Published in final edited form as:

Ann Pharm Fr. 2010 January ; 68(1): 3–11. doi:10.1016/j.pharma.2009.12.001.

Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues¹

[The endogenous opioid system and drug addiction]

Rafael Maldonado^{a,*}

^aLaboratori de Neurofarmacologia, Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Résumé

L'addiction aux drogues est une maladie psychiatrique chronique qui conduit à d'importantes altérations adaptatives dans les circuits de récompense du cerveau. Plusieurs systèmes de neurotransmission sont impliqués dans ces modifications. Cependant, un des systèmes neurochimiques qui joue un rôle essentiel dans l'addiction est le système opioïde endogène. Les récepteurs opioïdes et les peptides opioïdes endogènes sont très largement présents dans les structures cérébrales qui contrôlent les phénomènes de récompense, en particulier le système mésolimbique. Ces récepteurs et peptides opioïdes participent d'une manière sélective à plusieurs aspects des processus addictifs induits par les opiacés, les cannabinoïdes, les psychostimulants, l'alcool et la nicotine. Cette revue rend compte de l'état actuel des connaissances sur la participation de chaque composante du système opioïde endogène dans les propriétés addictives des différentes drogues.

Summary

Drug addiction is a chronic brain disorder leading to complex adaptive changes within the brain reward circuits. Several neurotransmitters, including the endogenous opioid system are involved in these changes. The opioid system plays a pivotal role in different aspects of addiction. Thus, opioid receptors and endogenous opioid peptides are largely distributed in the mesolimbic system and modulate dopaminergic activity within the reward circuits. Opioid receptors and peptides are selectively involved in several components of the addictive processes induced by opioids, cannabinoids, psychostimulants, alcohol and nicotine. This review is focused on the contribution of each component of the endogenous opioid system in the addictive properties of the different drugs of abuse.

Mots clés

Morphine; alcool; nicotine; cocaïne; cannabinoïdes; naltrexone

¹Communication présentée à l'Académie de pharmacie lors de la séance académique du 1er juillet 2009.

© 2010 Elsevier Masson SAS, All rights reserved.

*Auteur correspondant : rafael.maldonado@upf.edu.

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Keywords

Morphine; alcohol; nicotine; cocaine; cannabinoid; naltrexone

L'addiction, une maladie

L'addiction est une maladie psychiatrique chronique, caractérisée par : l'utilisation compulsive d'une drogue ; la perte de contrôle dans l'usage malgré ses conséquences négatives ; et la rechute, avec reprise de la consommation même après de longues périodes d'abstinence. Plusieurs facteurs déterminent le risque de devenir dépendant aux drogues. La vulnérabilité à l'addiction est déterminée par la forme d'exposition aux différentes drogues et aussi par des facteurs génétiques et environnementaux. L'âge du début de la consommation de la drogue ainsi que la possible existence d'autres pathologies psychiatriques sont des facteurs majeurs pour déterminer le risque de devenir dépendant [1]. L'identification des mécanismes neurobiologiques impliqués dans les processus addictifs est essentielle afin de pouvoir développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le contrôle de cette maladie [2].

Le point commun pour l'initiation des processus addictifs induits par toutes les drogues réside dans leur capacité d'activer les circuits de récompense du cerveau [3]. La localisation et les mécanismes impliqués dans les effets des drogues sur les circuits de récompense sont aujourd'hui bien connus. En effet, le système dopaminergique mésolimbique est directement impliqué dans les effets renforçants induits par l'ensemble des drogues. Ainsi, tous les psychotropes qui induisent un comportement addictif, tels l'alcool, la nicotine, les opiacés, les cannabinoïdes et les psychostimulants, augmentent l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques et les niveaux extracellulaires de dopamine (DA) dans le noyau accumbens (NAc) [4], ce qui est relié à leurs effets renforçants. L'administration répétée de ces drogues produit des altérations importantes dans les circuits de récompense, ce qui entraîne des modifications progressives du comportement et finalement conduit au développement de l'addiction.

Ces altérations vont persister pendant de longues périodes même après l'arrêt de la consommation de ces drogues [5]. Cependant, des systèmes neurochimiques autres que le système dopaminergique, participent aux modifications adaptatives qui conduisent à l'addiction. Un des principaux systèmes qui a été proposé comme le *substratum* commun du processus addictif induit par toutes les drogues est le système opioïde endogène.

Le système opioïde endogène

Le système opioïde endogène est représenté par des peptides opioïdes et des récepteurs opioïdes qui sont très largement distribués dans le système nerveux central ainsi que dans plusieurs tissus périphériques. L'existence dans le cerveau de récepteurs membranaires spécifiques des opiacés a été montrée pour la première fois en 1973 [6;7;8]. L'hétérogénéité de ces sites de liaison a été démontrée quelques années plus tard [9]. Cependant, il a fallu attendre les années 90 pour arriver au clonage et à la caractérisation moléculaire des trois différents types de récepteurs opioïdes : mu, delta et kappa [10;11]. Les récepteurs opioïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires, couplés à des protéines Gi/Go, dont l'activation induit dans les cellules des effets inhibiteurs : diminution de la synthèse d'AMPc, de l'activité des canaux Ca²⁺ voltage-dépendant et ouverture de canaux K⁺ [12]. Un quatrième membre de la famille des récepteurs opioïdes, le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL1) a été cloné en 1994 [13]. Ce récepteur montre une forte homologie avec les autres récepteurs opioïdes mais n'a pas d'affinité pour les ligands classiques de ces récepteurs comme la naloxone [14]. La distribution de récepteurs

opioïdes a été obtenue grâce aux techniques de liaison [15;16], d'hybridation *in situ* [17] et d'immunohistochimie [18;19;20]. Les récepteurs opioïdes mu sont distribués préférentiellement dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire. Les récepteurs delta sont trouvés surtout au niveau du cortex, le striatum et les noyaux du pont, et les récepteurs kappa dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et le noyau du tractus solitaire. En ce qui concerne le récepteur ORL1, les plus hautes densités de sites de liaison ont été trouvées dans le cortex, l'amygdale, l'hippocampe postérieur, le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux mamillaires, le locus coeruleus et le noyau du raphé dorsal [21].

D'autre part, trois précurseurs différents des peptides opioïdes endogènes ont été identifiés et clonés : proopiomélanocortine, proenképhaline et prodynorphine. Ces trois précurseurs génèrent divers peptides opioïdes y inclus la bêta-endorphine, les met- et leu-enképhaline, les dynorphines et néoendorphines, respectivement [22]. La proopiomélanocortine est produite essentiellement dans le lobe intermédiaire de l'hypophyse, mais elle est aussi présente dans des neurones de l'hypothalamus et du tronc cérébral [23]. Les dérivés de la proenképhaline sont très largement distribués dans le cerveau. Le striatum est la région la plus riche en ARNm de la proenképhaline et en peptides dérivés de ce précurseur, et la majorité de ces neurones enképhalinergiques innervent le globus pallidus. On trouve également dans de nombreux noyaux hypothalamiques de fortes concentrations d'ARNm de la proenképhaline [24]. Les enképhalines se rencontrent aussi dans d'autres régions cérébrales comme le bulbe et les tubercules olfactifs, le cortex, le noyau accumbens, l'amygdale, le septum latéral, l'hippocampe, le thalamus, le noyau interpedunculaire et plusieurs noyaux du tronc cérébral impliqués dans le contrôle physiologique de la douleur, la respiration et les fonctions motrices [25]. Les dérivés de la prodynorphine sont largement distribués dans le cerveau notamment dans des noyaux renfermant également de la bêta-endorphine ou des dérivés de la proenképhaline, tels que l'hippocampe, la substance noire, le noyau accumbens et la neurohypophyse [26].

Les peptides opioïdes endogènes ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde. La bêta-endorphine manifeste une affinité préférentielle pour les récepteurs mu, la met- et la leu-enképhaline montrent une meilleure affinité pour les récepteurs delta, et les dynorphines et néoendorphines pour les récepteurs kappa [27].

Les peptides opioïdes endogènes sont inactivés par un mécanisme de dégradation enzymatique. Deux enzymes sont impliquées dans la dégradation des enképhalines endogènes : l'endopeptidase neutre (néprilysine) qui coupe la liaison glycinephénylalanine ; et l'aminopeptidase N qui hydrolyse la liaison tyrosine-glycine [28].

Un autre peptide opioïde endogène, qui présente une forte affinité pour le récepteur nociceptine/orphanine FQ, le peptide N/OFQ, a été découvert plus récemment [29]. L'ARNm de ce peptide N/OFQ est détecté dans les neurones de multiples structures situées au niveau du diencephale et du tronc cérébral [30]. Tous ces peptides, à l'exception du peptide N/OFQ, ont la même séquence N-terminal (Tyr-Gly-Gly-Phe) qui apparaît indispensable pour l'activité sur les récepteurs opioïdes [31]. Deux autres peptides, l'endomorphine 1 et 2, ont été identifiés comme de possibles ligands endogènes sélectifs des récepteurs mu [32]. Cependant, il n'a pas été possible d'identifier le gène codant leur précurseur protéique.

Le système opioïde endogène joue un rôle très important dans le contrôle physiologique des circuits cérébraux de récompense. Ainsi, les récepteurs et peptides opioïdes sont très largement distribués dans les structures cérébrales associées aux circuits de récompense et

motivation tels que l'aire tegmentale ventrale (ATV), le noyau accumbens (NAc), l'amygdale dans son extension la plus large et le cortex préfrontal [32].

Système opioïde endogène et addiction aux opiacés

Les effets renforçants des drogues opiacées sont induits par l'activation du système opioïde endogène au niveau du NAc et de l'ATV. Ainsi, les opiacés augmentent la libération de DA dans le système limbique par l'activation des récepteurs mu et delta dans le NAc [33;34], et par l'inhibition de l'activité GABAergique induite par les récepteurs mu au niveau de l'ATV [35]. Dans l'ATV, les récepteurs mu sont surtout localisés au niveau présynaptique, sur les neurones GABA qui inhibent l'activité des neurones dopaminergiques [36]. Plusieurs études ont montré que les récepteurs mu, delta et kappa jouent un rôle différent dans les effets renforçants des opiacées. Ainsi, les agonistes mu sont ceux qui ont la plus forte efficacité pour induire des effets renforçants [37]. En effet, la morphine, comme d'autres agonistes mu, est auto-administrée par l'Homme et les animaux de laboratoire, tandis que les antagonistes préférentiels des récepteurs mu, comme la naloxone et la naltrexone, induisent des effets dysphoriques/aversifs chez l'Homme et l'animal de laboratoire [38]. Les récepteurs mu sont aussi responsables des effets renforçants de la morphine [39]. Les agonistes delta peuvent également induire des effets renforçants [40;41] par l'activation des récepteurs delta localisés dans le NAc [42]. En accord avec ces résultats, les agonistes mu et delta sont capables d'induire un comportement d'auto-administration intracérébrale [37]. Cependant, la puissance des agonistes delta pour induire ce comportement, est cent fois plus faible que celle des agonistes mu [37] et mille fois plus faible pour augmenter la libération de DA au niveau du NAc [43]. Les agonistes mu et delta sont aussi capables d'augmenter le seuil de renforcement dans le paradigme de l'auto-stimulation intracérébrale, ce qui démontre une activation des circuits de récompense [44].

Cependant, certaines études ont mis en question le rôle des récepteurs delta dans les effets renforçants. Ainsi, les effets renforçants d'un agoniste sélectif des récepteurs delta, la deltorphine II, sont supprimés chez la souris knockout/déficiente en récepteurs mu, ce qui suggère que le renforcement induit par cet agoniste delta est dû à une réactivité croisée avec les récepteurs mu [40].

Les récepteurs opioïdes kappa semblent jouer un rôle opposé à celui des récepteurs mu et delta. Ainsi, les agonistes kappa augmentent le seuil de renforcement dans le modèle d'auto-stimulation intracérébrale [45] et induisent une aversion de place conditionnée [46;47]. Les récepteurs kappa et leurs ligands endogènes, les dynorphines, sont fortement exprimés dans le NAc [17] et contrôlent l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques [48]. Ainsi, les niveaux extracellulaires de DA sont diminués au niveau du NAc chez la souris knockout/déficiente en récepteurs kappa [48], ce qui suggère que le système dynorphine/récepteur opioïde kappa inhibe d'une façon tonique la transmission dopaminergique dans le système mésolimbique et diminue de cette façon les effets renforçants induits par les opiacés et par d'autres drogues [49].

Finalement, les récepteurs mu sont les principaux responsables du développement de la tolérance et la dépendance physique induites par les opiacés classiques, comme la morphine [50]. Cependant, les récepteurs delta semblent jouer un rôle modulateur de cette réponse. En effet, la tolérance aux effets locomoteurs de la morphine est diminuée chez la souris knockout/déficiente en récepteurs delta [50] et la diminution de la formation d'hétérodimères entre les récepteurs mu et delta diminue la tolérance aux effets antinociceptifs de la morphine [51].

Rôle du système opioïde dans l'addiction aux cannabinoïdes

Les propriétés addictives des cannabinoïdes sont reliées à l'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 qui sont très abondants dans le système nerveux central, y compris les circuits de récompense [52]. Les études anatomiques ont montré une distribution conjointe des récepteurs CB1 et des mu-opioïdes dans le système limbique, dans lequel des liaisons fonctionnelles et des interactions bidirectionnelles entre ces deux systèmes ont été décrites [53;54]. De plus, les récepteurs cannabinoïdes CB1 et mu-opioïdes peuvent former dans le NAc des hétérodimères qui modulent la libération du GABA et du glutamate [55]. Le système opioïde est impliqué dans plusieurs réponses pharmacologiques des cannabinoïdes en liaison avec ses propriétés addictives. Ainsi, l'antagoniste opioïde naloxone est capable de bloquer la libération de DA induite par le D9-tetrahydrocannabinol (THC) dans le NAc chez le rat [56;57]. D'autre part, la naloxone inhibe les effets de l'agoniste cannabinoïde WIN 55,212-2 sur la libération de GABA dans le pallidum ventral [58].

La participation du système opioïde dans les effets renforçants des cannabinoïdes a été démontrée par des études pharmacologiques et génétiques [59]. Ainsi, la préférence de place induite par le THC est supprimée chez la souris knockout/déficiente en récepteurs mu [60] et chez la souris double mutante déficiente simultanément en récepteurs mu et en récepteurs delta [61], alors que cette préférence de place n'est pas modifiée chez la souris déficiente en récepteurs delta ou en récepteurs kappa [60]. En accord avec ces résultats, la naloxone bloque l'auto-administration des agonistes cannabinoïdes chez le rongeur [62] et la naltrexone diminue l'auto-administration de THC chez le singe [63].

Les études de discrimination de drogues ont également montré que les récepteurs mu, mais non les récepteurs delta ou kappa, sont impliqués dans les effets discriminatifs du THC [64]. De plus, le système opioïde joue un rôle important dans la rechute d'un comportement de recherche de cannabinoïdes parce que l'héroïne, mais pas la cocaïne, induit une rechute d'un comportement de recherche de l'agoniste cannabinoïde WIN 55,212-2 chez le rat [65]. Le système opioïde participe aussi aux effets dysphoriques induits par des doses élevées de cannabinoïdes. Ainsi, l'aversion de place induite par des doses élevées de THC est supprimée chez la souris knockout/déficiente en prodynorphine [66] ou en récepteurs kappa [60], et elle est augmentée chez la souris n'exprimant plus le gène DREAM, qui réprime la transcription de la prodynorphine [67]. D'autre part, la souris knockout/déficiente en prodynorphine s'auto-administre par voie intraveineuse de façon accrue l'agoniste cannabinoïde WIN 55,212-2 [68].

Le système opioïde joue aussi un rôle important dans la composante physique de la dépendance des cannabinoïdes. Les manifestations physiques de sevrage au THC sont réduites chez la souris double mutante, déficiente simultanément en récepteurs mu et en récepteurs delta [61], ainsi que chez la souris knockout/déficiente en pré-proenkephaline [69], mais elles ne sont pas modifiées par le simple knockout des récepteurs mu, delta ou kappa [60]. Cependant, une étude précédente avait montré que les manifestations physiques de sevrage aux cannabinoïdes étaient diminuées chez la souris knockout/déficiente en récepteurs mu en utilisant des doses plus élevées de THC [70]. D'autre part, le développement de la tolérance aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes est réduit chez la souris déficiente en pré-proenkephaline [69], mais elle n'est pas modifiée chez les souris knockout/déficiences en récepteurs mu, delta ou kappa [60].

Rôle du système opioïde dans l'addiction aux psychostimulants

Beaucoup d'études ont évalué la participation du système opioïde dans les effets addictifs des psychostimulants. Ce chapitre résume les études sur la participation du système opioïde dans l'addiction à la cocaïne, le psychostimulant qui représente le problème le plus

important de consommation. La cocaïne augmente l'activité dopaminergique mésolimbique par blocage des systèmes de transport des monoamines [71] et ses effets renforçants sont directement associés à cette augmentation d'activité dopaminergique [3]. Cependant, d'autres systèmes de neurotransmission comme le système opioïde participent aussi aux effets renforçants de la cocaïne. En effet, des études pharmacologiques ont montré que le blocage des récepteurs opioïdes modifie les propriétés renforçantes de la cocaïne. Les antagonistes préférentiels des récepteurs mu naloxone et naltrexone [72;73], ainsi que les antagonistes sélectifs des récepteurs mu naloxonazine et CTAP [74;75] diminuent la préférence de place induite par la cocaïne chez le rongeur. D'autre part, la préférence de place suscitée par la cocaïne est supprimée chez la souris traitée par des oligonucléotides antisenses dirigés contre l'ARN codant les récepteurs mu [76]. L'administration systémique de naloxone ou de naltrexone [77], de même que l'injection de naltrexone dans l'ATV [78], diminuent l'auto-administration de cocaïne chez le rat. En accord avec ces résultats, l'autoadministration de cocaïne est réduite chez la souris knockout/déficiente en récepteurs mu [79]. Cependant, des résultats opposés ont été également décrits. En effet, la micro-injection dans l'ATV d'un agoniste mu sélectif, le DAMGO diminue d'une façon dose-dépendante l'auto-administration de cocaïne, tandis qu'un antagoniste mu sélectif, le CTOP, produit des effets mineurs dans ces conditions expérimentales [80].

Les récepteurs opioïdes de type delta semblent également impliqués dans les effets renforçants de la cocaïne. Ainsi, l'antagoniste sélectif des récepteurs delta, le naltrindole, diminue la préférence de place induite par la cocaïne [81;82] et l'auto-administration de cocaïne chez le rat [83]. Cependant, d'autres études ont montré que le naltrindole ne diminue l'auto-administration de cocaïne que d'une façon partielle, et à des doses très élevées pour lesquelles il diminue aussi l'activité locomotrice et n'est plus sélectif des récepteurs delta [84]. Des études plus récentes ont permis d'éclaircir ces résultats controversés. Ainsi, la micro-injection de naltrindole au niveau du NAc diminue l'auto-administration de cocaïne, alors qu'au niveau de l'ATV, elle augmente ce comportement et qu'elle n'a pas d'effet après la micro-injection au niveau de l'amygdale ; cela suggère un rôle différent des récepteurs delta selon la structure cérébrale considérée [85].

Plusieurs études ont démontré que les agonistes des récepteurs opioïdes kappa sont capables de diminuer les effets renforçants de la cocaïne dans le modèle de la préférence de place [73], de l'auto-administration intraveineuse [86] et de l'auto-stimulation intracérébrale [87]. En accord avec ces résultats, l'administration répétée de cocaïne augmente l'activité du système dynorphine/récepteur opioïde kappa ce qui pourrait correspondre à un mécanisme homéostatique s'opposant aux effets de la cocaïne sur les circuits de récompense [60]. L'activation de ce système pourrait diminuer les conséquences associées à l'augmentation de l'activité dopaminergique induite par les psychostimulants [48]. Cependant, les effets des antagonistes kappa sur l'autoadministration de cocaïne demeurent controversés. Certains auteurs suggèrent que ces antagonistes diminuent l'auto-administration de cocaïne [88], alors que d'autres n'observent aucune réponse [80;86].

Rôle du système opioïde dans l'addiction à l'alcool

La participation des différentes composantes du système opioïde endogène dans les effets renforçants de l'alcool a été décrite dans plusieurs études. Les antagonistes des récepteurs mu et delta comme la naltrexone, la naloxonazine et le naltrindole diminuent l'augmentation des niveaux extracellulaires de DA induite par l'alcool au niveau du NAc [89;90;91]. Cette réponse biochimique de l'alcool dans le NAc est aussi diminuée chez la souris knockout/déficiente en récepteurs mu [90]. D'autre part, l'auto-administration opérante d'alcool est supprimée chez la souris knockout/déficiente en récepteurs mu [92], tandis qu'elle est

augmentée chez la souris déficiente en récepteurs delta [93]. La consommation d'alcool est aussi diminuée chez la souris déficiente en bêta-endorphine, mais cette consommation n'est pas modifiée chez la souris déficiente en pré-proenképhaline, ce qui démontre un rôle prédominant de la bêta-endorphine dans les effets renforçants de l'alcool [94]. Des études avec différentes lignées de rats et de souris sélectionnées d'un point de vue génétique pour leur consommation d'alcool font apparaître également une corrélation directe entre l'activité fonctionnelle des récepteurs mu et la préférence à l'alcool [95;96]. En accord avec les résultats obtenus chez l'animal de laboratoire, des variations au niveau des gènes qui codent le récepteur mu et la propiomélanocortine ont été associées à des facteurs de risque pour l'addiction à l'alcool chez l'Homme [97;98]. De plus, une association entre la vulnérabilité à la dépendance à l'alcool et les variations des gènes qui codent le récepteur kappa et la prodynorphine a été également décrite [99], ce qui est en accord avec la capacité d'un antagoniste kappa, la nor-binaltorphimine, de modifier l'auto-administration d'alcool chez le rat dépendant [100].

Rôle du système opioïde dans l'addiction à la nicotine

Plusieurs composés chimiques participent aux effets addictifs du tabac. Cependant, la nicotine semble le principal composé responsable de cette addiction. Tout d'abord, la nicotine induit des réponses opposées sur le niveau de l'anxiété, un élément qui participe à ses effets addictifs et qui est modulé par le système opioïde. En effet, un antagoniste des récepteurs mu, la beta-funaltrexamine bloque les réponses anxiolytiques de la nicotine, un antagoniste des récepteurs delta, le naltrindole augmente ses effets anxiogéniques ; un antagoniste des récepteurs kappa, la norbinaltorphimine, n'a pas d'effet sur ces réponses [101]. D'autre part, les effets anxiogéniques de la nicotine sont réduits chez la souris knockout/déficiente en bêta-endorphine [102]. Le système opioïde est aussi impliqué dans le développement de la tolérance aux effets antinociceptifs de la nicotine. Ainsi, l'administration répétée de nicotine induit une tolérance croisée avec la morphine [103;104] et augmente l'activité fonctionnelle des récepteurs mu au niveau spinal [105]. D'autre part, la souris knockout/déficiente en récepteurs mu, développe une tolérance plus rapide aux effets antinociceptifs de la nicotine que la souris contrôle.

Ceci suggère que l'augmentation de l'activité des récepteurs mu pourrait être un mécanisme adaptatif s'opposant au développement de la tolérance à la nicotine [105].

Le système opioïde joue un rôle important dans les effets renforçants de la nicotine.

L'efficacité de la naltrexone pour réduire la consommation de tabac représente une première démonstration de ce rôle [106]. En accord avec ce constat, les effets renforçants de la nicotine sont supprimés chez la souris knockout/déficiente en récepteurs mu [107] ainsi que chez la souris déficiente en pré-proenképhaline [108], ce qui montre une participation des enképhalines endogènes via l'activation des récepteurs mu. De plus, la souris déficiente en pré-proenképhaline montre une réduction des effets de la nicotine sur la libération de DA au niveau du NAc [108]. La souris knockout/déficiente en bêta-endorphine montre également une diminution des effets renforçants de la nicotine [102]. Les récepteurs kappa et leurs ligands endogènes, les dynorphines, jouent un rôle opposé à celui des enképhalines et de la bêta-endorphine.

En effet, la souris knockout/déficiente en prodynorphine montre une amélioration de l'auto-administration de nicotine. Un déplacement vers la gauche de la courbe dose-réponse d'acquisition du comportement d'auto-administration de nicotine est observé chez cette souris knockout, ce qui suggère que les dynorphines pourraient participer aux effets aversifs de cette drogue [109].

Diverses études montrent que le système opioïde est également impliqué dans la dépendance physique induite par la nicotine. En effet, un antagoniste des récepteurs opioïdes, la naloxone, déclenche des signes somatiques d'abstinence chez les grands consommateurs de tabac [110]. Ces antagonistes opioïdes précipitent aussi des signes de sevrage chez les animaux dépendants de la nicotine [111]. De plus, les manifestations somatiques du sevrage nicotinique sont diminuées chez la souris knockout/déficiente en récepteurs mu [107] ou en pré-proenképhaline [108]. Cependant, l'absence de prodynorphine [109] ou de bêta-endorphine [102] ne modifie pas la sévérité du sevrage nicotinique. D'autres études montrent que le système opioïde participe également aux effets aversifs/dysphoriques associés au syndrome de sevrage à la nicotine. Ainsi, la naloxone induit une aversion conditionnée chez des animaux traités chroniquement par la nicotine [111;112]. De plus, l'administration d'agonistes des récepteurs mu, delta ou kappa réduit la capacité de la mécamylamine (un antagoniste des récepteurs nicotiniques) à induire une aversion de place chez les animaux dépendants de nicotine [113;114].

Conclusions

Le système opioïde endogène représente un substrat neurobiologique commun pour certaines composantes des processus addictifs induits par l'ensemble des drogues. Ainsi, les récepteurs opioïdes mu sont directement impliqués dans les propriétés renforçantes des opiacées de l'alcool de la nicotine, des cannabinoïdes, et peut-être aussi des psychostimulants. Ces récepteurs mu sont également responsables de la composante physique de la dépendance induite par les opiacées et jouent un rôle important dans la dépendance physique suscitée par les cannabinoïdes et la nicotine. Les récepteurs opioïdes delta semblent jouer un rôle complémentaire à celui des récepteurs mu et participent à la modulation des effets renforçants des opiacés de l'alcool, de la nicotine et des psychostimulants. Les peptides opioïdes qui interviennent dans cet ensemble de réponses ont été également identifiés. La bêta-endorphine est impliquée dans les effets renforçants de l'alcool et de la nicotine, quant aux enképhalines endogènes, elles sont nécessaires afin d'obtenir les effets renforçants des cannabinoïdes et de la nicotine. Le système dynorphine/récepteur kappa joue un rôle opposé à celui des autres composantes du système opioïde. Ainsi, l'activité des récepteurs kappa et de la dynorphine est augmentée par l'administration des différentes drogues afin de diminuer les conséquences de l'augmentation de l'activité dopaminergique mésolimbique, y compris les effets renforçants. Les études cliniques qui montrent l'association de variations génétiques des diverses composantes du système opioïde et le risque d'addiction soulignent l'importance de ce système endogène dans l'addiction et ouvrent des perspectives thérapeutiques pour le développement de nouvelles stratégies pour le traitement de cette importante maladie mentale qu'est l'addiction.

Acknowledgments

Remerciements Je tiens à remercier le Professeur Jean Féger pour son soutien continu et sa disponibilité pour la correction de ce manuscrit ainsi que Neus Morgui pour son assistance technique dans la préparation du manuscrit.

References

1. Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl Med.* 2003; 349:975–86.
2. Koob, GF.; Le Moal, M. *Neurobiology of Addiction.* London: Elsevier; 2006.
3. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science.* 1997; 278:52–8. [PubMed: 9311926]
4. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology.* 2004; 47(Suppl 1):227–41. [PubMed: 15464140]

5. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009; 56:3–8. [PubMed: 18617195]
6. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*. 1973; 179:1011–14. [PubMed: 4687585]
7. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1973; 70:1947–49. [PubMed: 4516196]
8. Terenius L. Characteristics of the “receptor” for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1973; 33:377–84.
9. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 1976; 197:517–32. [PubMed: 945347]
10. Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*. 1992; 258:1952–55. [PubMed: 1335167]
11. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:12048–52. [PubMed: 1334555]
12. Law PY, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000; 40:389–430. [PubMed: 10836142]
13. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett*. 1994; 341:33–8. [PubMed: 8137918]
14. Zeilhofer HU, Calò G. Nociceptin/orphanin FQ and its receptor--potential targets for pain therapy? *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306:423–29. [PubMed: 12721334]
15. Goodman RR, Snyder SH, Kuhar MJ, Young WS. Differentiation of delta and mu opiate receptor localizations by light microscopic autoradiography. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77:6239–43. [PubMed: 6255483]
16. Waksman G, Hamel E, Fournié-Zaluski MC, Roques BP. Autoradiographic comparison of the distribution of the neutral endopeptidase “enkephalinase” and mu delta opioid receptors in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83:1523–27.
17. Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ. Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci*. 1995; 18:22–9. [PubMed: 7535487]
18. Arvidsson U, Dado RJ, Riedl M, Lee JH, Laww PY, Loh H, Elde R, Wessendorf MW. Delta-opioid receptor immunoreactivity: distribution in brainstem and spinal cord, and relationship to biogenic amines and enkephalin. *J Neurosci*. 1995; 15:1215–35. [PubMed: 7532700]
19. Arvidsson U, Riedl M, Chakrabarti S, Lee JH, Nakano AH, Dado RJ, Loh HH, Law PY, Wessendorf MW, Elde R. Distribution and targeting of a mu-opioid receptor (MOR1) in brain and spinal cord. *J Neurosci*. 1995; 15:3328–41. [PubMed: 7751913]
20. Mansour A, Burke S, Public RJ, Akil H, Watson SJ. Immunohistochemical localization of the cloned kappa receptor in the rat CNS pituitary. *Neuroscience*. 1996; 71:671–90. [PubMed: 8867040]
21. Florin S, Leroux-Nicollet I, Meunier JC, Costentin J. Autoradiographic localization of [3H] nociceptin binding sites from telecephalic to mesencephalic regions of the mouse brain. *Neurosci Lett*. 1997; 230:33–6. [PubMed: 9259457]
22. Kieffer BL, Gaveriaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol*. 2002; 66:285–306. [PubMed: 12015197]
23. Meador-Woodruff JH, Pellirito B, Vaudry H, Jegous S, Seidah NG, Watson SJ, Akil H. Regional processing of the N- and C-terminal domains of proopiomelanocortin in monkey pituitary and brain. *Neuropeptides*. 1988; 11:111–18. [PubMed: 2968525]
24. Pittius CW, Kley N, Loeffler JP, Höllt V. Quantitation of proenkephalin A messenger RNA in bovine brain, pituitary and adrenal medulla: correlation between mRNA and peptides levels. 1985; 4:1527–60.

25. Höllt V, Przewlocki R, Haarmann I, Almeida OF, Kley N, Millan MJ, Herz A. Stress-induced alterations in the levels of mRNA coding for poopiomelanocortin and prolactin in rat pituitary. *Neuroendocrinology*. 1986; 43:227–82.
26. Khachaturian H, Lewis ME, Tsou K, Watson SJ. Anatomy of the CNS opioid systems. *Trends Neurosci*. 1985; 8:111–19.
27. Roth-Deri I, Green-Sadan I, Yadid G. Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement. *Prog Neurobiol*. 2008; 86:1–21. [PubMed: 18602444]
28. Roques BP, Noble F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1993; 45:87–146. [PubMed: 8475170]
29. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*. 1995; 377:532–35. [PubMed: 7566152]
30. Ikeda K, Watanabe M, Ichikawa T, Kobayashi T, Yano R, Kumanishi T. Distribution of prepro-nociceptin/orphanin FQ mRNA and its receptor mRNA in developing and adult mouse central nervous systems. *J Comp Neurol*. 1998; 339:139–51. [PubMed: 9725707]
31. Akil H, Meng F, Devine DP, Watson SJ. Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid systems: implications for the treatment of opiate addiction. *Semin Neurosci*. 1997; 9:70–83.
32. Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature*. 1997; 386:499–502. [PubMed: 9087409]
33. Hirose N, Murakawa K, Takada K, Oi Y, Suzuki T, Nagase H, et al. Interactions among mu-and delta-opioid receptors, especially putative delta1-and delta2-opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2005; 135:213–25. [PubMed: 1611831]
34. Yoshida Y, Koide S, Hirose N, Takada K, Tomiyama K, Koshikawa N. Fentanyl increases dopamine release in rat nucleus accumbens: involvement of mesolimbic muand delta-2-opioid receptors. *Neuroscience*. 1999; 92:1357–65. [PubMed: 10426490]
35. Johnson S, North R. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci*. 1992; 12:483–88. [PubMed: 1346804]
36. Steffensen SC, Stobbs SH, Colago EE, Lee RS, Koob GF, Gallegos RA, et al. Contingent and non-contingent effects of heroin on mu-opioid receptor-containing ventral tegmental area GABA neurons. *Exp Neurol*. 2006; 202:139–51. [PubMed: 16814775]
37. Devine DP, Wise RA. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *J Neurosci*. 1994; 14:1978–84. [PubMed: 8158252]
38. Shippenberg TS, LeFevour A, Chefer VI. Targeting endogenous mu-and deltaopioid receptor systems for the treatment of drug addiction. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008; 7:442–53. [PubMed: 19128202]
39. Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the m-opioid receptor gene. *Nature*. 1996; 383:819–23. [PubMed: 8893006]
40. Hutcheson DM, Matthes HW, Valjent E, Sánchez-Blázquez P, Rodríguez-Díaz M, Garzón J, Kieffer BL, et al. Lack of dependence and rewarding effects of deltorphin II in mu-opioid receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2001; 13:153–61. [PubMed: 11135013]
41. Narita M, Funada M, Suzuki T. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol Ther*. 2001; 89:1–15. [PubMed: 11316510]
42. Hoffman AF, Lupica CR. Direct actions of cannabinoids on synaptic transmission in the nucleus accumbens: a comparison with opioids. *J Neurophysiol*. 2001; 85:72–83. [PubMed: 11152707]
43. Devine DP, Leone P, Pocock D, Wise RA. Differential involvement of ventral tegmental mu, delta and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993; 266:1236–46. [PubMed: 7690399]
44. Duvauchelle CL, Fleming SM, Kornetsky C. DAMGO and DPDPE facilitation of brain stimulation reward thresholds is blocked by the dopamine antagonist cisflupenthixol. *Neuropharmacology*. 1997; 36:1109–14. [PubMed: 9294976]

45. Todtenkopf MS, Marcus JF, Portoghese PS, Carlezon WA Jr. Effects of kappa-opioid receptor ligands on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology*. 2004; 172:463–70. [PubMed: 14727002]
46. Mucha RF, Herz A. Motivational properties of kappa and mu opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning. *Psychopharmacology*. 1985; 86:274–80. [PubMed: 2994144]
47. Simonin F, Valverde O, Smadja C, Slowe S, Kitchen I, Dierich A, et al. Disruption of the kappa-opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective kappa-agonist U-50,488H and attenuates morphine withdrawal. *EMBO J*. 1998; 17:886–97. [PubMed: 9463367]
48. Chefer VI, Czyzyk T, Bolan EA, Moron J, Pintar JE, Shippenberg TS. Endogenous kappa-opioid receptor systems regulate mesoaccumbal dopamine dynamics and vulnerability to cocaine. *J Neurosci*. 2005; 25:5029–37. [PubMed: 15901784]
49. Shippenberg TS, Zapata A, Chefer VI. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacol Ther*. 2007; 116:306–21. [PubMed: 17868902]
50. Chefer VI, Shippenberg TS. Augmentation of morphine-induced sensitization but reduction in morphine tolerance and reward in delta-opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:887–98. [PubMed: 18704097]
51. Xie WY, He Y, Yang YR, Li YF, Kang K, Xing BM. Disruption of Cdk5-associated phosphorylation of residue threonine-161 of the delta-opioid receptor: impaired receptor function and attenuated morphine antinociceptive tolerance. *J Neurosci*. 2009; 29:355164.
52. Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci*. 2006; 29:225–32. [PubMed: 16483675]
53. Pickel VM, Chan J, Kash TL, Rodriguez JJ, MacKie K. Compartment-specific localization of cannabinoid 1 (CB1) and mu opioid receptors in rat nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2004; 127:101–12. [PubMed: 15219673]
54. Rodríguez JJ, Mackie K, Pickel VM. Ultrastructural localization of the CB1 cannabinoid receptor in mu opioid receptor patches of the rat caudate putamen nucleus. *J Neurosci*. 2001; 21:823–33. [PubMed: 11157068]
55. Schoffelmeer AN, Hogenboom F, Wardeh G, De Vries TJ. Interactions between CB1 cannabinoid and mu opioid receptors mediating inhibition of neurotransmitter release in rat nucleus accumbens core. *Neuropharmacology*. 2006; 51:773–81. [PubMed: 16806307]
56. Chen JP, Paredes W, Li J, Smith D, Lowinson, Gardner E. Delta 9tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology*. 1990; 102:156–62. [PubMed: 2177204]
57. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science*. 1997; 276:2048–50. [PubMed: 9197269]
58. Caillé S, Parsons LH. Cannabinoid modulation of opiate reinforcement through the ventral striatopallidal pathway. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31:804–13. [PubMed: 16123766]
59. Maldonado R, Valverde O. Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antinociception and emotional-like responses. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13:401–10. [PubMed: 14636956]
60. Ghozland S, Matthes HW, Simonin F, Filliol D, Kieffer BL, Maldonado R. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu-opioid and kappa-opioid receptors. *J Neurosci*. 2002; 22:1146–1154. [PubMed: 11826143]
61. Castañé A, Robledo P, Matifas A, Kieffer BL, Maldonado R. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in double mu and delta opioid receptor knockout mice. *Eur J Neurosci*. 2003; 17:155–59. [PubMed: 12534979]
62. Navarro M, Carrera MR, Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L, et al. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci*. 2001; 21:5344–50. [PubMed: 11438610]

63. Justinova Z, Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. The opioid antagonist naltrexone reduces the reinforcing effects of Delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) in squirrel monkeys. *Psychopharmacology*. 2004; 173:186–94. [PubMed: 14668977]
64. Solinas M, Goldberg SR. Involvement of mu-, delta-and kappa-opioid receptor subtypes in the discriminative-stimulus effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in rats. *Psychopharmacology*. 2005; 179:804–12. [PubMed: 15619107]
65. Spano MS, Fattore L, Cossu G, Deiana S, Fadda P, Fratta W. CB1 receptor agonist and heroin, but not cocaine, reinstate cannabinoid-seeking behaviour in the rat. *Br J Pharmacol*. 2004; 143:343–50. [PubMed: 15339858]
66. Zimmer A, Valjent E, Konig M, Zimmer AM, Robledo P, Hahn H, et al. Absence of delta -9-tetrahydrocannabinol dysphoric effects in dynorphin-deficient mice. *J Neurosci*. 2001; 21:9499–505. [PubMed: 11717384]
67. Cheng HY, Laviolette SR, van der Kooy D, Penninger JM. DREAM ablation selectively alters THC place aversion and analgesia but leaves intact the motivational and analgesic effects of morphine. *Eur J Neurosci*. 2004; 19:3033–41. [PubMed: 15182311]
68. Mendizabal V, Zimmer A, Maldonado R. Involvement of kappa/dynorphin system in WIN 55,212-2 self-administration in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31:195766.
69. Valverde O, Maldonado R, Valjent E, Zimmer AM, Zimmer A. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in pre-proenkephalin knock-out mice. *J Neurosci*. 2000; 20:9284–89. [PubMed: 11125007]
70. Lichtman AH, Sheikh SM, Loh HH, Martin BR. Opioid and cannabinoid modulation of precipitated withdrawal in delta(9)-tetrahydrocannabinol and morphinedependent mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 298:1007–14. [PubMed: 11504797]
71. Tanda G, Munzar P, Goldberg SR. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci*. 2000; 3:107374.
72. Gerrits MA, Patkina N, Zvartau EE, van Ree JM. Opioid blockade attenuates acquisition and expression of cocaine-induced place preference conditioning in rats. *Psychopharmacology*. 1995; 119:92–8. [PubMed: 7675956]
73. Suzuki T, Shiozaki Y, Masukawa Y, Misawa M, Nagase H. The role of mu- and kappa-opioid receptors in cocaine-induced conditioned place preference. *Jpn J Pharmacol*. 1992; 58:435–42. [PubMed: 1328733]
74. Rademacher DJ, Steinpreis RE. Effects of the selective mu(1)-opioid receptor antagonist, naloxonazine, on cocaine-induced conditioned place preference and locomotor behavior in rats. *Neurosci Lett*. 2002; 332:159–62. [PubMed: 12399005]
75. Schroeder JA, Hummel M, Simpson AD, Sheikh R, Soderman AR, Unterwald EM. A role for mu opioid receptors in cocaine-induced activity, sensitization, and reward in the rat. *Psychopharmacology*. 2007; 195:265–72. [PubMed: 17687547]
76. Hummel M, Schroeder J, Liu-Chen LY, Cowan A, Unterwald EM. An antisense oligodeoxynucleotide to the mu opioid receptor attenuates cocaine-induced behavioral sensitization and reward in mice. *Neuroscience*. 2006; 142:481–91. [PubMed: 16893609]
77. Corrigan WA, Coen KM. Opiate antagonists reduce cocaine but not nicotine self-administration. *Psychopharmacology*. 1991; 104:167–70. [PubMed: 1876660]
78. Ramsey NF, Gerrits MA, van Ree JM. Naltrexone affects cocaine self-administration in naive rats through the ventral tegmental area rather than dopaminergic target regions. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9:93–99. [PubMed: 10082233]
79. Mathon DS, Lesscher HM, Gerrits MA, Kamal A, Pintar JE, Schuller AG, Spruijt BM, Burbach JP, Smidt MP, van Ree JM, Ramakers GM. Increased gabaergic input to ventral tegmental area dopaminergic neurons associated with decreased cocaine reinforcement in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuroscience*. 2005; 130:359–67. [PubMed: 15664692]
80. Corrigan WA, Coen KM, Adamson KL, Chow BL. The mu opioid agonist DAMGO alters the intravenous self-administration of cocaine in rats: mechanisms in the ventral tegmental area. *Psychopharmacology*. 1999; 141:428–35. [PubMed: 10090651]

81. Menkens K, Bilsky EJ, Wild KD, Portoghese PS, Reid LD, Porreca F. Cocaine place preference is blocked by the delta-opioid receptor antagonist, naltrindole. *Eur J Pharmacol.* 1992; 219:345–46. [PubMed: 1425962]
82. Suzuki T, Mori T, Tsuji M, Misawa M, Nagase H. The role of delta-opioid receptor subtypes in cocaine-and methamphetamine-induced place preferences. *Life Sci.* 1994; 55:L339–L344.
83. Reid LD, Glick SD, Menkens KA, French ED, Bilsky EJ, Porreca F. Cocaine self-administration and naltrindole, a delta-selective opioid antagonist. *Neuroreport.* 1995; 6:1409–12. [PubMed: 7488736]
84. de Vries TJ, Babovic-Vuksanovic D, Elmer G, Shippenberg TS. Lack of involvement of delta-opioid receptors in mediating the rewarding effects of cocaine. *Psychopharmacology.* 1995; 120:442–48. [PubMed: 8539325]
85. Ward SJ, Roberts DC. Microinjection of the delta-opioid receptor selective antagonist naltrindole 5'-isothiocyanate site specifically affects cocaine self-administration in rats responding under a progressive ratio schedule of reinforcement. *Behav Brain Res.* 2007; 182:140–44. [PubMed: 17572514]
86. Glick SD, Maisonneuve IM, Raucci J, Archer S. Kappa opioid inhibition of morphine and cocaine self-administration in rats. *Brain Res.* 1995; 681:147–52. [PubMed: 7552272]
87. Tomasiewicz HC, Todtenkopf MS, Chartoff EH, Cohen BM, Carlezon WA Jr. The kappa-opioid agonist U69,593 blocks cocaine-induced enhancement of brain stimulation reward. *Biol Psychiatry.* 2008; 64:982–88. [PubMed: 18639235]
88. Kuzmin AV, Gerrits MA, van Ree JM. Kappa-opioid receptor blockade with norbinaltorphimine modulates cocaine self-administration in drug-naïve rats. *Eur J Pharmacol.* 1998; 358:197–202. [PubMed: 9822884]
89. Acquas E, Meloni M, Di Chiara G. Blockade of delta-opioid receptors in the nucleus accumbens prevents ethanol-induced stimulation of dopamine release. *Eur J Pharmacol.* 1993; 230:239–241. [PubMed: 8380771]
90. Job MO, Tang A, Hall FS, Sora I, Uhl GR, Bergeson SE, et al. Mu opioid receptor regulation of ethanol-induced dopamine response in the ventral striatum: evidence of genotype specific sexual dimorphic epistasis. *Biol Psychiatry.* 2007; 62:627–634. [PubMed: 17336938]
91. Lee YK, Park SW, Kim YK, Kim DJ, Jeong J, Myrick H, et al. Effects of naltrexone on the ethanol-induced changes in the rat central dopaminergic system. *Alcohol.* 2005; 40:297–301.
92. Roberts AJ, McDonald JS, Heyser CJ, Kieffer BL, Matthes HW, Koob GF. mu-Opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 293:1002–08. [PubMed: 10869404]
93. Roberts AJ, Gold LH, Polis I, McDonald JS, Filliol D, Kieffer BL. Increased ethanol self-administration in delta-opioid receptor knockout mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001; 25:1249–56. [PubMed: 11584142]
94. Racz I, Schürmann B, Karpushova A, Reuter M, Cichon S, Montag C, et al. The opioid peptides enkephalin and beta-endorphin in alcohol dependence. *Biol Psychiatry.* 2008; 64:989–97. [PubMed: 18589403]
95. de Waele JP, Gianoulakis C. Characterization of the mu and delta opioid receptors in the brain of the C57BL/6 and DBA/2 mice, selected for their differences in voluntary ethanol consumption. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997; 21:754–62. [PubMed: 9194936]
96. Soini SL, Hyytiä P, Korpi ER. Brain regional mu-opioid receptor function in rat lines selected for differences in alcohol preference. *Eur J Pharmacol.* 2002; 448:157–63. [PubMed: 12144936]
97. Zhang H, Kranzler HR, Weiss RD, Luo X, Brady KT, Anton RF, et al. Proopiomelanocortin gene variation related to alcohol or drug dependence: Evidence and replications across family-and population-based studies. *Biol Psychiatry.* 2009; 66:12836.
98. Zhang H, Luo X, Kranzler HR, Lappalainen J, Yang BZ, Krupitsky E, et al. Association between two mu-opioid receptor gene (OPRM1) haplotype blocks and drug or alcohol dependence. *Hum Mol Genet.* 2006; 15:807–19. [PubMed: 16476706]
99. Xuei X, Dick D, Flury-Wetherill L, Tian HJ, Agrawal A, Bierut L. Association of the kappa-opioid system with alcohol dependence. *Mol Psychiatry.* 2006; 11:1016–24. [PubMed: 16924269]

100. Walker BM, Koob GF. Pharmacological evidence for a motivational role of kappaopioid systems in ethanol dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33:643–52. [PubMed: 17473837]
101. Balerio GN, Aso E, Maldonado R. Involvement of the opioid system in the effects induced by nicotine on anxiety-like behaviour in mice. *Psychopharmacology*. 2005; 181:260–69. [PubMed: 15778877]
102. Trigo JM, Zimmer A, Maldonado R. Nicotine anxiogenic and rewarding effects are decreased in mice lacking beta-endorphin. *Neuropharmacology*. 2009; 56:1147–53. [PubMed: 19376143]
103. Zarrindast MR, Khoshayand MR, Shafaghi B. The development of cross-tolerance between morphine and nicotine in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9:227–33. [PubMed: 10208292]
104. Biala G, Weglinska B. On the mechanism of cross-tolerance between morphine and nicotine-induced antinociception: involvement of calcium channels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30:15–21. [PubMed: 16202496]
105. Galeote L, Kieffer BL, Maldonado R, Berrendero F. Mu-opioid receptors are involved in the tolerance to nicotine antinociception. *J Neurochem*. 2006; 97:416–23. [PubMed: 16539669]
106. Rukstalis M, Jepson C, Strasser A, Lynch KG, Perkins K, Patterson F, et al. Naltrexone reduces the relative reinforcing value of nicotine in a cigarette smoking choice paradigm. *Psychopharmacology*. 2005; 180:41–8. [PubMed: 15682300]
107. Berrendero F, Kieffer BL, Maldonado R. Attenuation of nicotine-induced antinociception, rewarding effects, and dependence in mu-opioid receptor knock-out mice. *J Neurosci*. 2002; 22:10935–40. [PubMed: 12486188]
108. Berrendero F, Mendizabal V, Robledo P, Galeote L, Bilkei-Gorzo A, Zimmer A, et al. Nicotine-induced antinociception, rewarding effects, and physical dependence are decreased in mice lacking the preproenkephalin gene. *J Neurosci*. 2005; 25:1103–12. [PubMed: 15689546]
109. Galeote L, Maldonado R, Berrendero F. Involvement of kappa/dynorphin system in the development of tolerance to nicotine-induced antinociception. *J Neurochem*. 2008; 105:1358–68. [PubMed: 18221370]
110. Krishnan-Sarin S, Rosen MI, O'Malley SS. Naloxone challenge in smokers. Preliminary evidence of an opioid component in nicotine dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56:663–68. [PubMed: 10401515]
111. Balerio GN, Aso E, Berrendero F, Murtra P, Maldonado R. Delta9tetrahydrocannabinol decreases somatic and motivational manifestations of nicotine withdrawal in mice. *Eur J Neurosci*. 2004; 20:2737–48. [PubMed: 15548217]
112. Watkins SS, Stinus L, Koob GF, Markou A. Reward and somatic changes during precipitated nicotine withdrawal in rats: centrally and peripherally mediated effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 292:1053–64. [PubMed: 10688623]
113. Ise Y, Narita M, Nagase H, Suzuki T. Modulation of opioidergic system on mecamylamine-precipitated nicotine-withdrawal aversion in rats. *Psychopharmacology*. 2000; 151:49–54. [PubMed: 10958116]
114. Ise Y, Narita M, Nagase H, Suzuki T. Modulation of kappa-opioidergic systems on mecamylamine-precipitated nicotine-withdrawal aversion in rats. *Neurosci Lett*. 2002; 323:164–166. [PubMed: 11950518]