

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE III

---

Année 1993

Thèse n° 1624

THESE

pour le DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

Spécialité : Pharmacologie

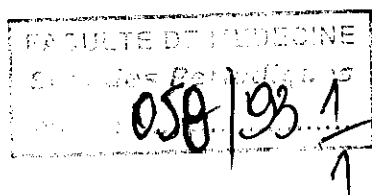
Présentée publiquement le 21 Décembre 1993

**Sophie Gicquel**

---

**Neuropeptide FF et Modulation opioïde :  
Conception de sondes pharmacologiques**

---



**JURY**

M.	J. Cros	Président
M.	M. Briley	Rapporteur
M.	L. Pradayrol	Examineur
M.	G. Simonnet	Examineur
M.	J.-P Vincent	Rapporteur
M.	J.-M. Zajac	Directeur de thèse



LISTE DES FIGURES et ILLUSTRATIONS.....	8
INTRODUCTION et rappels bibliographiques.....	11
I- LE SYSTEME OPIOIDE.....	12
A- Les ligands opioïdes endogènes.....	12
B- Les récepteurs opioïdes.....	14
C- Aspects biochimiques de l'interaction ligand-récepteurs opioïdes.....	17
D- Effets pharmacologiques des opioïdes.....	18
II- TOLERANCE ET DEPENDANCE AUX OPIACES.....	21
A- Adaptation de la sécrétion des peptides opioïdes endogènes.....	22
B- Modification des propriétés des récepteurs opioïdes au cours d'un traitement chronique aux opiacés.....	24
B1- Adaptation in vitro.....	25
B2- Adaptation in vivo.....	26
C- Adaptation des mécanismes de transduction du message opioïde.....	28
C1- Adaptation in vitro.....	28
C2- Adaptation in vivo.....	29
D- Structures et systèmes neuronaux impliqués dans le développement de la tolérance à la morphine.....	30
III- SYSTEMES COMPENSATEURS OPIOIDES.....	33

IV- LE SYSTEME NEUROPEPTIDE FF OU F8Famide.....	36
A- Localisation du NPFF (F8Famide) dans le tissu nerveux.....	37
B- Récepteurs du NPFF.....	38
B1- Localisation.....	38
B2- Transduction du signal.....	39
C- Effets pharmacologiques du NPFF.....	40
D- Implication du NPFF dans la tolérance et la dépendance aux substances opiacées.....	42
 OBJECTIFS.....	 44
 MATERIELS ET METHODES.....	 47
 I- SYNTHÈSE PEPTIDIQUE.....	 48
 II- AFFINITÉ DES PEPTIDES POUR LES RECEPTEURS AU NPFF.....	 48
 III- ETUDE DE LA DEGRADATION DES ANALOGUES DU NPFF.....	 50
A- Préparation membranaire de cerveau de souris.....	50
B- Préparation et incubation des coupes de cerveau de souris.....	50
C- Analyse HPLC des surnageants d'incubation.....	51
C1- Vitesse de dégradation du [Tyr <sup>1</sup> ]NPFF.....	51
C2- Détermination des métabolites.....	52
C3- Vitesse de dégradation des dérivés du NPFF.....	52

IV- MODULATION DE L'ANALGESIE MORPHINIQUE PAR LE NPFF.....	52
A- Etude structure-activité.....	53
B- Effets des analogues.....	54
C- Traitements chroniques.....	54
V- EFFETS DES ANALOGUES SUR LE TRANSIT INTESTINAL CHEZ LA SOURIS.....	56
VI- IMPLICATION DU NPFF DANS LA DEPENDANCE PHYSIQUE AUX SUBSTANCES OPIOIDES.....	56
RESULTATS.....	59
I- ETUDE DES RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE.....	60
Introduction.....	60
A- Modifications de la séquence du NPFF.....	63
B- Influence des modifications de séquence du NPFF sur l'affinité.....	64
C- Capacité des analogues du NPFF à réverser l'analgésie induite par la morphine.....	66
Discussion.....	68
II- ETUDE DE LA DEGRADATION DU [Tyr <sup>1</sup> ]NPFF.....	70
Introduction.....	70
A- Dégradation du [Tyr <sup>1</sup> ]NPFF dans une préparation membranaire de cerveau de souris.....	71

B- Dégradation du [Tyr <sup>1</sup> ]NPFF dans une suspension de coupes de cerveau de souris.....	72
B1- Identification des métabolites produits par la dégradation.....	73
B2- Vitesse de dégradation du [Tyr <sup>1</sup> ]NPFF en présence d'inhibiteurs de peptidases.....	76
Discussion.....	77
III- CONCEPTION D'ANALOGUES DU NPFF.....	79
Introduction.....	79
A- Conception de dérivés du NPFF: modifications de séquence apportées.....	80
B- Affinité des dérivés de synthèse.....	81
C- Résistance à la dégradation des dérivés du NPFF.....	82
D- Capacité des dérivés à réverser l'analgésie induite par la morphine.....	84
Discussion.....	87
IV- EFFETS DES DERIVES DU NPFF ET MODULATION OPIOÏDE.....	89
A- Effets sur la perception de la douleur.....	89
Introduction.....	89
Effets des dérivés sur la perception de la douleur.....	89
Discussion.....	92
B- Effets des dérivés du NPFF sur le transit intestinal chez la souris.....	94
Introduction.....	94
Effets des dérivés du NPPF sur la motilité intestinale.....	94
Discussion.....	100

Comparaison des effets du (1DME)Y8Fa et du(3D)Y8Fa.....	102
NPFF et modulation des effets opioïdes.....	103
V- IMPLICATION DU NPFF DANS LE DEVELOPPEMENT DE LA TOLERANCE ET LA DEPENDANCE.....	105
A- Capacité des analogues à provoquer un syndrome de sevrage.....	105
Introduction.....	105
Comparaison du quasi-syndrome induit par le (3D)Y8Fa, le (1DME)Y8Fa et du sevrage provoqué par la naloxone.....	106
Discussion.....	111
B- Effets du NPFF sur le développement de la tolérance aux effets analgésiques de la morphine.....	114
Introduction.....	114
Effet du (1DME)Y8Fa sur le développement de la tolérance.....	115
Discussion.....	116
DISCUSSION.....	124
Propriétés des dérivés synthétisés.....	126
NPFF et modulation opioïde.....	129
Différences d'effet des dérivés du NPFF : spécificité d'espèce.....	135
Rôle du NPFF dans le développement de la tolérance et de la dépendance aux substances opiacées.....	137
Liste des publications et communications.....	142
BIBLIOGRAPHIE.....	146