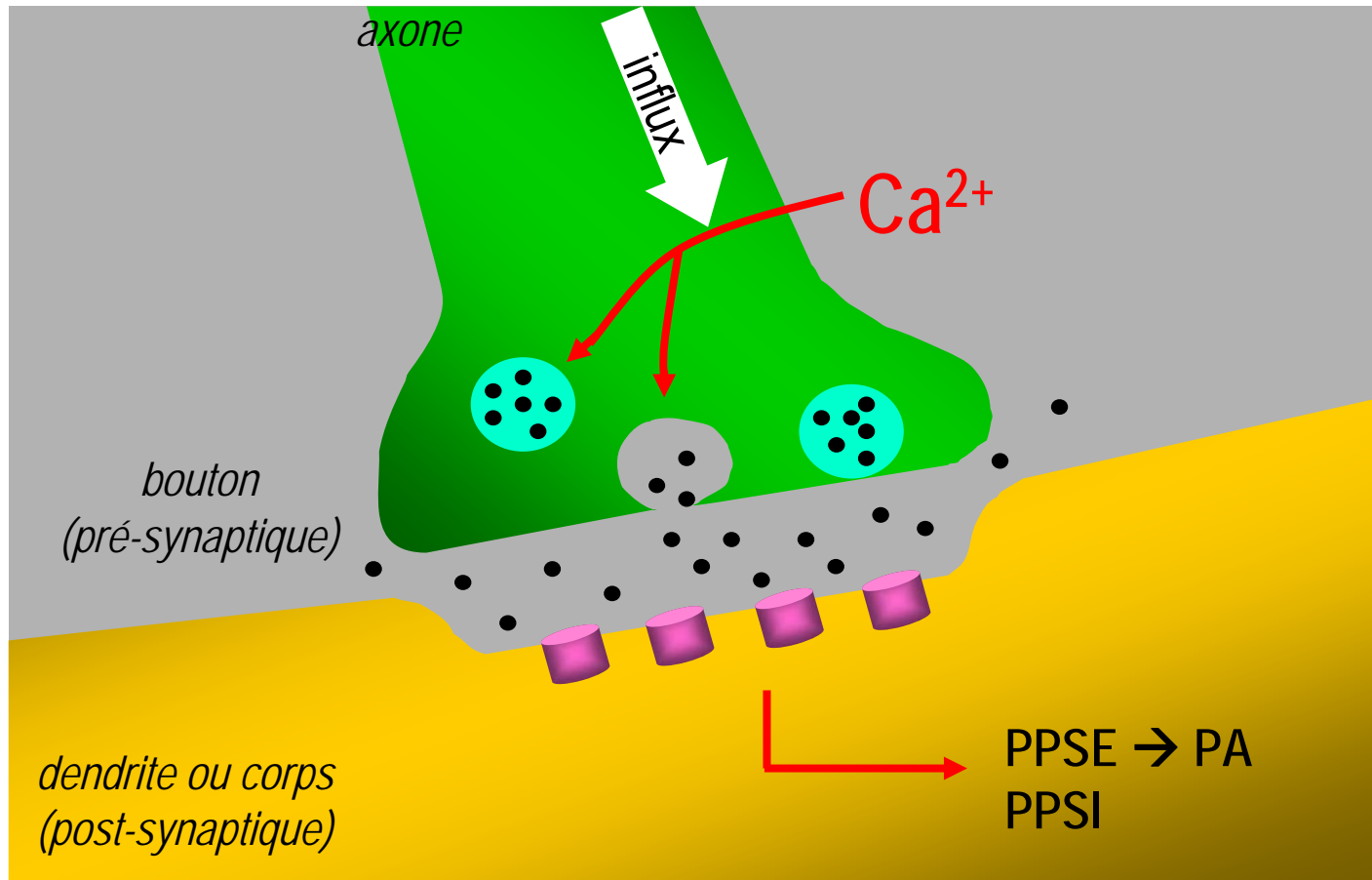
Régulation

augmentation en situation neuropathique et inflammatoire

Les canaux impliqués dans le PA comme cibles thérapeutiques ?

	pharmacologie antinociceptive	douleur chronique, neuropathique	voies de recherche
Canaux Na ⁺	anesthésiques locaux (lidocaïne)	injection i.t. (lamotrigine)	TTX ^R , NaV1.7
Canaux K ⁺	aucune utilisable	aucune utilisable	difficile car ubiquitaires
Canaux Ca ²⁺	anesthésiques locaux (prenylamine)	gabapentine, prégabaline injection s.c. ou i.t. Ziconotide	Types N et T (Cav3.2) mais difficile car ubiquitaires

Transmission du PA : la synapse

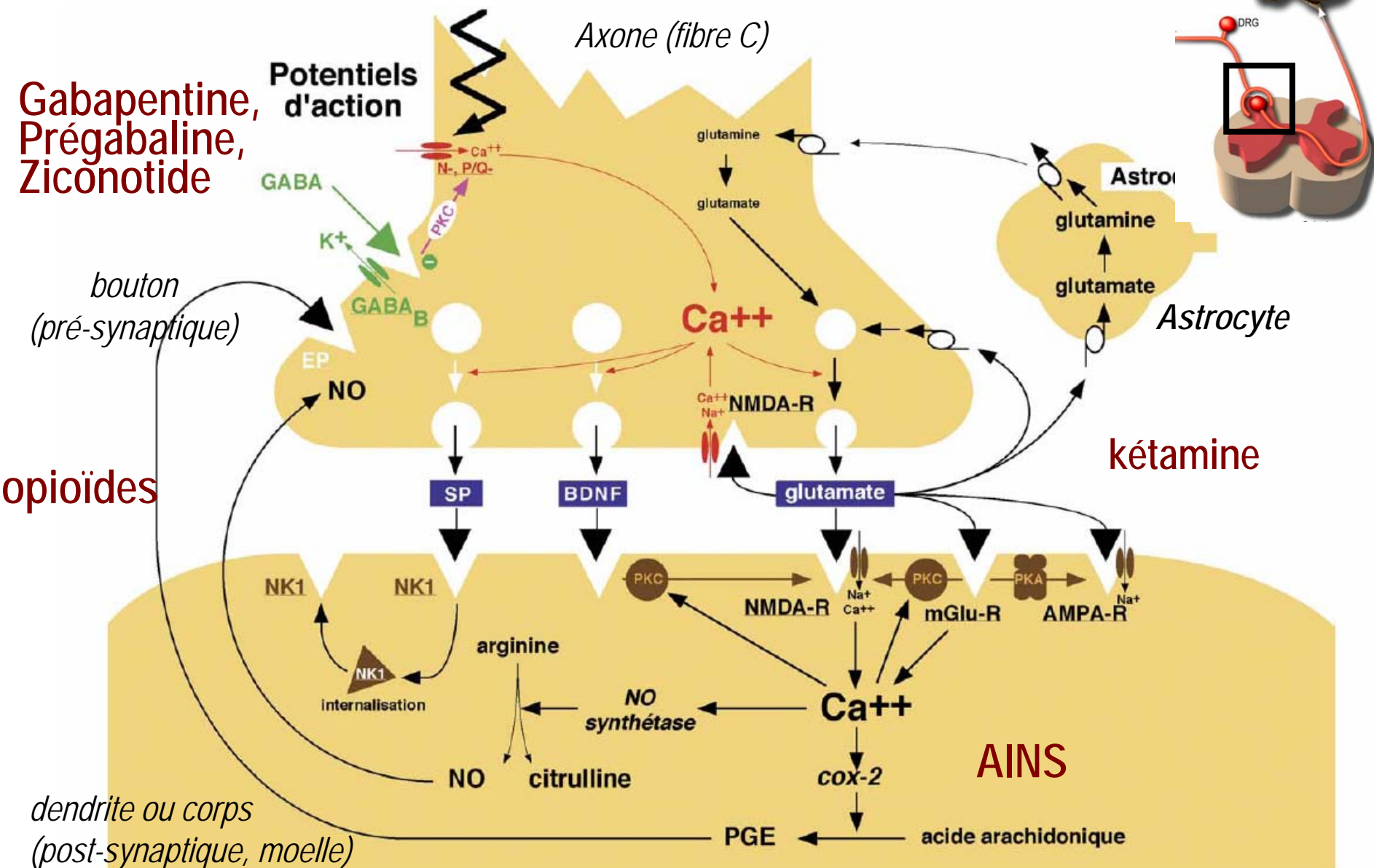
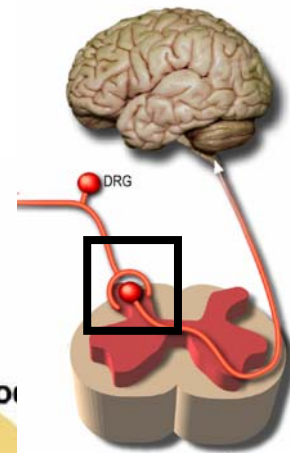


Un neurone reçoit 5000-200 000 synapses
et en émet 1000-5000

Les neurotransmetteurs

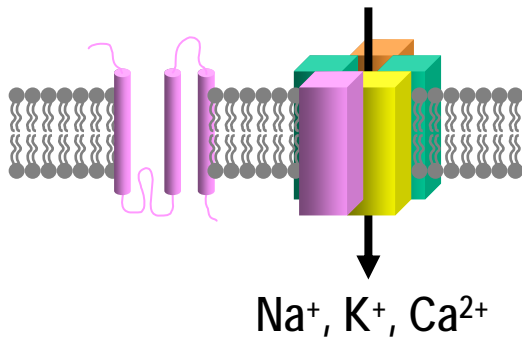
	<i>effet</i>	<i>site de sécrétion</i>
Acétylcholine	excitateur/inhibiteur	JNM, SNC, SNP
Acides aminés		
glutamate	excitateur	SNC, SNP → PPSE
GABA	inhibiteur	SNC, SNP → PPSI
glycine	inhibiteur	SNC
Amines biogènes		
noradrénaline	excitateur/inhibiteur	SNC, SNaut
sérotonine	excitateur/inhibiteur	SNC
dopamine	excitateur/inhibiteur	SNC , SNP
Peptides		
enképhalines, endorphines	inhibiteur	SNC
substance P	excitateur	SNC , SNP

La synapse centrale

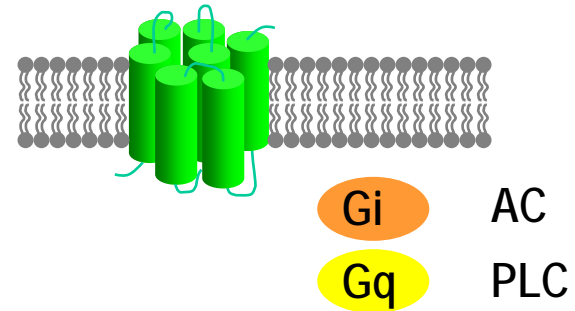


Les récepteurs au glutamate

ionotropique



métabotrope



AMPA

récepteur dominant
transmission synapt. excitatrice rapide
invalidation : aucun effet

NMDA

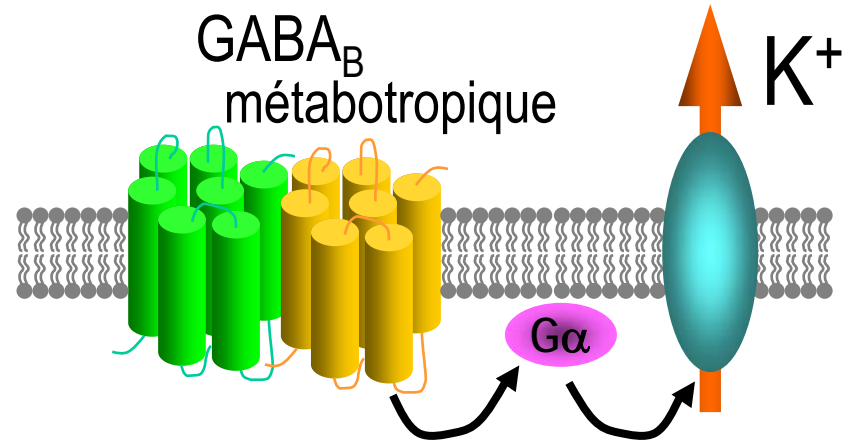
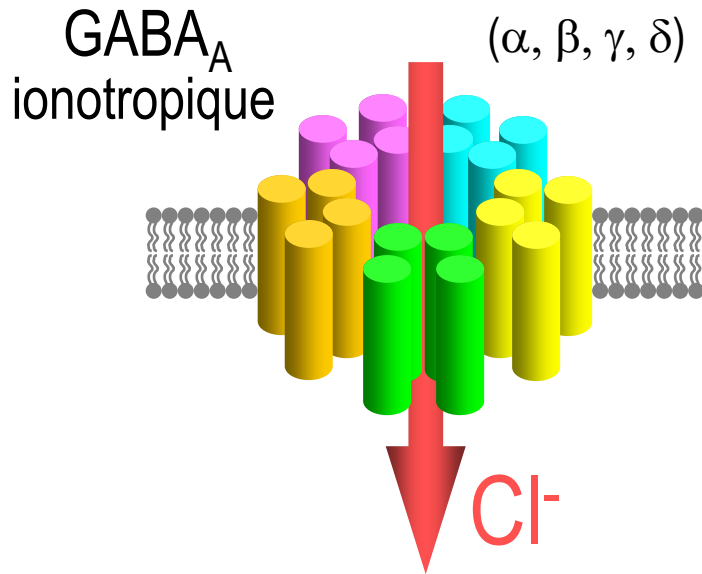
bloqué par Mg²⁺ à E_m négatif
inhibiteurs: kétamine, phencyclidine
lent: transmission synapt. renforcée
invalidation : réduction allodynie

mGlu

modulation +/- de la transmission
(+/- Ca_v et K⁺)
invalidation : réduction hyperalgésie
et allodynie

Homer-1a (protéine partenaire)
↘ (ARNi) augmente la douleur inflammatoire
↗ réduit hyperalgésie inflammatoire

Les récepteurs GABA



agonistes

muscimol, zolpidem
benzodiazépines (diazepam)
barbiturates (pentobarbital)

baclofen

antagonistes

bicuculine, flumazenil

phaclofen

modulateurs

alcools, anesthésiques volatils, Zn²⁺

Les récepteurs GABA dans la synapse

Présynaptique

GABA_B : inhibition Ca_v → diminution relargage neurotransmetteur

Post-synaptique

GABA_A : entrée Cl⁻ → hyperpolarisation

GABA_B : activation K_v → hyperpolarisation

Invalidation

GABA_A ou GABA_B → crises épilepsie spontanées, hyperactivité ,
hyperalgésie, déficience mémoire et apprentissage

Les récepteurs glutamate et GABA : cibles antalgiques ?

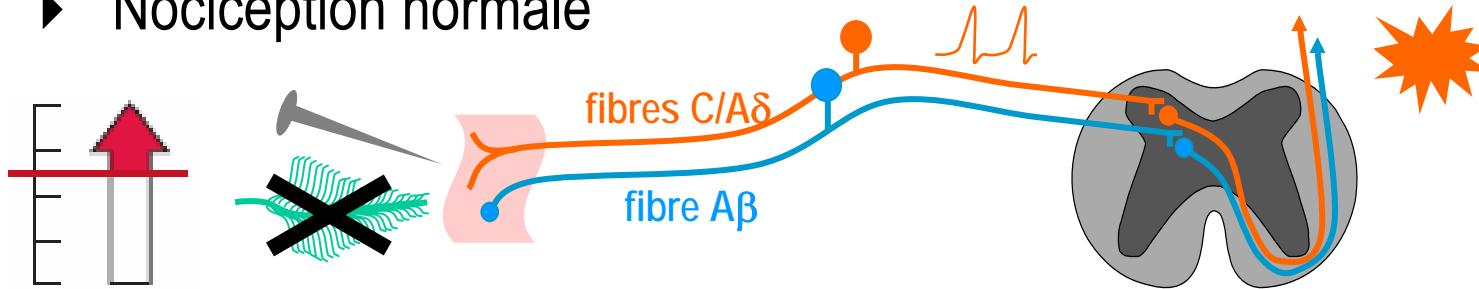
NMDA → kétamine (p.o., s.c., i.v.)
antagonistes en injection i.t. (bloque hyperalgésie)

GABA_A ou GABA_B
→ aucune
(benzodiazépines et barbiturates non antalgiques,
mais associés aux opioïdes)

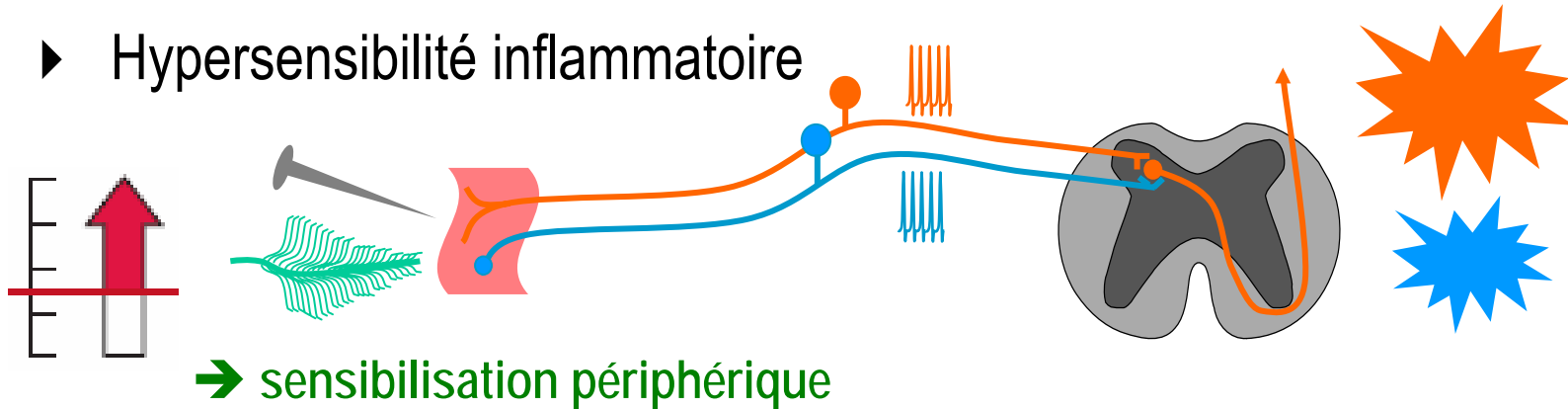
Physiopathologie de la douleur

Douleur chronique : plasticité neuronale

▶ Nociception normale

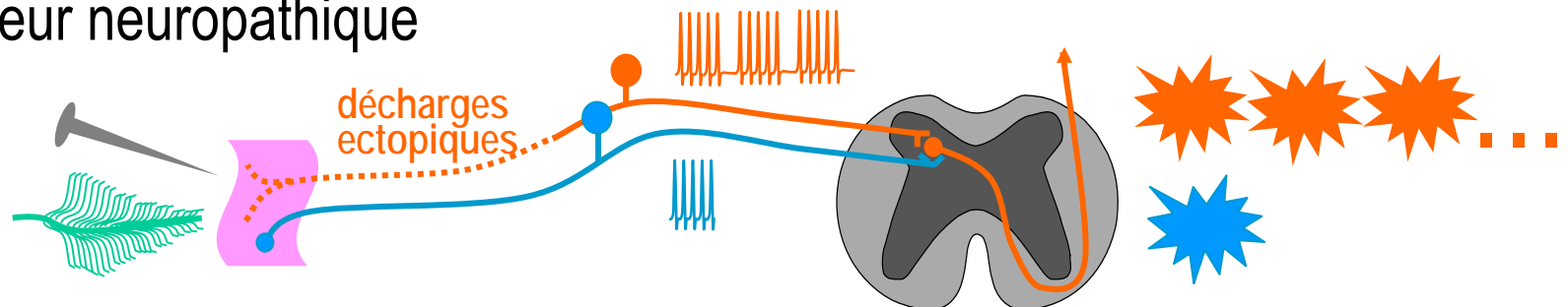


▶ Hypersensibilité inflammatoire



→ sensibilisation centrale

▶ Douleur neuropathique



Mécanismes des douleurs neuropathiques

sensibilité périphérique

modulation rapide

modifications (h, j, m, a) géniques

↓ TTX^R, ↑ TTX^S NaV

↓ MOR

éphapses neurones sympathiques
recrutement A β

agents sensibilisants
PGE₂, H⁺, 5HT, BK

facteurs trophiques
NGF

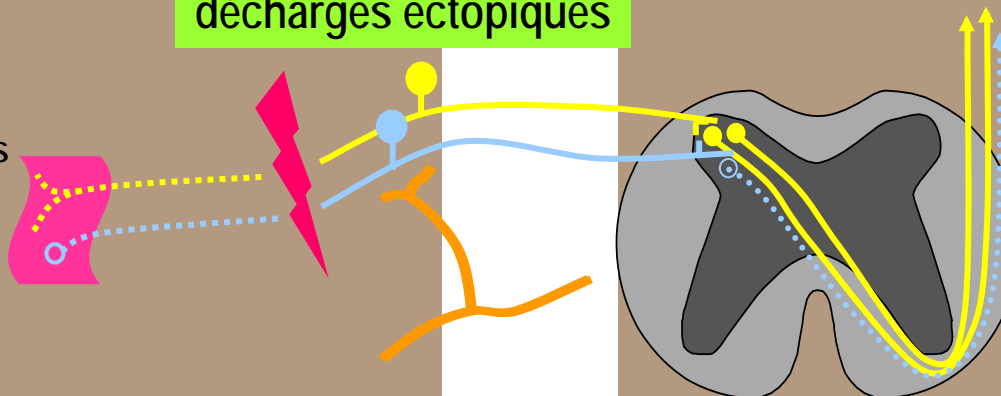
décharges ectopiques

sensibilité centrale (wind-up, LTP)

ⓈR-AMPA, R-NMDA
activation RNMDA, mGluR
désinhibition (- RGABA)

modifications géniques
activation hétérosynaptique
recablage A β , excitotoxicité
réarrangements atypiques

hyperalgésie I, II
allodynie
douleurs spontanées



Lésion Tissulaire

Tissus lésés

Cellules immunitaires
(macrophages, lymphocytes, plaquettes, mastocytes)

Tissus environnants
(fibroblastes, kératinocytes, cellules gliales)

Mediateurs
Chimiques

Circulation

(extravasation, vasodilatation)

Afférences primaires

Nerfs sympathiques

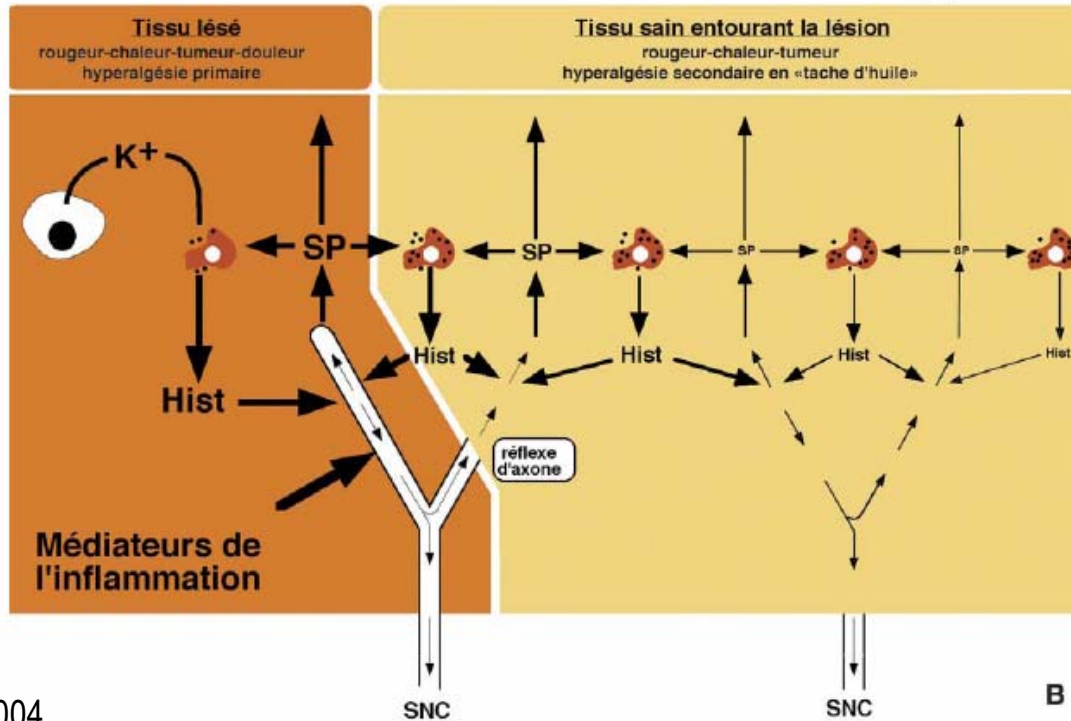
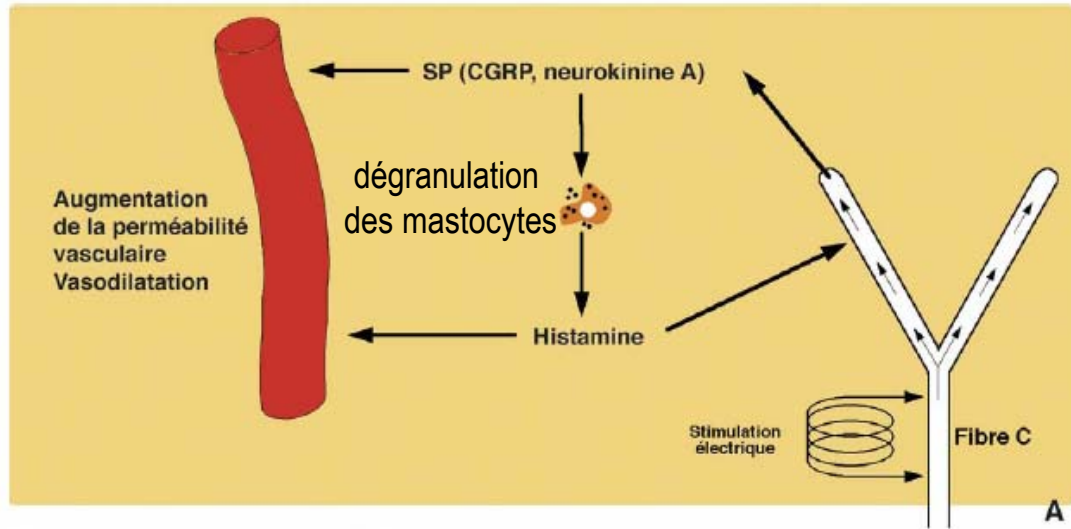
Petites molécules (H^+ , ATP, sérotonine, NO...)
Cytokines (IL-1, IL-6...)
Neuropeptides (SP, CGRP, NKA...)
Médiateurs pro-inflammatoires (histamine, sérotonine,
bradykinine, PGE2, PGI2...)
Facteurs de croissance (NGF, BDNF...)

Activation des
nocicepteurs

Sensibilisation
des
nocicepteurs

Réveil des
nocicepteurs
silencieux

Inflammation neurogène



Médiateurs algogéniques/sensibilisants

Bradykinine : produite dans tissus et plasma
action sur nocicepteurs, neurones sympathiques, endothélium

récepteur B2 présents dans de nombreux tissus
K.O. cardiopathie

récepteur B1 induits par l'inflammation
K.O. baisse de l'hyperalgésie

▶▶ cible possible ?

Substance P : synthèse et sécrétion induite par inflammation
côtés périphérique et central
récepteur NK1

▶▶ antagonistes actifs chez l'animal mais pas chez l'homme

La sérotonine : un médiateur complexe

Sérotonine périphérique :

action sur les nocicepteurs : pro-inflammatoire et algogénique
libérée par plaquettes et mastocytes en inflammation
récepteur $5HT_3$: canal cationique dépolarisant
récepteur $5HT_2$: activation PKA → sensibilisation
antagonistes inutilisables (récepteurs dans SNC, GI, SV)

action sur le système trigémino-vasculaire

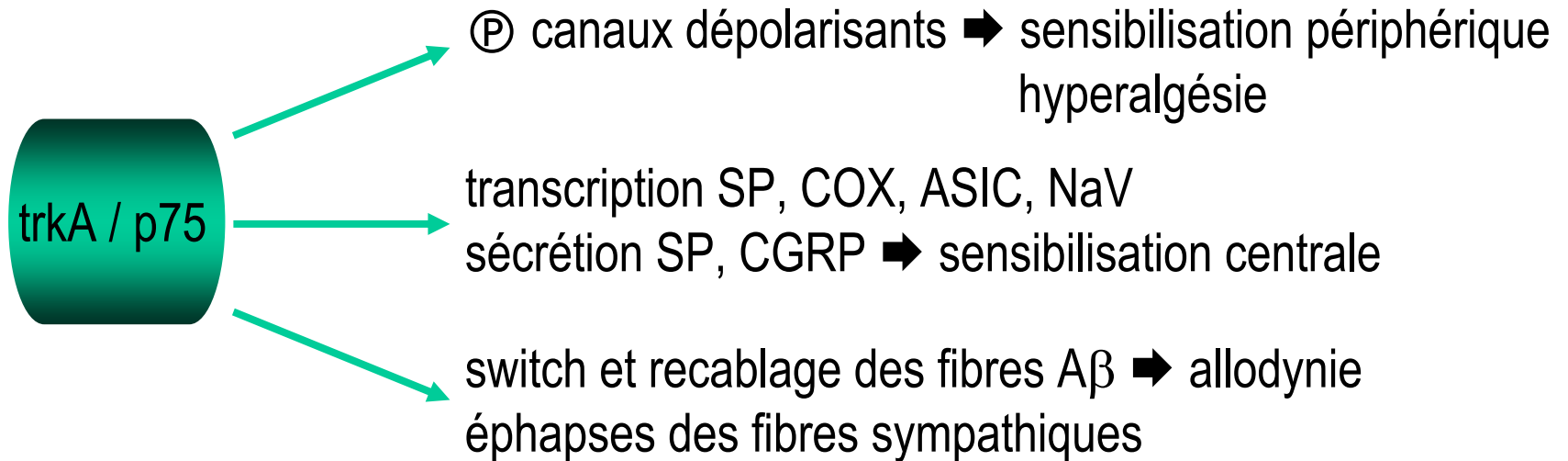
récepteur $5HT_{1B/D}$: module CGRP, active canaux K^+
agonistes **triptans** : anti-migraineux

Sérotonine centrale :

active fibres bulbo-spinales pour sécrétion peptides opioïdes
antagonistes inutilisables (rôles : états psychiques, comportements)

Le NGF : acteur de la plasticité inflammatoire

facteur de développement et de différenciation des neurones
induit par l'inflammation et lésion, sécrété par les fibroblastes et les cellules gliales



K.O. létal, inactivation par sérum : perte hyperalgésie périphérique et centrale
antagoniste à l'essai

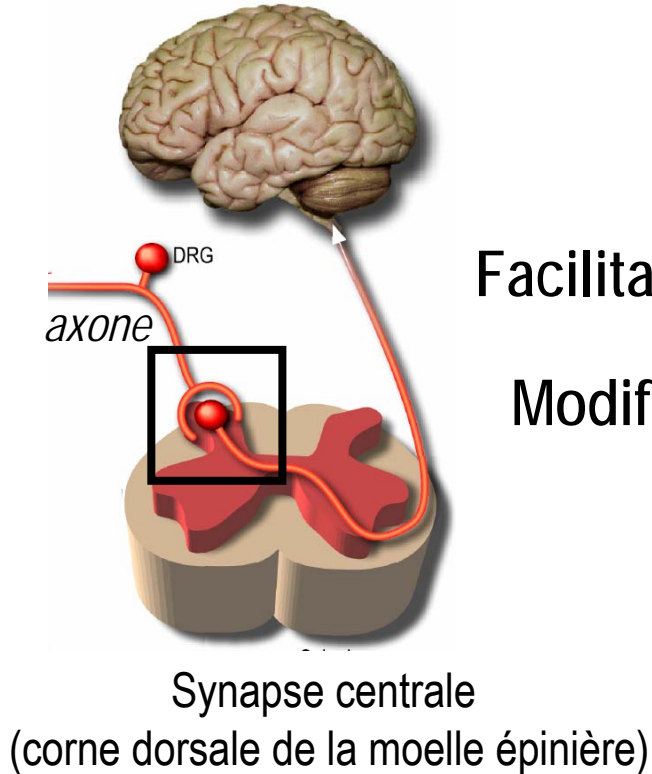
Sensibilisation centrale

Facilitation synaptique (rapide)

Modifications géniques (persistant)

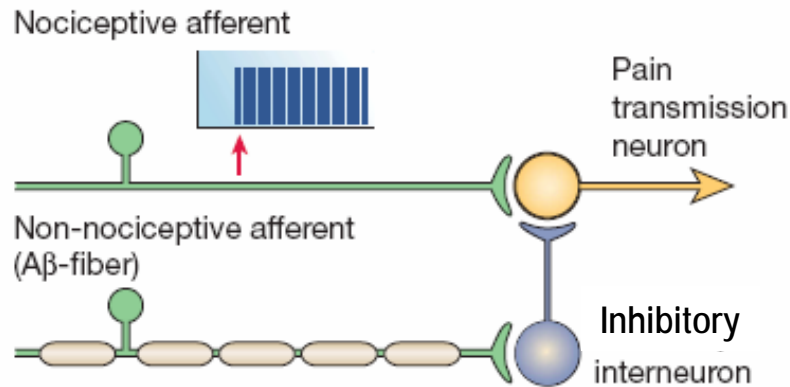
Recablage

Perte d'inhibition (excitotoxicité...)

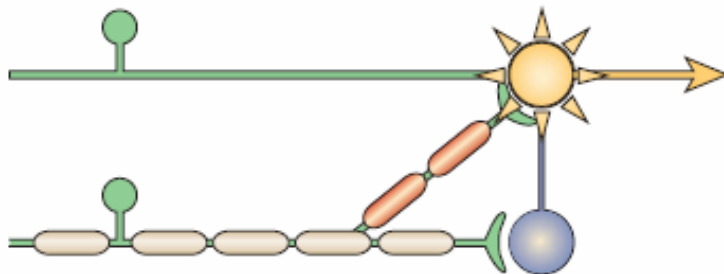


Sensibilisation centrale

Recablage

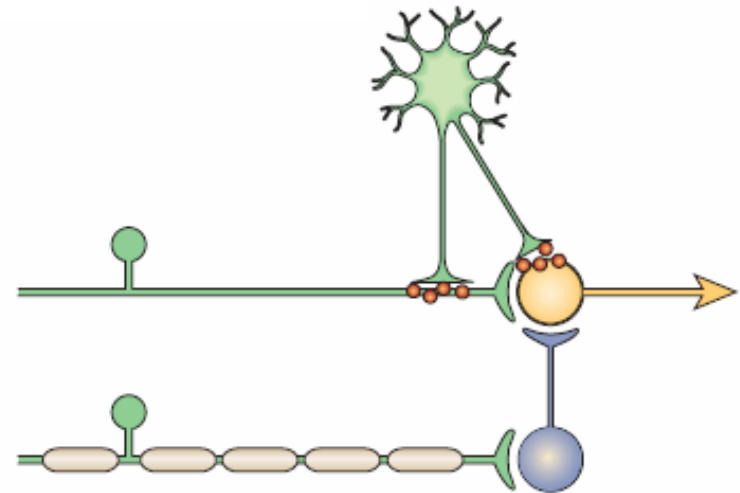


Sprouting after nerve injury

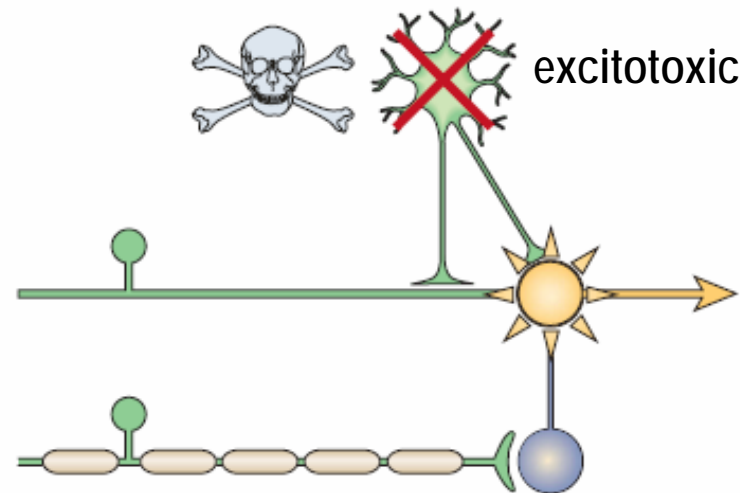


Réponse exagérée à la douleur

Perte d'inhibition



excitotoxicité



D'après Scholz et Woolf, 2002

Pharmacologie de la douleur

Classes pharmacologiques actuelles

Morphine
(1828)



Opiacés faibles
Opiacés forts

Paracetamol
(1893)



Antidépresseurs

Antiépileptiques

Aspirine
(1899)



AINS
(1953)

Autres antalgiques à utilisation spécifique

Anesthésiques locaux / apparentés

Alpha2 adrénergiques / Inhibiteurs glutamatergiques / Bloqueurs calciques

AINS (aspirine, ibuprofène, diclofénac...)

Paracétamol

Opiacés faibles (codeïne, pentazocine, dextropropoxyphène, tramadol...)

Opiacés forts (morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl...)

Anti-dépresseurs tricycliques (amitryptiline, clomipramine...)

Anti-épileptiques (lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne, gabapentine, prégabaline...)

Autres antalgiques ou co-antalgiques

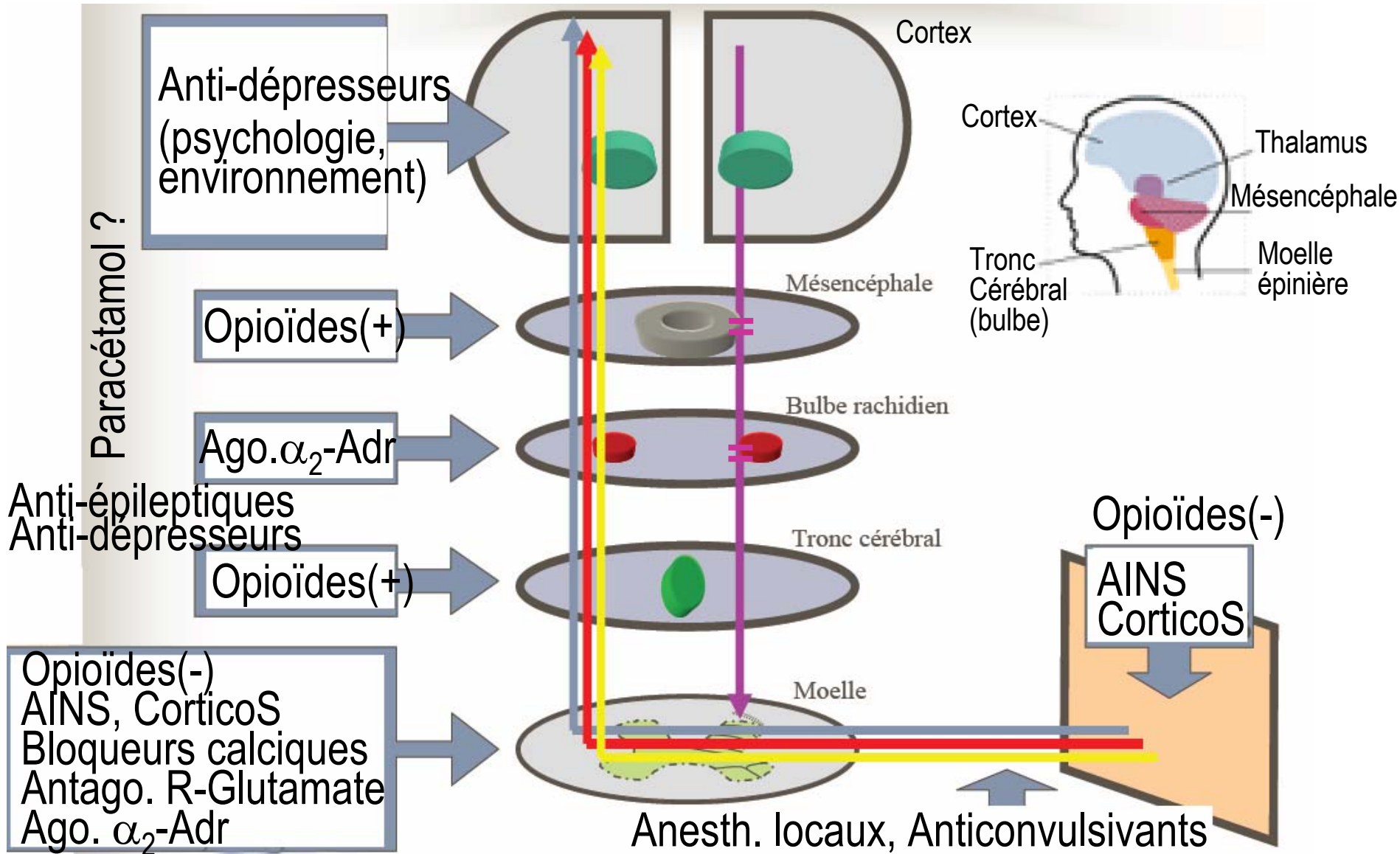
Anesthésiques locaux (lidocaïne...)

Bloqueurs calciques (ziconotide...)

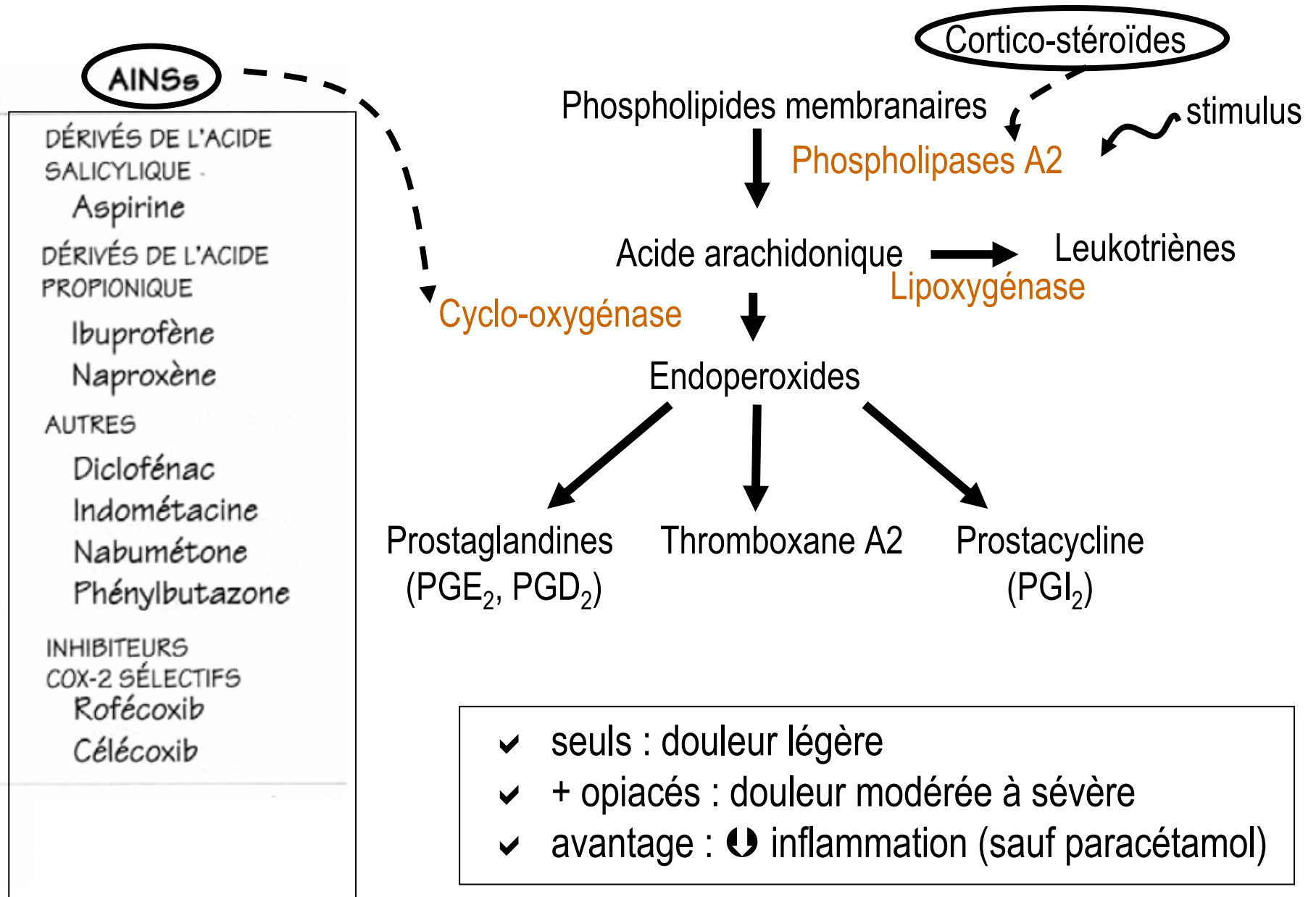
Inhibiteurs glutamatergiques (kétamine, mémantine...)

Agonistes alpha-adrénergiques (clonidine...)

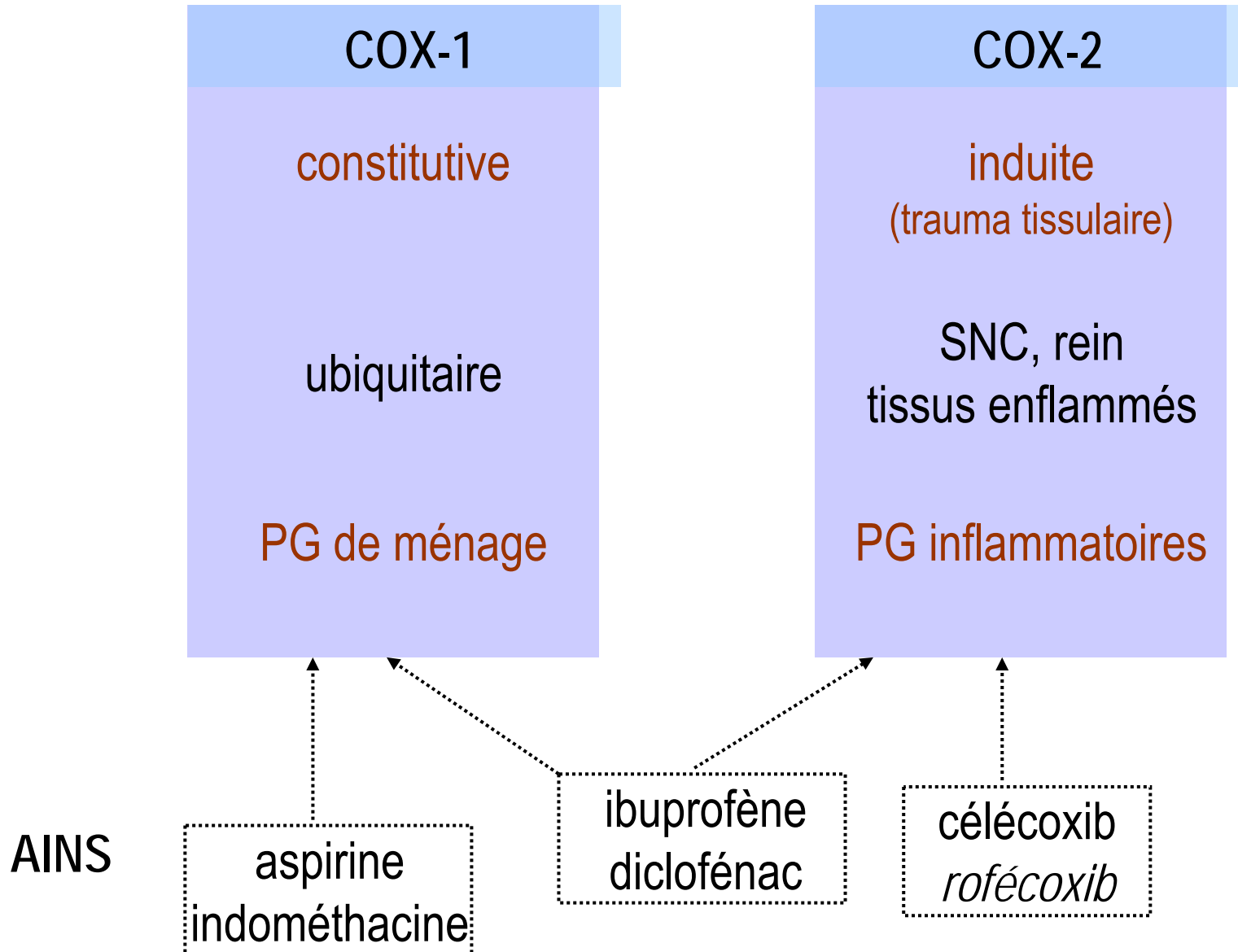
Sites d'action



Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)



AINS et cycloxygénases



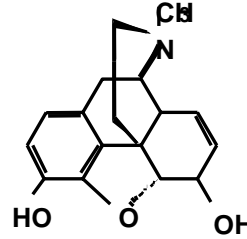
Effets des AINS

<i>Effets</i>	<i>Mécanisme : rôle des prostaglandines (PGs)</i>
Analgésie	- les PGs sensibilisent les terminaisons nerveuses (nocicepteurs) à l'action d'agents algésiques (comme la bradykinine) et modulent la transmission au niveau spinal
Effet antipyrétique	- des PGs sont produites dans l'hypothalamus en réponse à l'interleukine-1
Effet antiinflammatoire	- les PGs sont un des médiateurs de l'inflammation
Lésions de la muqueuse gastro-duodénale (hémorragies, ulcères)	- les PGs ont un rôle « cytoprotecteur » (↑ sécrétion de mucus et de bicarbonate)
Inhibition de l'agrégation plaquettaire	- rôle du thromboxane A ₂ (pro-agrégant)
Bronchospasme et aggravation d'un asthme bronchique	- l'inhibition des cyclooxygénases n'empêche pas la synthèse des <i>leucotriènes</i> (bronchoconstricteurs), qui deviennent prépondérants

Opioides

- Les opioïdes agissent dans un système endogène de ligands (*peptides opioïdes*) et récepteurs (*récepteurs opioïdes*)
- Ce système interagit à des niveaux différents avec la sensation de douleur
- Les récepteurs opioïdes sont des récepteurs à protéines G, plusieurs types sont connus
- Différents types de peptides opioïdes existent

De la morphine aux récepteurs mu, delta et kappa



Morphine

Le système opioïde

OPIACES

morphine

Récepteurs

opioïdes

μ (MOR)

δ (DOR)

κ (KOR)

Peptides

opioïdes

endogènes



Nociception

Stress

Humeur

Locomotion

Respiration

Transit gastrointestinal

Fonction cardiovasculaire

Système endocrine

Immunité

ANALGESIE

Historique des opiacés et de leurs récepteurs

Opium: euphorie, douleur

1803: Alcaloïde Morphine

1850: seringue

Morphine post-chirurgie et douleur chronique

1973: Liaison stéréospécifique et saturable d'opiacés à des extraits de cerveau
-> définition des récepteurs opiacés

1975: Peptides opioïdes endogènes
enkephalines, β-endorphine, dynorphines

1976: Pharmacologie: 3 types de récepteurs opioïdes mu, delta et kappa

1992: Clonage moléculaire du premier récepteur: récepteur delta de souris

1996: Premier knockout d'un récepteur aux opiacés chez la souris

Peptides opioïdes

plusieurs classes:

- enképhalines (Met- et Leu-enkephalines)
- endorphines (α - et β -endorphines)
- dynorphines (dynorphines A et B)
- orphanine FQ (Nociceptine)

➔ Dérivés de différents précurseurs

➔ Présent dans CNS; aussi dans des cellules non-neuronales, et dans des régions du cerveau qui ne sont pas impliquées dans la nociception

- Largement présents dans le cerveau
- Moelle épinière

➔ Agissent comme neurotransmetteurs, neuromodulateurs

Le système opioïde

OPIACES

Morphine

Endogène

beta-endorphine

Enkephalines

Dynorphines

Mu MOR

delta DOR

kappa KOR

Membrane

↑ seuil activation

↓ durée PA

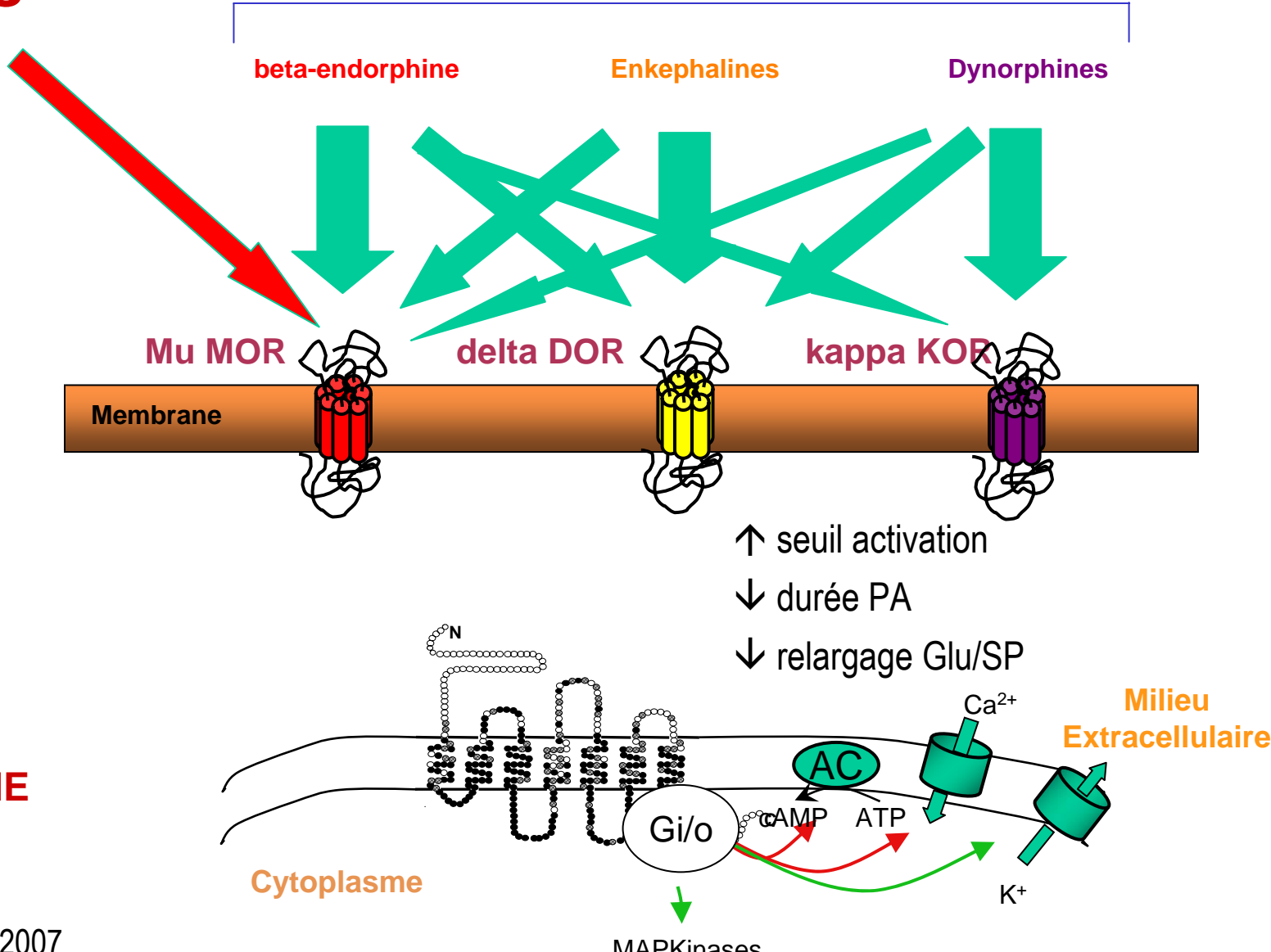
↓ relargage Glu/SP

ANALGESIE

Milieu Extracellulaire

Cytoplasme

MAPKinases



Propriétés des opioïdes

(5-31 aa)

	μ	δ	κ
Endogenous peptides			
β -Endorphin	+++	+++	+++
Enkephalin	+	+++	/
Dynorphin	++	+	+++
Opiate drugs			
<i>Pure agonists</i>			
Morphine, Codeine	+++	+	+
Methadone	++	/	/
<i>Partial mixed agonists</i>			
Pentazocine	-	+	++
Buprenorphine	(+++)	/	--
<i>Antagonist</i>			
Naloxone	---	-	--

+ : agonistic effect

- : antagonistic effect

/ : no effect

(): partial agonist

Effets fonctionnels associés aux types principaux de récepteurs aux opioïdes

	μ	δ	κ
Analgesia			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Peripheral	++	-	++
Respiratory depression	+++	++	-
Pupil constriction	++	-	+
Reduced GI motility	++	++	+
Euphoria	+++	-	-
Dysphoria	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Physical dependence	+++	-	+

Effets secondaires: par action SNC, SN autonome, organes cibles :

Nausées-vomissements, constipation, démangeaisons, dépression respiratoire, troubles comportementaux, tolérance, dépendance

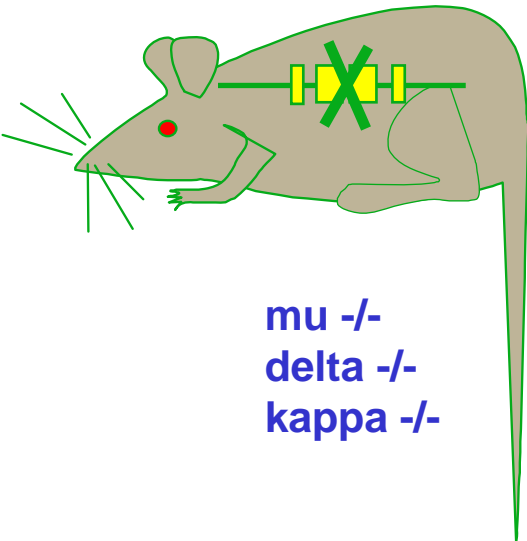
L'approche knockout

Pharmacologie

Opiacés

Autres médicaments/drogues

Knockout =
Inactivation du gène



mu
delta
kappa

?

Nociception

Stress

Toxicomanie

Cognition

Respiration

Digestion

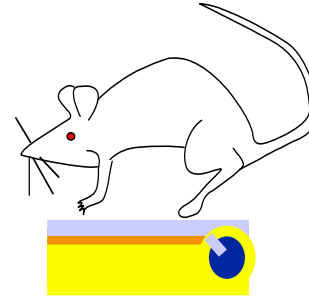
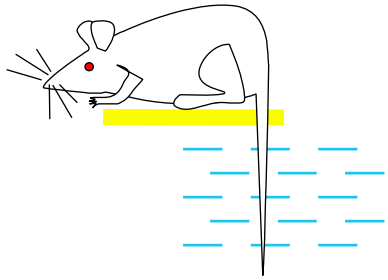
Système endocrine

Immunité

*Quelle cible
moléculaire?*

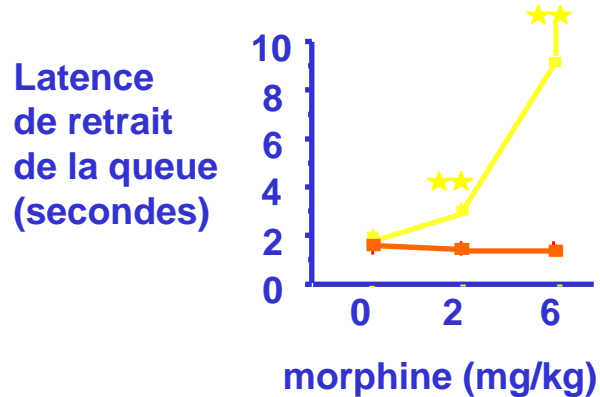
*Quel récepteur pour
quelle fonction?*

Récepteur mu nécessaire pour l'analgésie morphinique

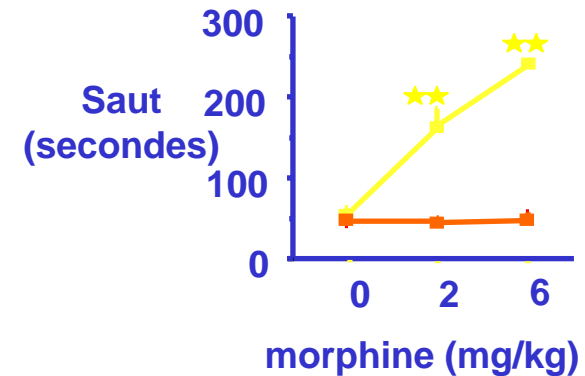
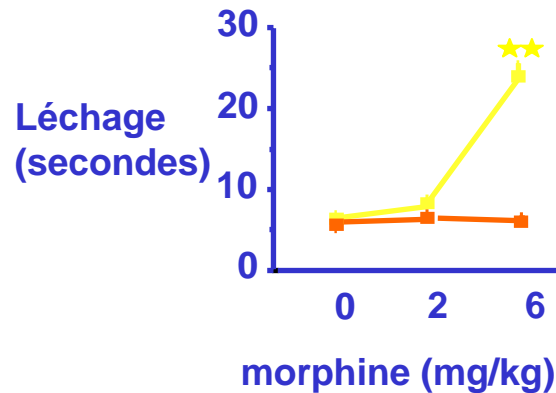


MOR
■ +/+
■ -/-

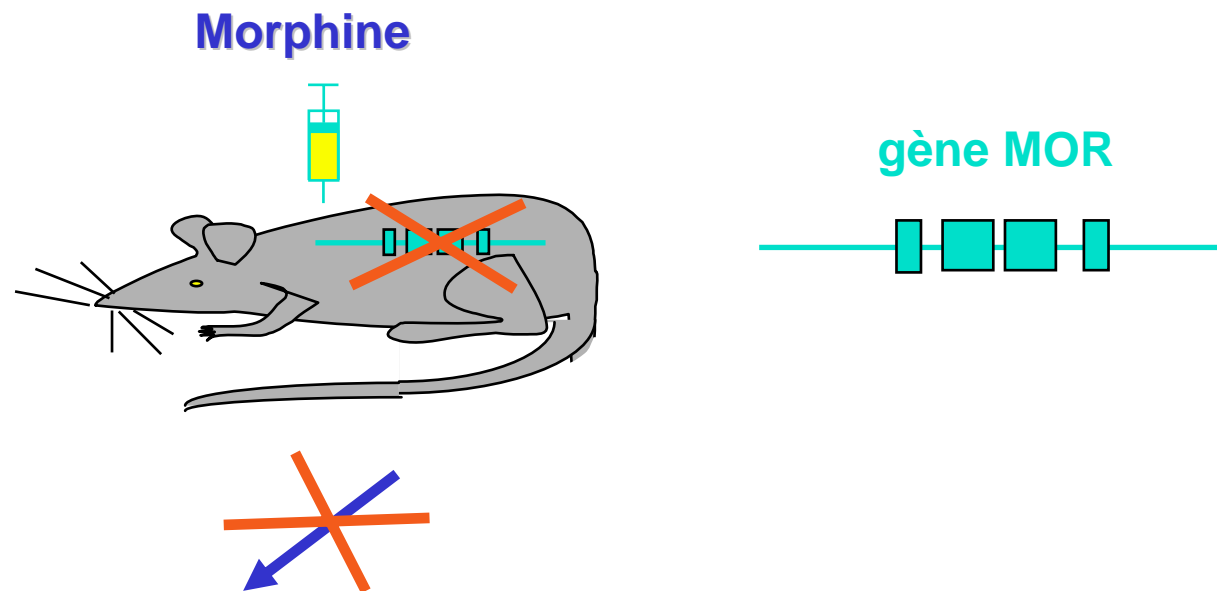
Test d'immersion de la queue



Plaque chaude



Souris knockout pour le récepteur mu: Tous les effets de la morphine sont abolis



Analgésie
Récompense
Dépendance physique
Dépression respiratoire
Immunosuppression

Développement de nouveaux analgésiques

