

Bar des Sciences  
Montbéliard le 14 Mars 2023



# *Sexe et morphine : une inégalité métabolique*

Yannick GOUMON



**Institut des Neurosciences  
Cellulaires et Intégratives**

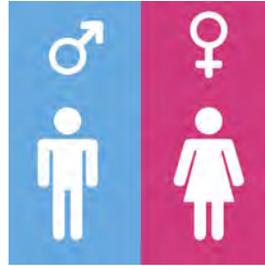
CNRS UPR 3212

*Equipe 3 : Signalisation nociceptive dans  
la moelle épinière  
ygoumon@unistra.fr*

Graduate school of pain

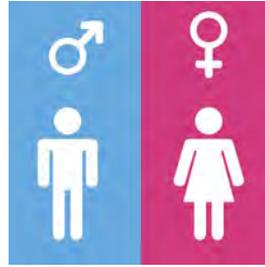


**Université**  
de Strasbourg



**Pablo**



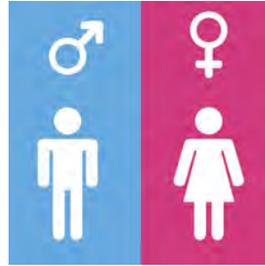


**Pablo**



**Alphonse**





**Pablo**

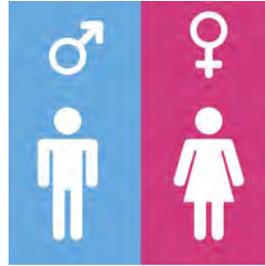


**Alphonse**



**Lola**





**Pablo**



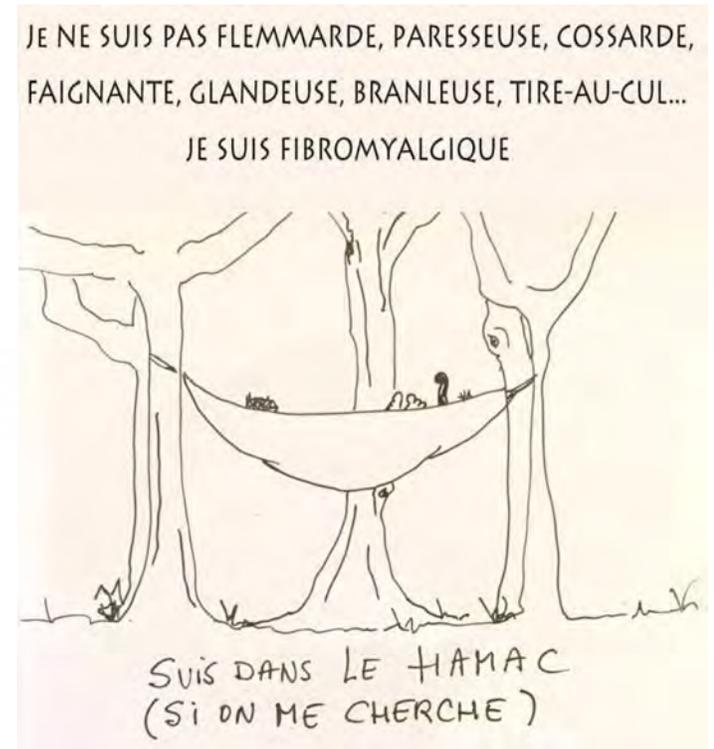
**Alphonse**



**Lola**

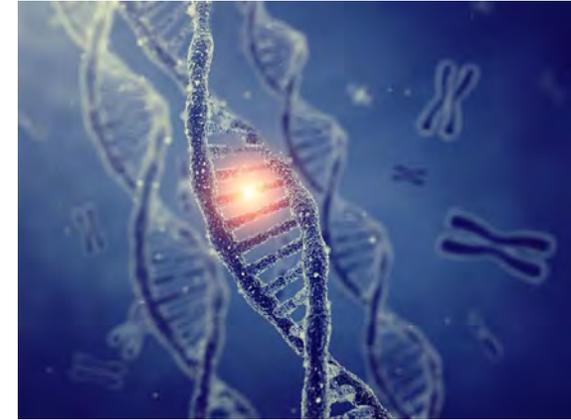


**Iris**



Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier

Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier



Le ressenti de la **douleur** est très **subjectif**

Il dépend:

- Des **individus** (gènes, vécu, stratégies d'adaptation...)

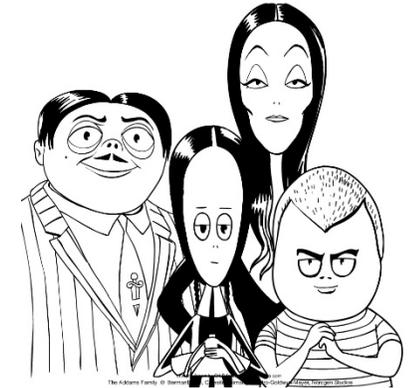
Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier



Le ressenti de la **douleur** est très **subjectif**

Il dépend:

- Des **individus** (gènes, vécu, stratégies d'adaptation...)
- De **l'environnement** (contexte affectif, socio-culturel, ethnologique ou religieux...)



L'imagerie cérébrale montre que les **centres cérébraux responsables de la perception de la douleur** sont **liés aux centres des émotions**

Une expérience **sensorielle et émotionnelle désagréable**, difficile à quantifier et qualifier

## Composantes

**Sensori-discriminative**  
• Souffrir dans sa chair  
• Sentir



**Émotive**  
• Souffrir avec son cœur  
• Ressentir



**Cognitive**  
• Souffrir avec sa tête  
• Donner un sens



**Comportementale**  
• Souffrir avec ses gestes  
• Expression motrice et organo-végétative



Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier

La douleur serait à  
l'origine de près **de  
deux tiers des  
consultations  
médicales**

Les **douleurs** sont classifiées selon leur **nature** et leur **durée**.

Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier

La douleur serait à  
l'origine de près **de  
deux tiers des  
consultations  
médicales**

Les **douleurs** sont classifiées selon leur **nature** et leur **durée**.

La **douleur aiguë** joue un rôle d'alarme qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à une stimulation mécanique, chimique ou thermique



Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier

La douleur serait à  
l'origine de près **de  
deux tiers des  
consultations  
médicales**

**30 %** des adultes  
souffrent de  
**douleurs  
chroniques**



Les **douleurs** sont classifiées selon leur **nature** et leur **durée**.

La **douleur aiguë** joue un rôle d'alarme qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à une stimulation mécanique, chimique ou thermique

Si la douleur aiguë **persiste au-delà de trois mois**, elle évolue en **douleur chronique**. La douleur n'est plus un symptôme mais devient une **maladie**.



Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier

La douleur serait à  
l'origine de près **de  
deux tiers des  
consultations  
médicales**

**30 %** des adultes  
souffrent de  
**douleurs  
chroniques**



Les **douleurs** sont classifiées selon leur **nature** et leur **durée**.

La **douleur aiguë** joue un rôle d'alarme qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à une stimulation mécanique, chimique ou thermique

Si la douleur aiguë **persiste au-delà de trois mois**, elle évolue en **douleur chronique**. La douleur n'est plus un symptôme mais devient une **maladie**.



**Douleurs inflammatoires:** associées à des **phénomènes d'inflammation** (douleurs articulaires...). Dans ce cas, l'activation chronique des fibres de la douleur entraîne leur sensibilisation



Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier

La douleur serait à  
l'origine de près **de  
deux tiers des  
consultations  
médicales**

**30 %** des adultes  
souffrent de  
**douleurs  
chroniques**



Les **douleurs** sont classifiées selon leur **nature** et leur **durée**.

La **douleur aiguë** joue un rôle d'alarme qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à une stimulation mécanique, chimique ou thermique

Si la douleur aiguë **persiste au-delà de trois mois**, elle évolue en **douleur chronique**. La douleur n'est plus un symptôme mais devient une **maladie**.



**Douleurs inflammatoires:** associées à des **phénomènes d'inflammation** (douleurs articulaires...). Dans ce cas, l'activation chronique des fibres de la douleur entraîne leur sensibilisation

**Douleurs neuropathiques:** liées à des **atteintes directes du système nerveux** (7% des Français; lésions de nerfs, amputations, AVC...)



Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier

La douleur serait à  
l'origine de près **de  
deux tiers des  
consultations  
médicales**

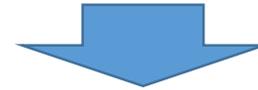
**30 %** des adultes  
souffrent de  
**douleurs  
chroniques**



Les **douleurs** sont classifiées selon leur **nature** et leur **durée**.

La **douleur aiguë** joue un rôle d'alarme qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à une stimulation mécanique, chimique ou thermique

Si la douleur aiguë **persiste au-delà de trois mois**, elle évolue en **douleur chronique**. La douleur n'est plus un symptôme mais devient une **maladie**.



**Douleurs inflammatoires:** associées à des **phénomènes d'inflammation** (douleurs articulaires...). Dans ce cas, l'activation chronique des fibres de la douleur entraîne leur sensibilisation

**Douleurs neuropathiques:** liées à des **atteintes directes du système nerveux** (7% des Français; lésions de nerfs, AVC...)

**Douleurs nociplastiques:** liées à des **altérations du système de détection de la douleur** dans lesquelles **aucune lésion n'est retrouvée** (fibromyalgie, céphalées chroniques...)



Une expérience  
**sensorielle et  
émotionnelle  
désagréable,**  
difficile à quantifier et  
qualifier

La douleur serait à  
l'origine de près **de  
deux tiers des  
consultations  
médicales**

**30 %** des adultes  
souffrent de  
**douleurs  
chroniques**



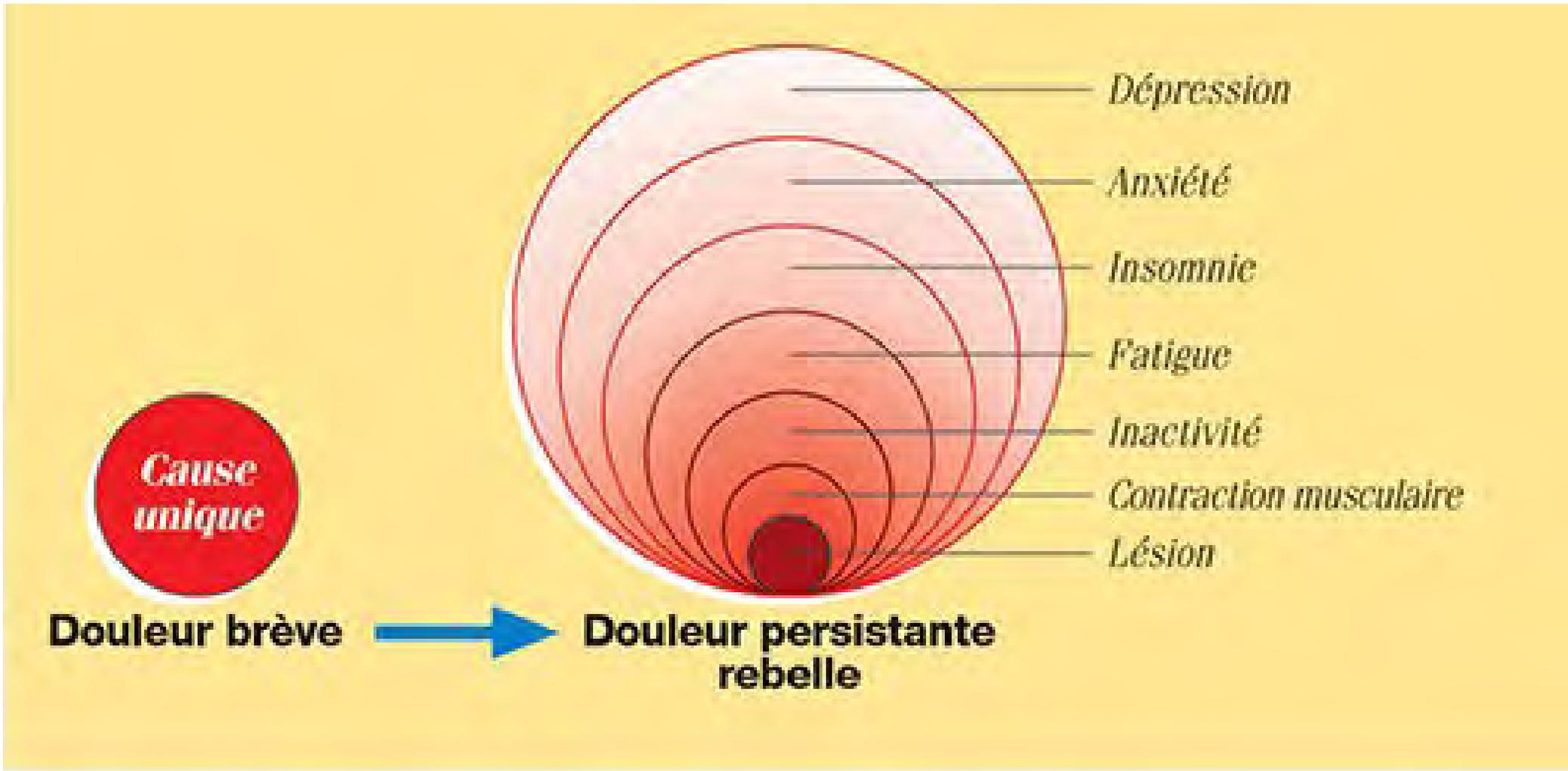
Les **douleurs** sont classifiées selon leur **nature** et leur **durée**.

La **douleur aiguë** joue un rôle d'alarme qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à une stimulation mécanique, chimique ou thermique

Si la douleur aiguë **persiste au-delà de trois mois**, elle évolue en **douleur chronique**. La douleur n'est plus un symptôme mais devient une **maladie**.

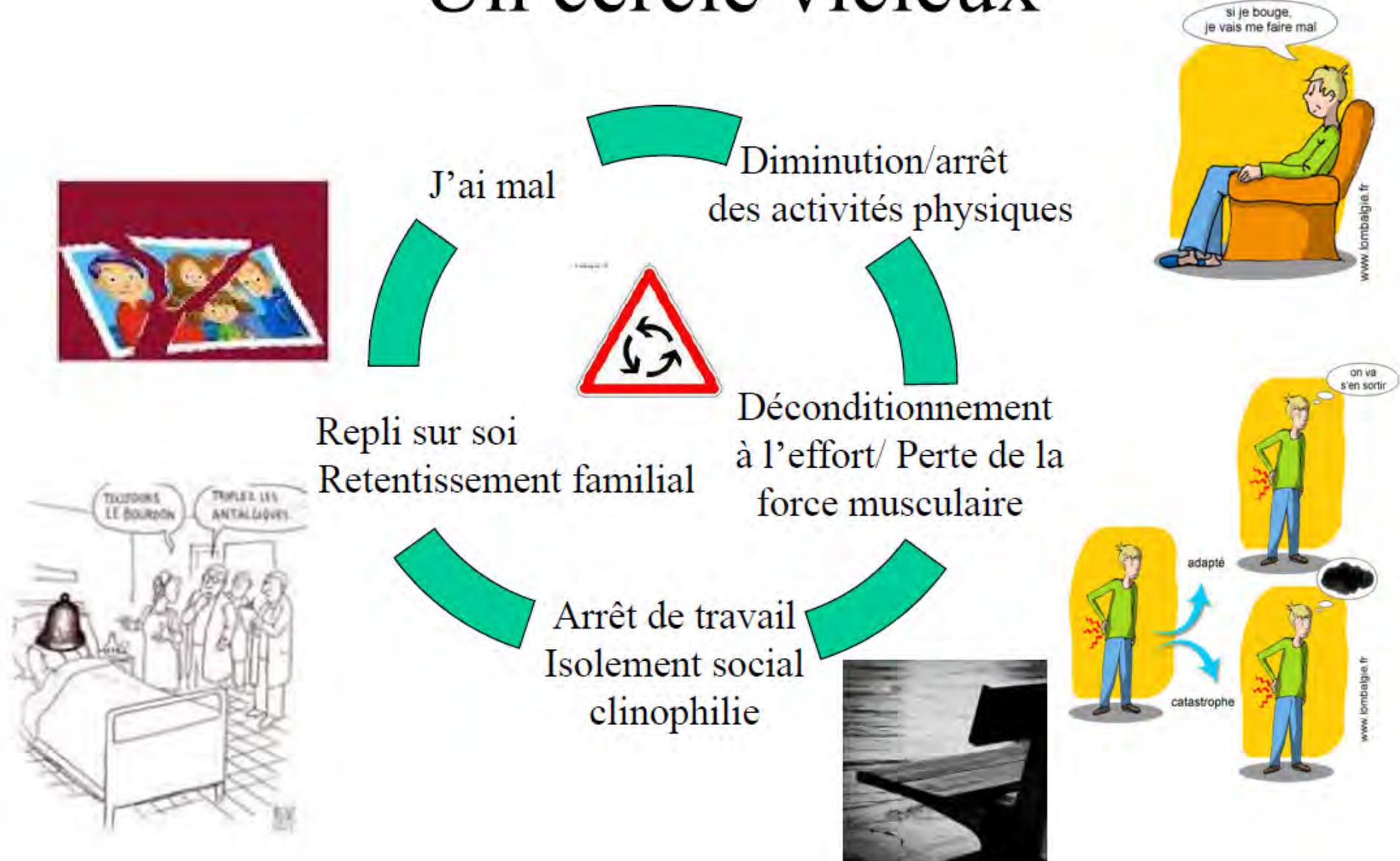


La douleur est **fréquente** chez les personnes ayant subi ou subissant des violences physiques et psychologiques.



**Évolution de la douleur brève (cause unique)  
vers la douleur persistante et rebelle (facteurs multiples)  
Prise en charge entraînant un coût socio-économique élevé**

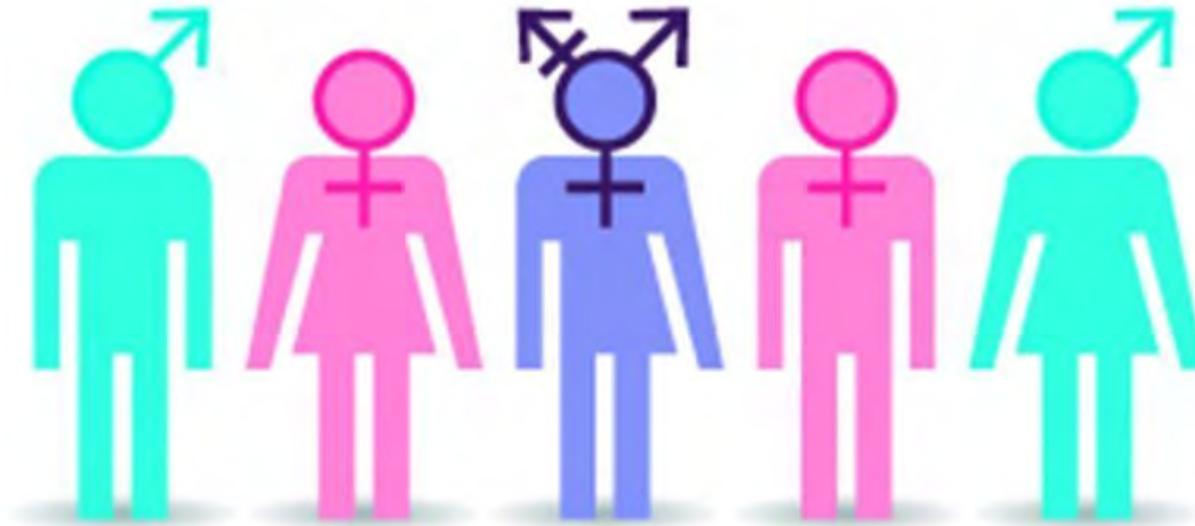
# Un cercle vicieux





## Sexe et genre

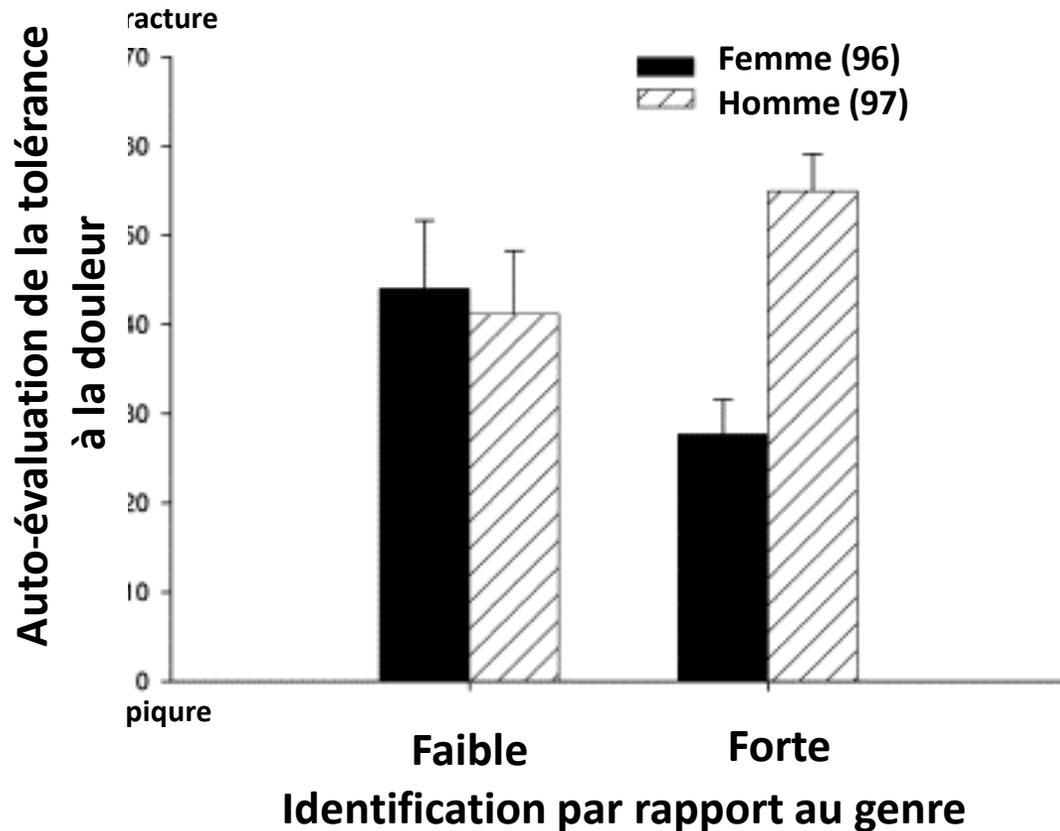
Genre= place dans un environnement social et culturel donné





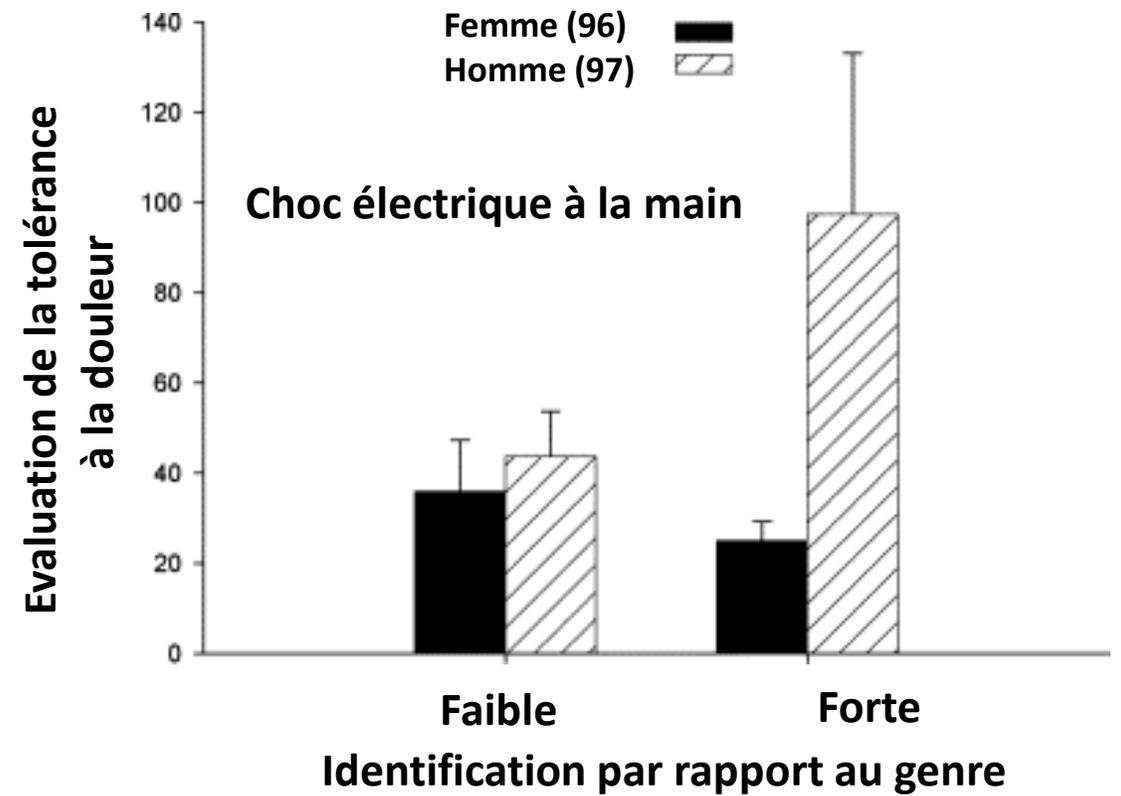
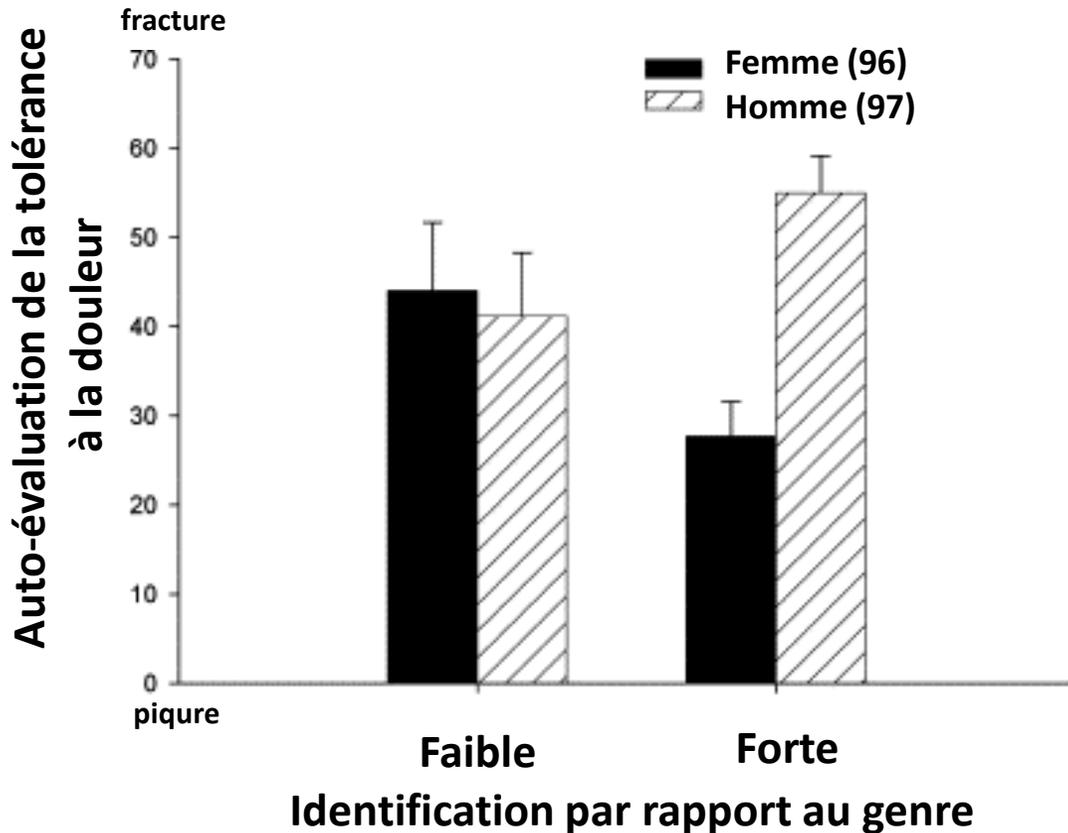
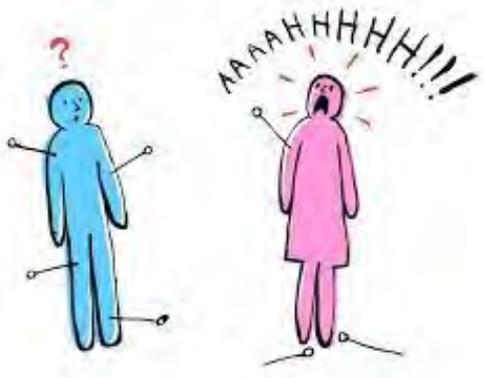
## Douleur imaginée vs Douleur ressentie en fonction du genre

(Echelle de 1 à 100; d'après G.J. Pool & coll. 2007 Pain Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance)



### Douleur imaginée vs Douleur ressentie en fonction du genre

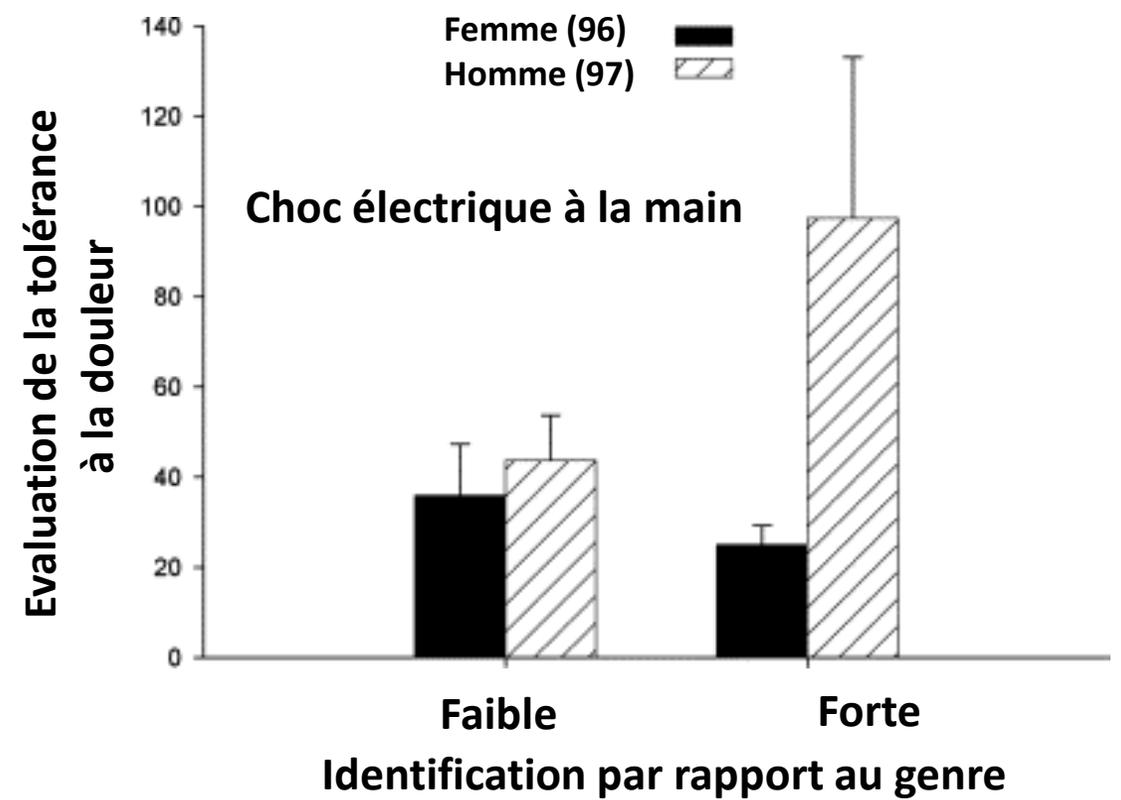
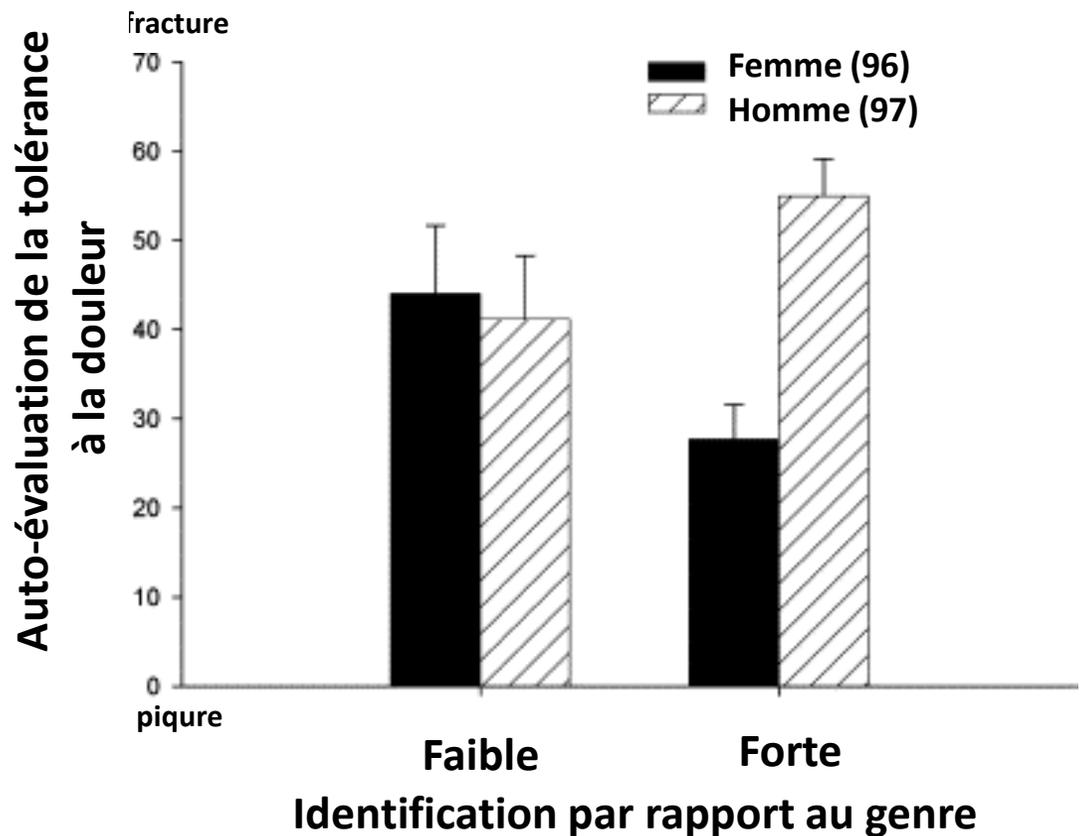
(Echelle de 1 à 100; d'après G.J. Pool & coll. 2007 Pain Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance)



## Douleur imaginée vs Douleur ressentie en fonction du genre

(Echelle de 1 à 100; d'après G.J. Pool & coll. 2007 Pain Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance)

(Expérimentalement, l'expression de la douleur varie selon le sexe de l'expérimentateur: **Un homme exprimera moins sa douleur face à une femme**)



La plupart des gens, soignants inclus, pensent que les femmes supportent mieux la douleur que les hommes.

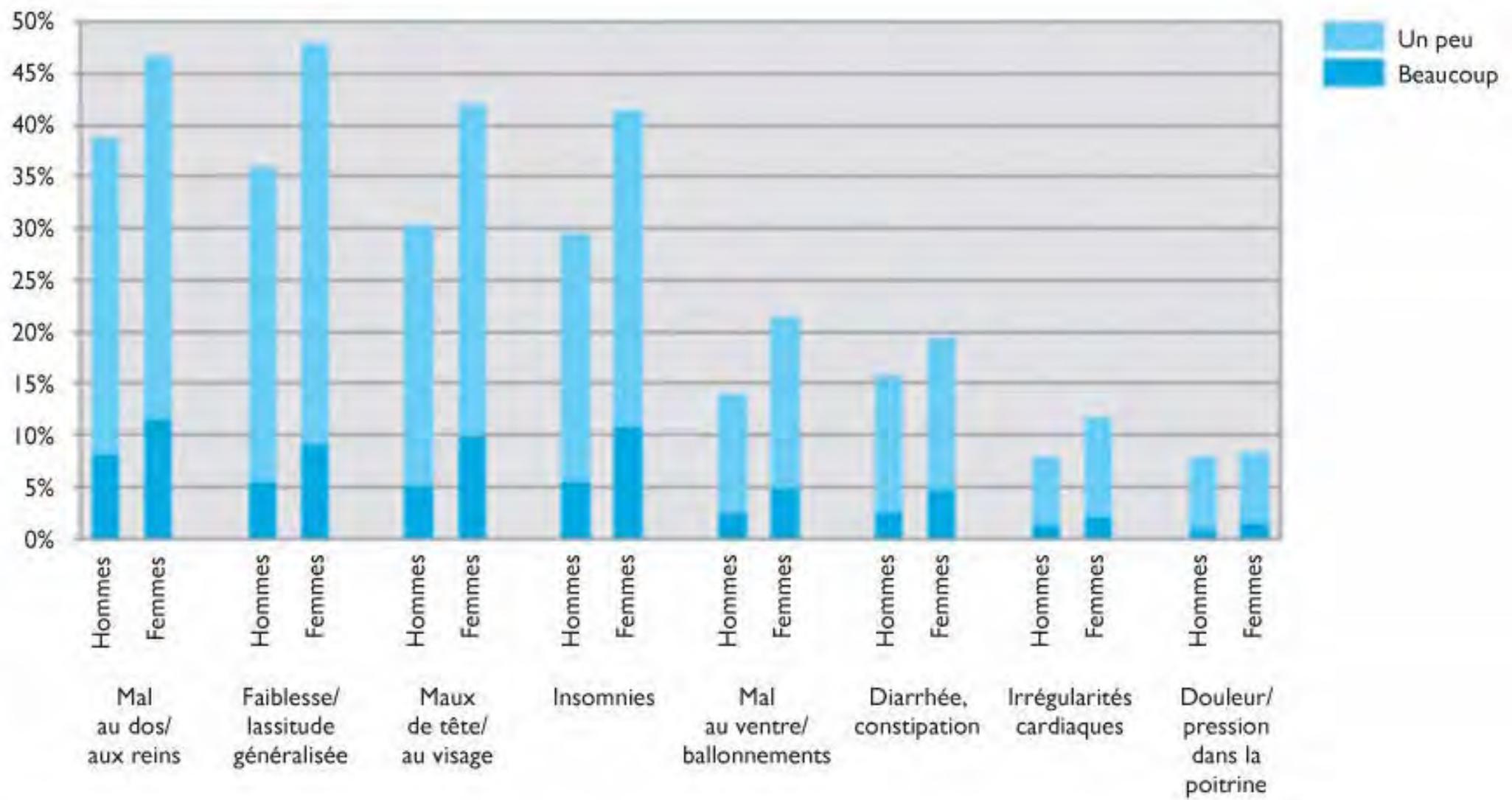


La plupart des gens, soignants inclus, pensent que les femmes supportent mieux la douleur que les hommes.

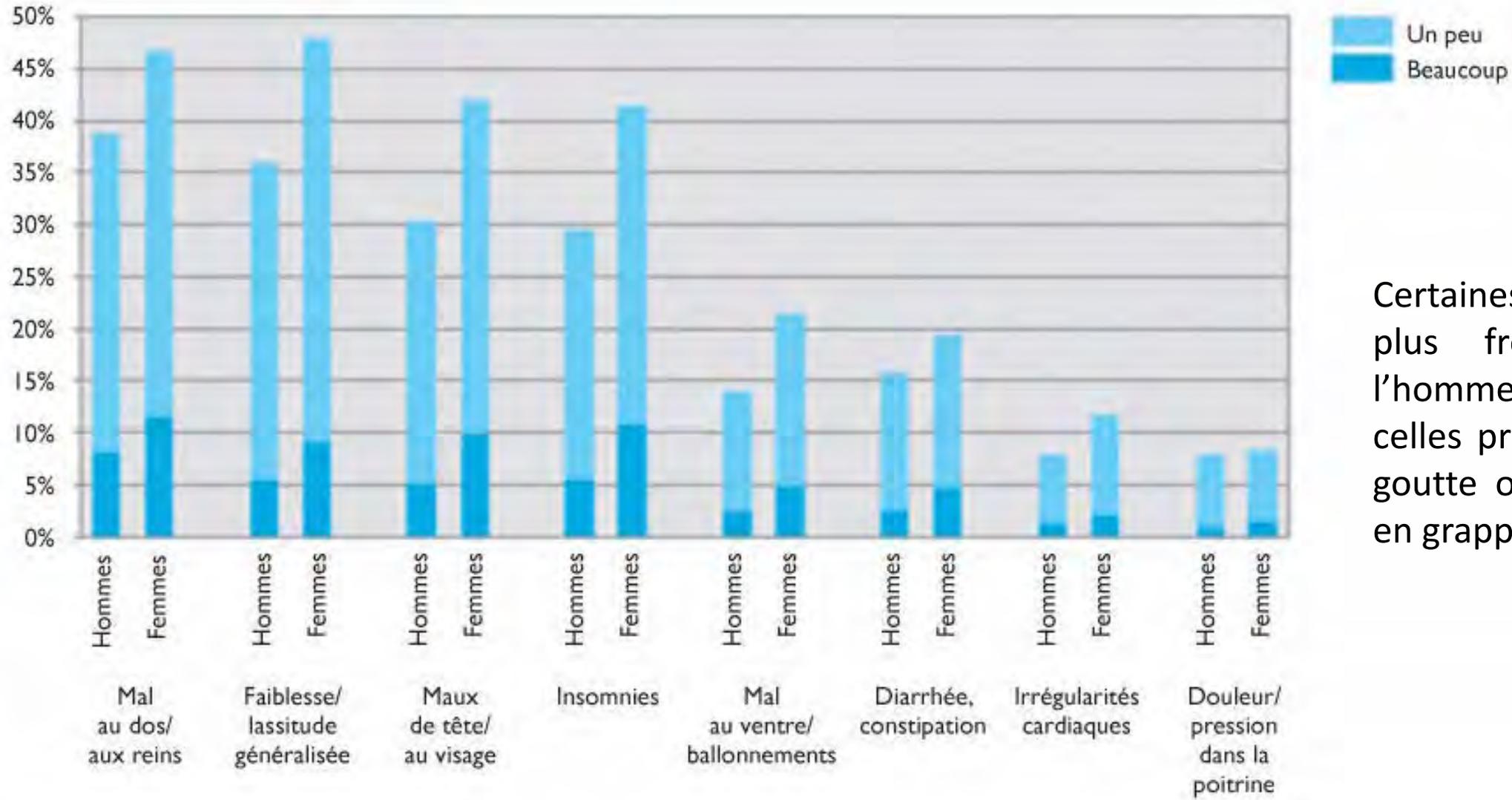


C'est pourtant **l'inverse** en ce qui concerne le seuil et la tolérance à la douleur.

Expérimentalement, le seuil à la douleur provoquée par pression ou stimulus électrique est plus bas chez la femme. La femme **perçoit plus rapidement la douleur et sa tolérance est plus basse.**



D'après Hurley RW, Adams MCB. Sex, gender, and pain : An overview of a complex field. Anesth Analg 2008; 107:309-17.



Certaines douleurs sont plus fréquentes chez l'homme, par exemple celles provoquées par la goutte ou les céphalées en grappe

D'après Hurley RW, Adams MCB. Sex, gender, and pain : An overview of a complex field. Anesth Analg 2008; 107:309-17.

A stimulation douloureuse égale, les **femmes ressentissent plus la douleur** que les hommes

A stimulation douloureuse égale, les **femmes ressentissent plus la douleur** que les hommes

37% de la population féminine a des **douleurs chroniques** contre 28% pour les hommes.

A stimulation douloureuse égale, les **femmes ressentissent plus la douleur** que les hommes

37% de la population féminine a des **douleurs chroniques** contre 28% pour les hommes.

La **douleur neuropathique** est plus fréquente chez la femme (60 %) et augmente avec l'âge

A stimulation douloureuse égale, les **femmes ressentent plus la douleur** que les hommes

37% de la population féminine a des **douleurs chroniques** contre 28% pour les hommes.

La **douleur neuropathique** est plus fréquente chez la femme (60 %) et augmente avec l'âge

Implication des **hormones féminines** (œstrogènes et progestérone)

A stimulation douloureuse égale, les **femmes ressentissent plus la douleur** que les hommes

37% de la population féminine a des **douleurs chroniques** contre 28% pour les hommes.

La **douleur neuropathique** est plus fréquente chez la femme (60 %) et augmente avec l'âge,

Implication des **hormones féminines** (œstrogènes et progestérone)

Il existe deux **fonctionnements différents de la douleur en fonction du sexe**

## TRAITEMENTS

Les médecins prescrivent plus **d'antalgiques** aux hommes et plus de **tranquillisants** aux femmes.

## TRAITEMENTS

Les médecins prescrivent plus **d'antalgiques** aux hommes et **plus de tranquillisants** aux femmes.

Dépend de la différences d'expression de la douleur:

- L'homme considère la douleur comme un **symptôme**, dont il attend la suppression rapide.
- La femme inscrit davantage la douleur dans son **contexte psychosocial**, tel que des soucis familiaux par exemple avec pour conséquences des retards diagnostiques et des choix thérapeutiques inappropriés.

## DOULEURS AIGUËS (TRAITEMENT PONCTUEL)

### Douleurs d'intensité faible

- Paracétamol et aspirine, Ibuprofène, Acupan...
- Ne produisent ni dépendance physique, ni accoutumance



## DOULEURS AIGUËS (TRAITEMENT PONCTUEL)

### Douleurs d'intensité faible

- Paracétamol et aspirine, Ibuprofène, Acupan...
- Ne produisent ni dépendance physique, ni accoutumance



### Douleurs d'intensité modérée à sévère

#### Analgésiques opiacés

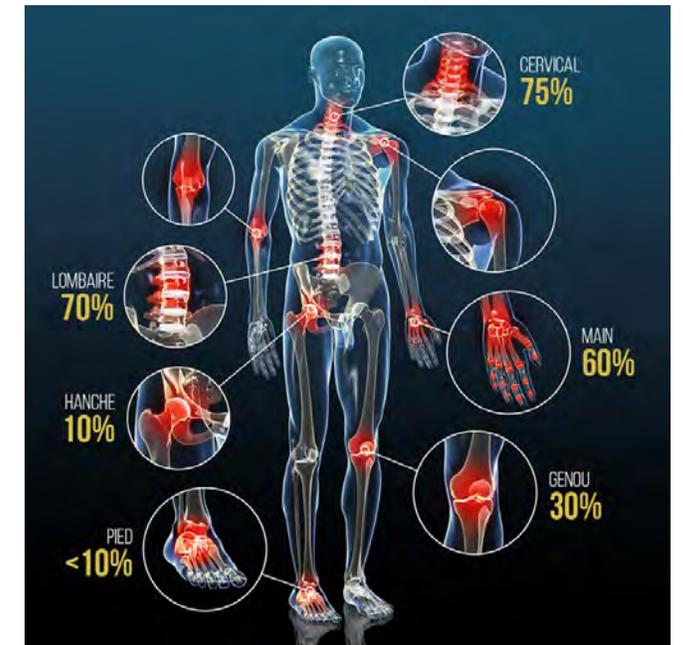
- Codéine, Tramadol, Morphine, Buprénorphine, Hydromorphone, Oxycodone...
- Effets secondaires mineurs (une constipation, des vomissements...)



## DOULEURS CHRONIQUES (TRAITEMENT CHRONIQUE)

### Douleurs d'intensité faible

- Paracétamol et aspirine, Ibuprofène, Acupan...
- Ne produisent ni dépendance physique, ni accoutumance



## DOULEURS CHRONIQUES (TRAITEMENT CHRONIQUE)

### Douleurs d'intensité faible

- Paracétamol et aspirine, Ibuprofène, Acupan...
- Ne produisent ni dépendance physique, ni accoutumance

### Douleurs d'intensité modérée à sévère

#### Analgésiques opiacés

- Codéine, Tramadol, Morphine, Buprénorphine, Hydromorphone, Oxycodone...
- Produisent une dépendance physique, une accoutumance et des effets secondaires graves (occlusion intestinale, dépression respiratoire, mort...)



Sciaticque

## DOULEURS NEUROPATHIQUES ET NOCIPLASTIQUES

- Antidépresseurs (Duloxétine, Amytriptiline...)
- Antiépileptiques (Carbamazépine, Gabapentine, Prégabaline)
- Neuroleptiques
- Capsaïcine
- Lidocaine, Kétamine
- Cannabis médical
- Acupuncture, neurostimulation transcutanée (TENS)
- Relaxation, méditation...
- Opiacés incluant la **morphine**

**Seuls 50%  
des patients  
répondent**



# *Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives Strasbourg*

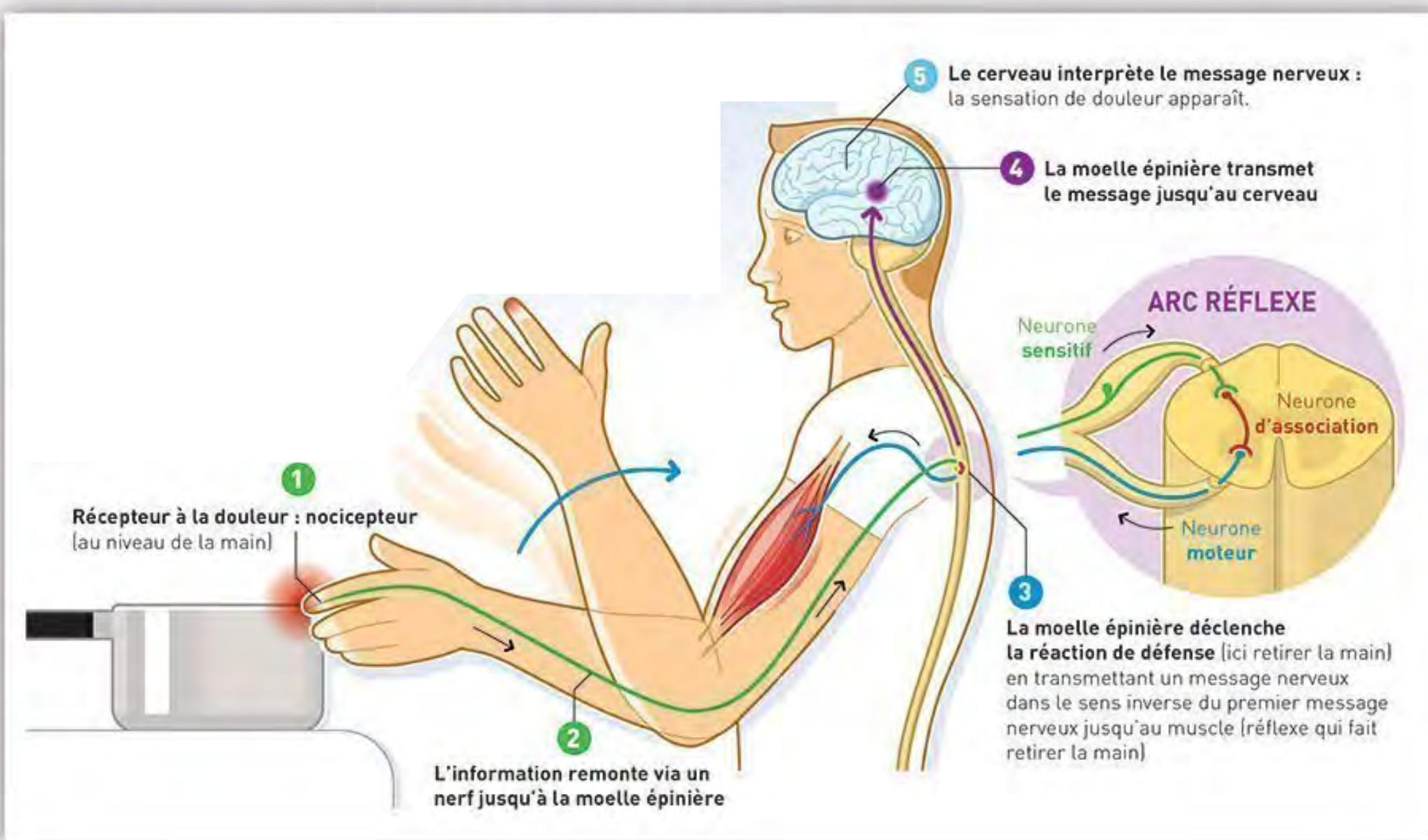


# Les femmes et les hommes sont-ils égaux face à un traitement antidouleur à la morphine?



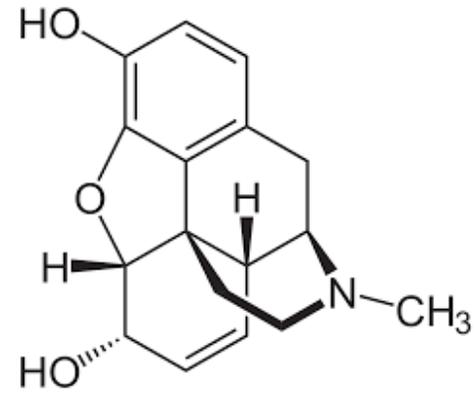
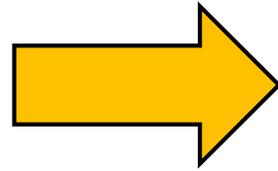
**Morphine = Soulage la douleur**







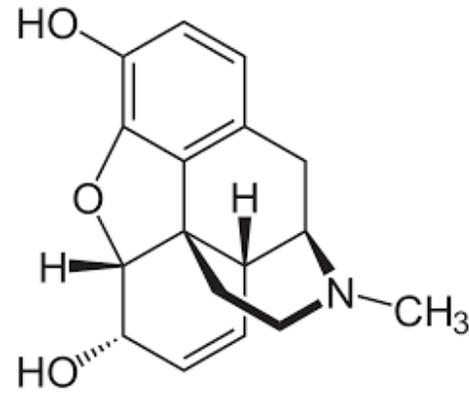
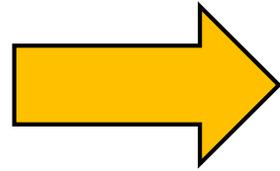
Extraite du pavot à opium



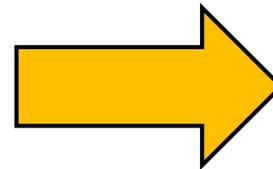
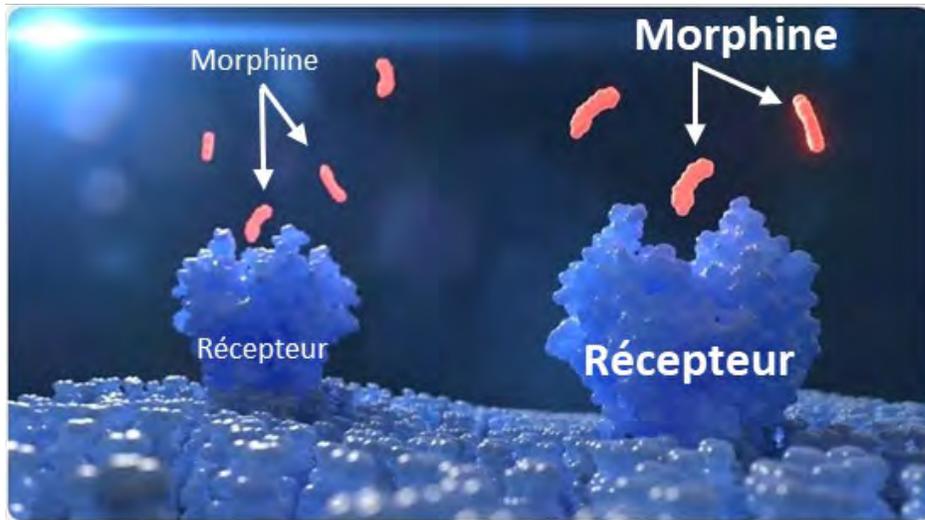
morphine



Extraite du pavot à opium



morphine

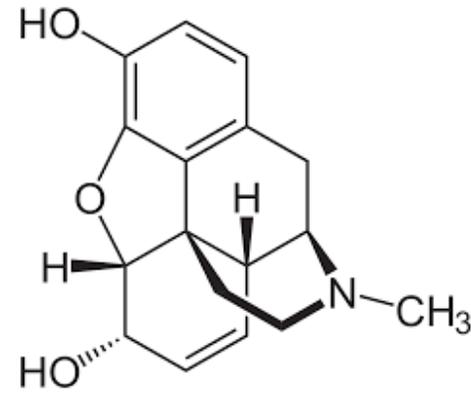


La morphine se lie à un récepteur présent sur des neurones et soulage la douleur

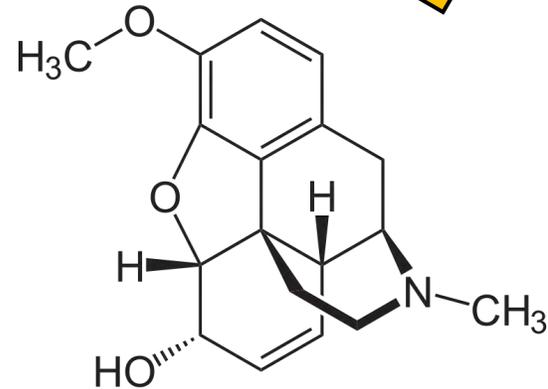
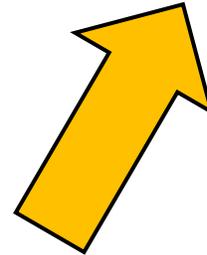
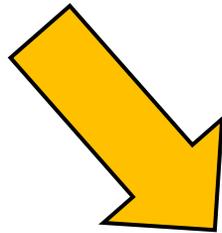




Extraite du pavot à opium

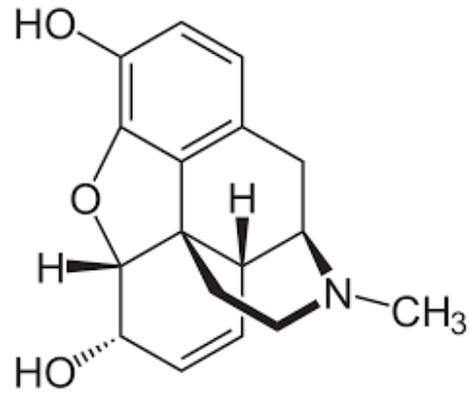


morphine

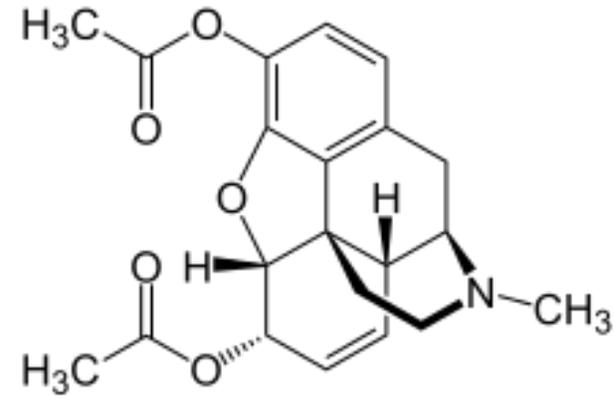
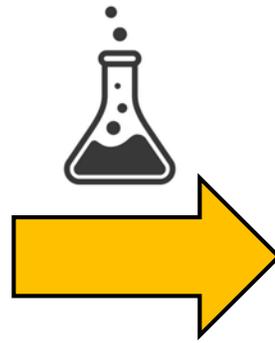


Codéine (3-méthylmorphine)

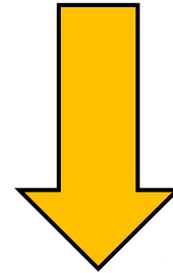


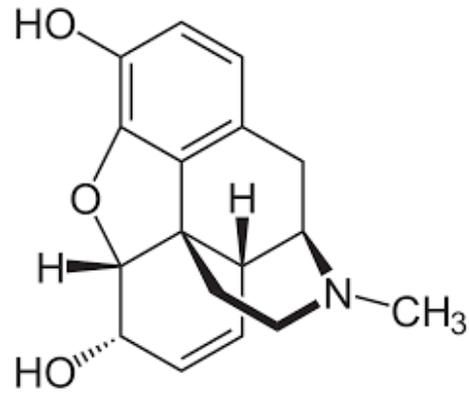


**morphine**

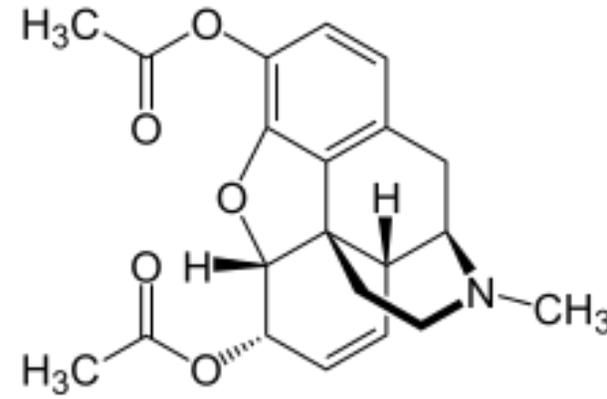
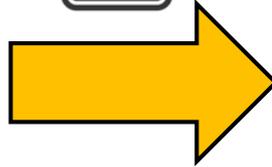


**Héroïne (di-acétyl-morphine)**

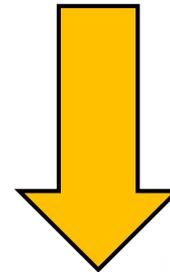




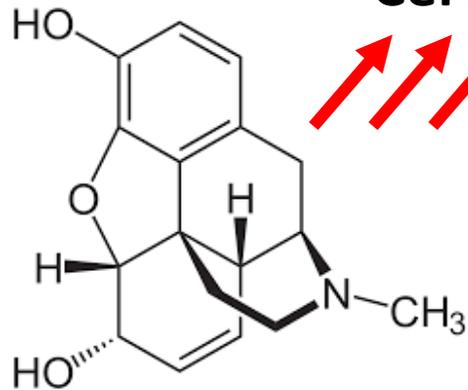
morphine



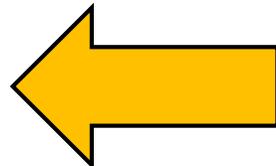
Héroïne (di-acétyl-morphine)

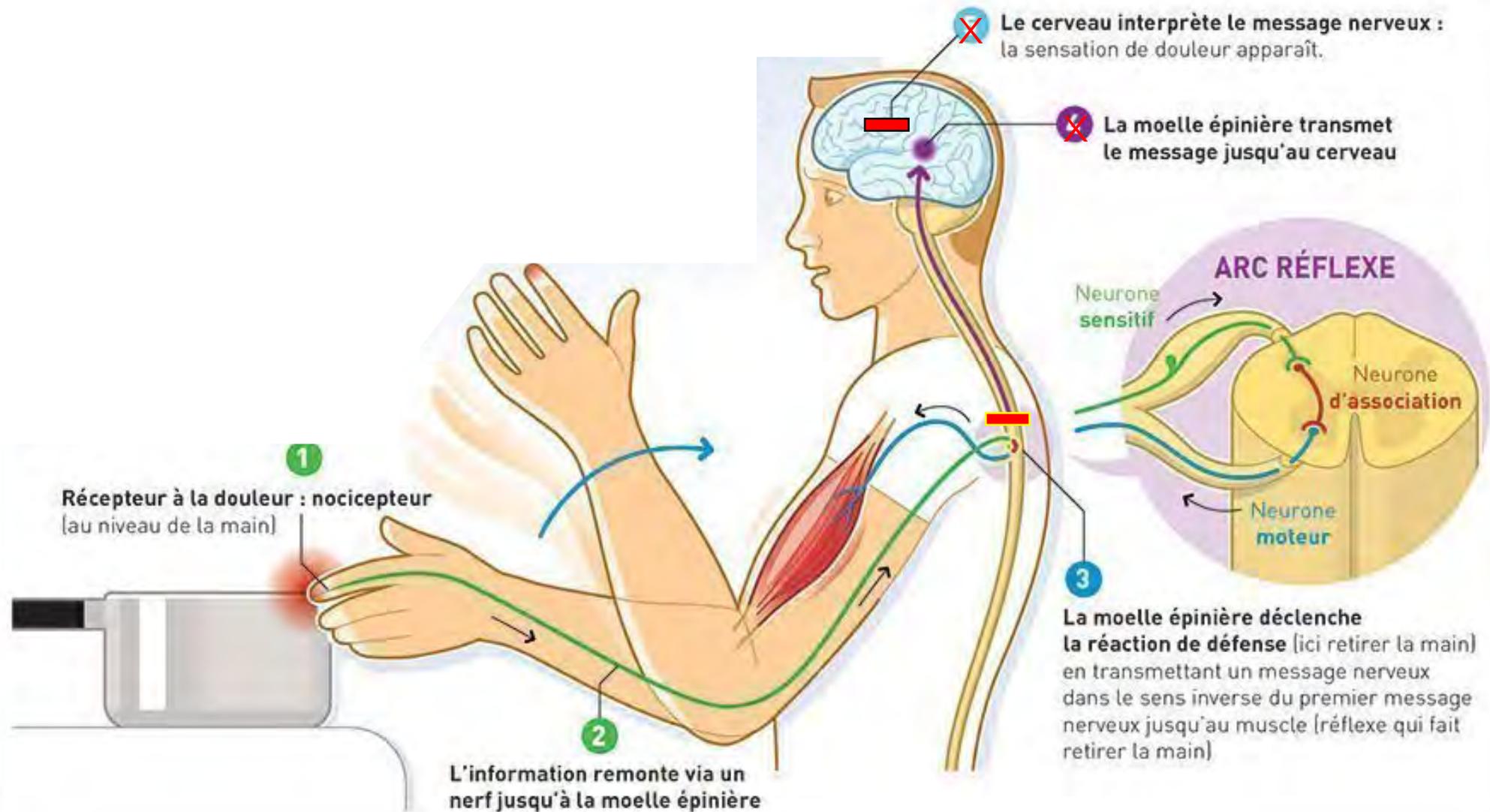


Cerveau

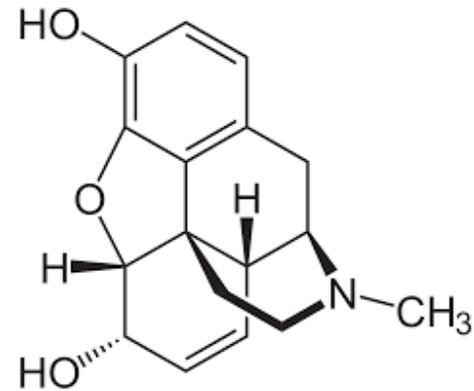


morphine





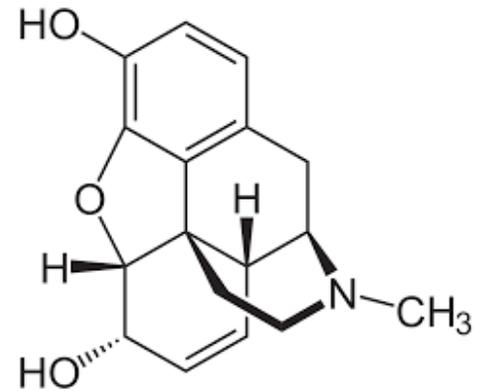
## Morphine



*Papaver somniferum*

- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015

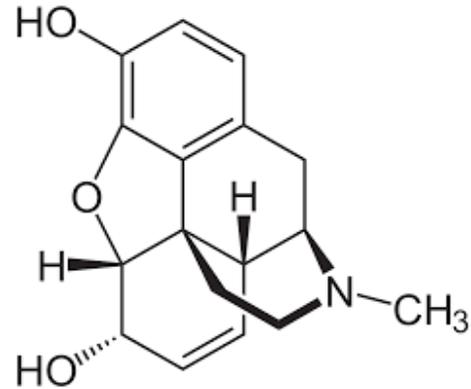
## Morphine



*Papaver somniferum*

- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015

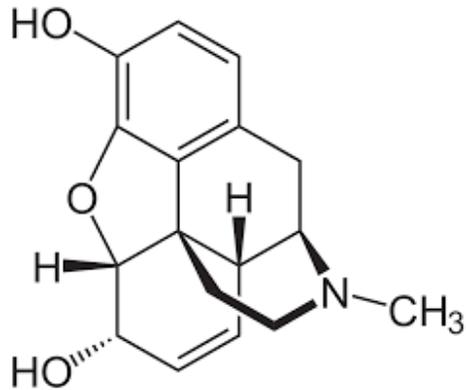
## Morphine



*Papaver somniferum*

- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...

## Morphine



*Papaver somniferum*

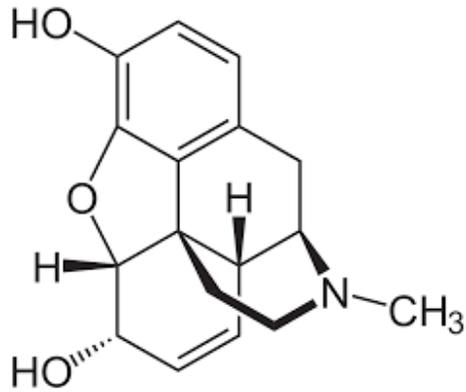
## Vomissement

Bhargava *et al.*, 1981



- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...
- **Plusieurs effets secondaires qui limitent son usage**

## Morphine



*Papaver somniferum*

## Vomissement

Bhargava *et al.*, 1981

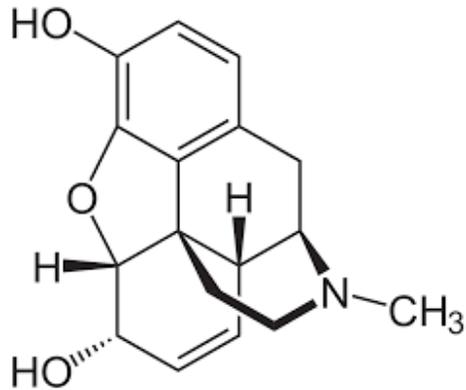
## Constipation

Kalso *et al.*, 2004



- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...
- **Plusieurs effets secondaires qui limitent son usage**

## Morphine



*Papaver somniferum*

## Vomissement

Bhargava *et al.*, 1981

## Constipation

Kalso *et al.*, 2004

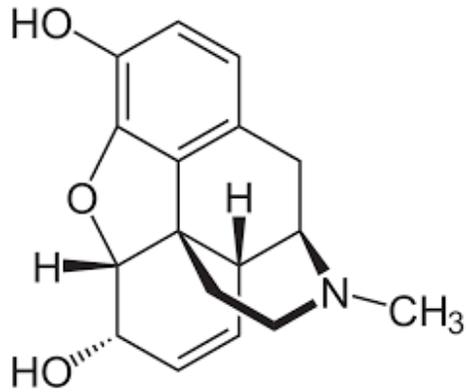
## Tolérance

Collett *et al.*, 1998



- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...
- **Plusieurs effets secondaires qui limitent son usage**

## Morphine



*Papaver somniferum*

- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...
- **Plusieurs effets secondaires qui limitent son usage**

Vomissement

Bhargava *et al.*, 1981

Constipation

Kalso *et al.*, 2004

Tolérance

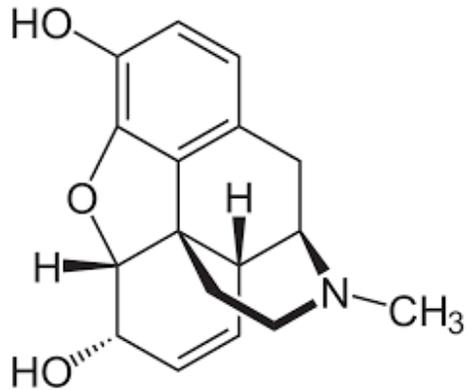
Collett *et al.*, 1998

Addiction

Listos *et al.*, 2019



## Morphine



*Papaver somniferum*

Vomissement

Bhargava *et al.*, 1981

Constipation

Kalso *et al.*, 2004

Tolérance

Collett *et al.*, 1998

Addiction

Listos *et al.*, 2019

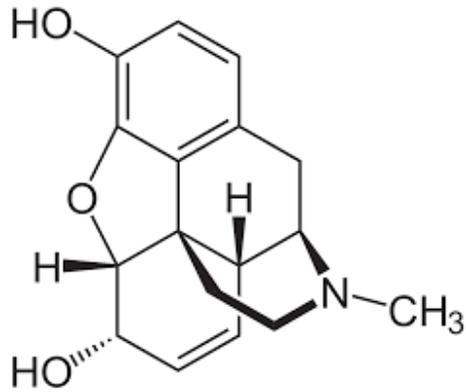
Dépression  
respiratoire

Dahan *et al.*, 2001

- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...
- **Plusieurs effets secondaires qui limitent son usage**



## Morphine



*Papaver somniferum*

- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...
- **Plusieurs effets secondaires qui limitent son usage**

Vomissement

Bhargava *et al.*, 1981

Constipation

Kalso *et al.*, 2004

Tolérance

Collett *et al.*, 1998

Addiction

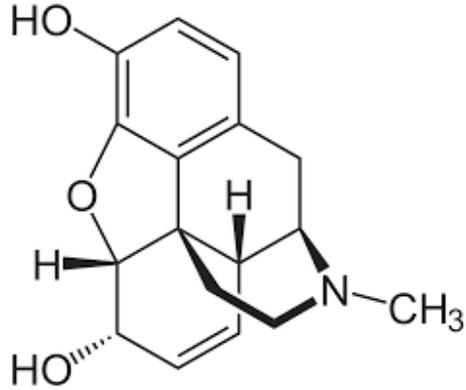
Listos *et al.*, 2019

Dépression  
respiratoire

Dahan *et al.*, 2001

Aux USA, environ  
32 900 décès liés à  
l'usage des  
antalgiques opioïdes  
en 2015

## Morphine



*Papaver somniferum*

- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...
- **Plusieurs effets secondaires qui limitent son usage**

Vomissement

Bhargava *et al.*, 1981

Constipation

Kalso *et al.*, 2004

Tolérance

Collett *et al.*, 1998

Addiction

Listos *et al.*, 2019

Dépression  
respiratoire

Dahan *et al.*, 2001

Aux USA, environ  
32 900 décès liés à  
l'usage des  
antalgiques opioïdes  
en 2015

**Les effets secondaires sont  
influencés par le sexe :**

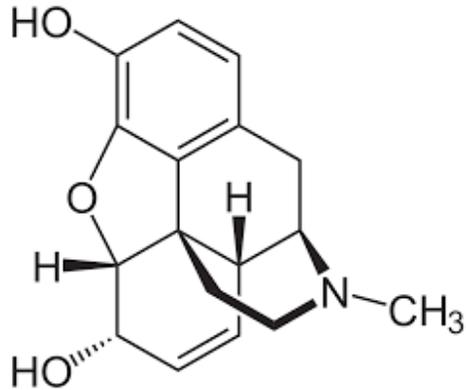
♀ > ♂

Bijur *et al.*, 2008 ; Cepeda *et al.*, 2003 ; Comer *et al.*, 2010

Dahan *et al.*, 1998 ; Sarton *et al.*, 1999

Barreau *et al.*, 2017  
Chenaf *et al.*, 2018

## Morphine



*Papaver somniferum*

- Analgésique de référence dans le traitement de la douleur sévère
- Près de 10 millions de français ont reçu un analgésique opioïde sur prescription en 2015
- Chez l'être humain, il existe une variabilité des effets en fonction des gènes, du sexe, de l'âge, de l'histoire personnelle, des pathologies (comorbidités) et de leurs traitements...
- **Plusieurs effets secondaires qui limitent son usage**

Vomissement

Bhargava *et al.*, 1981

Constipation

Kalso *et al.*, 2004

**Tolérance**

Collett *et al.*, 1998

Addiction

Listos *et al.*, 2019



Dépression  
respiratoire

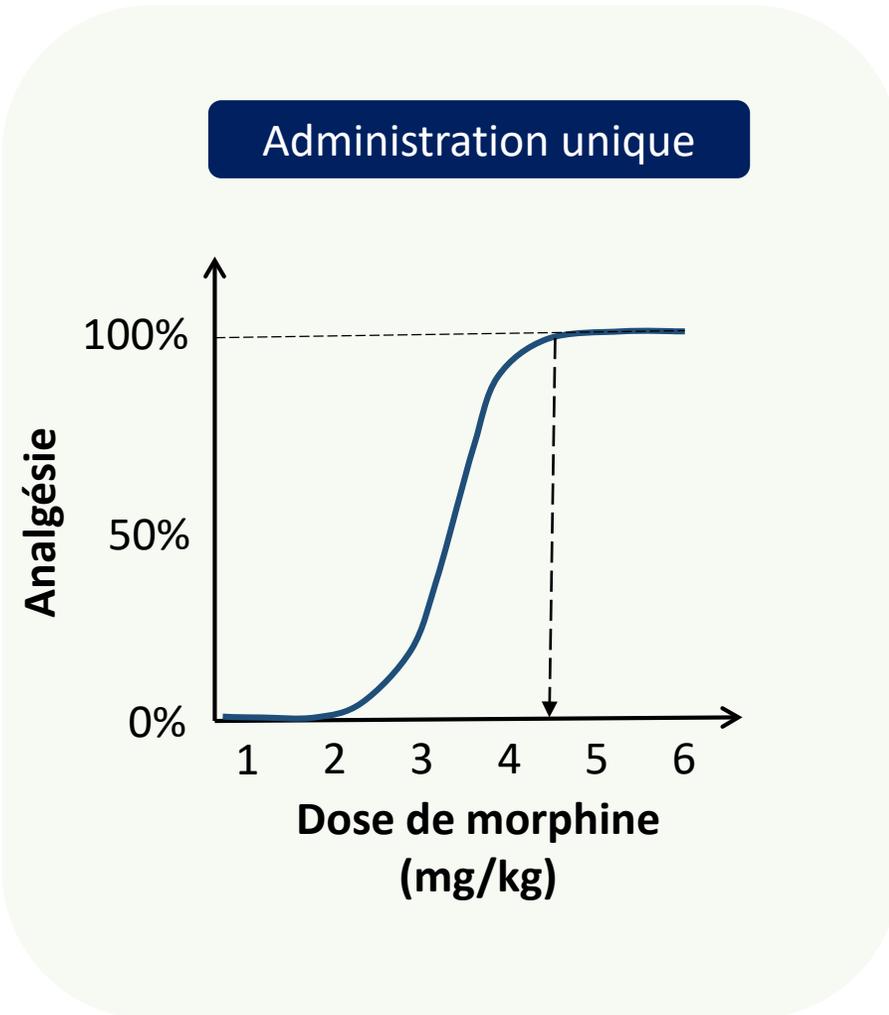
Dahan *et al.*, 2001

**Les effets secondaires sont également influencés par le sexe :**

>

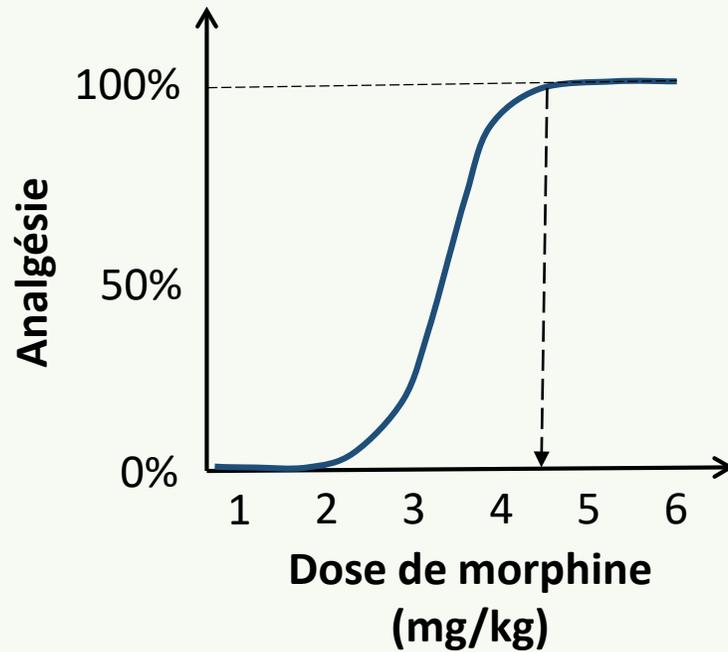
Bijur *et al.*, 2008 ; Cepeda *et al.*, 2003 ;  
Comer *et al.*, 2010 ; Dahan *et al.*, 1998 ;  
Sarton *et al.*, 1999

- Diminution de l'effet analgésique de la morphine suite à des administrations répétées

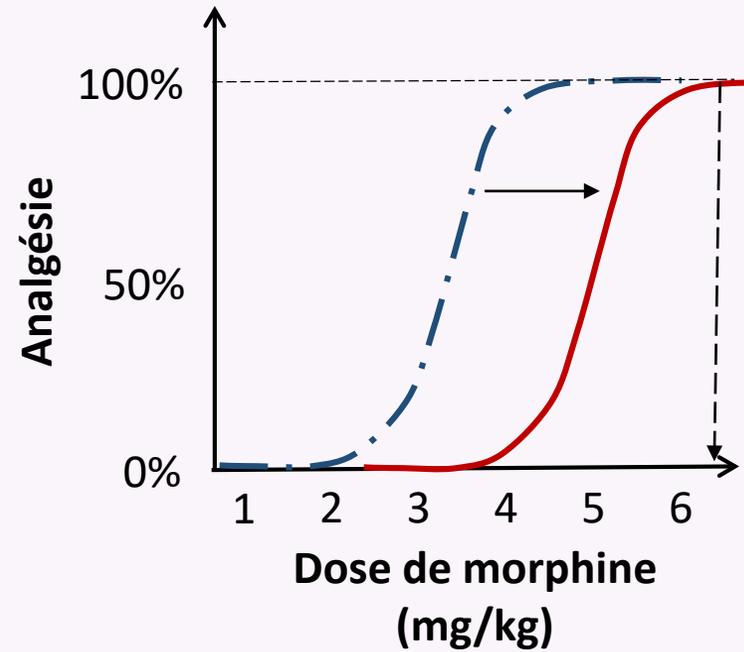


- Diminution de l'effet analgésique de la morphine suite à des administrations répétées
- Nécessité d'augmenter la dose pour obtenir le même degré d'analgésie

Administration unique

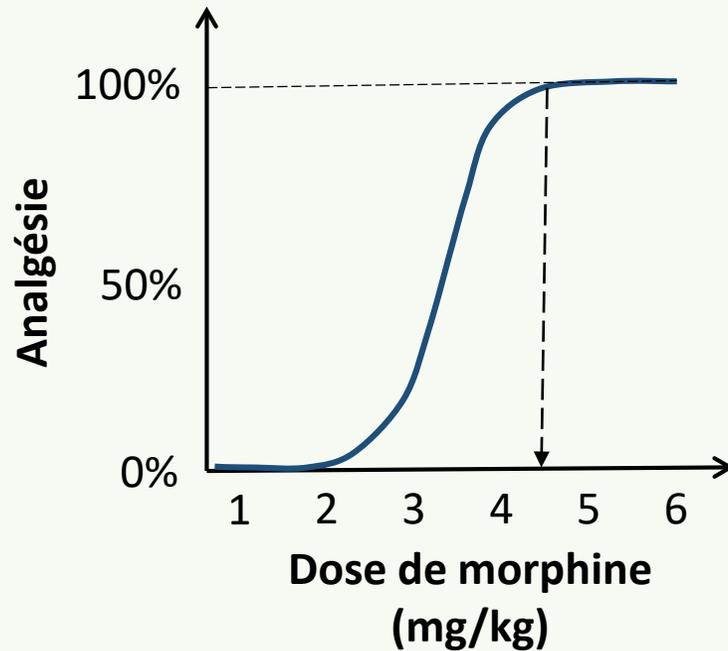


Administration 9 jours

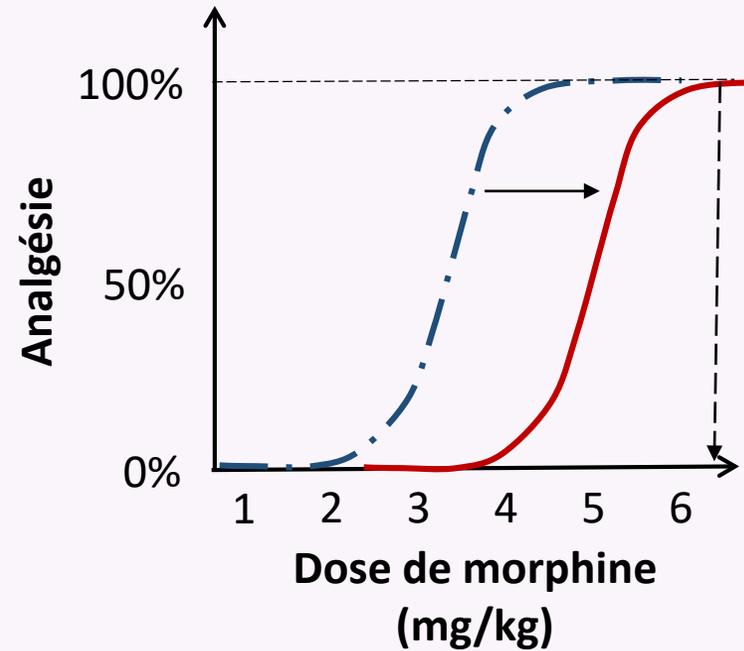


- Diminution de l'effet analgésique de la morphine suite à des administrations répétées
- Nécessité d'augmenter la dose pour obtenir le même degré d'analgésie

Administration unique



Administration 9 jours



**Il faut augmenter  
les doses pour  
retrouver  
l'analgésie initiale**



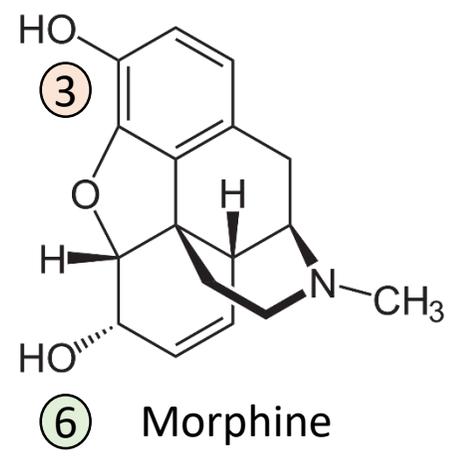
But: éliminer rapidement la morphine de l'organisme



Urine

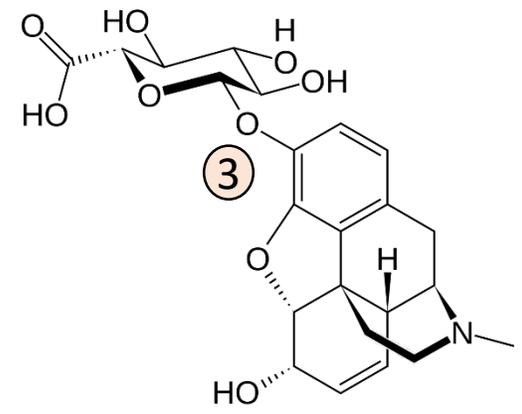


But: éliminer rapidement la morphine de l'organisme



Foie, cerveau...

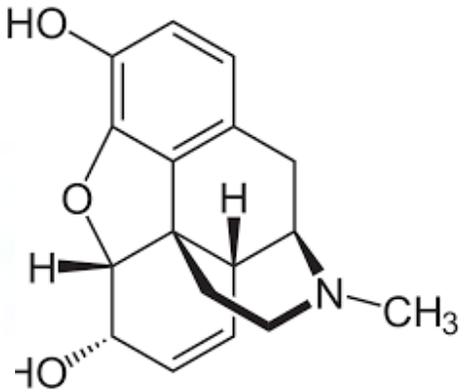
Enzyme



Morphine-3-glucuronide (M3G)

# Analgésie

Laux-Biehlmann, 2013 pour revue



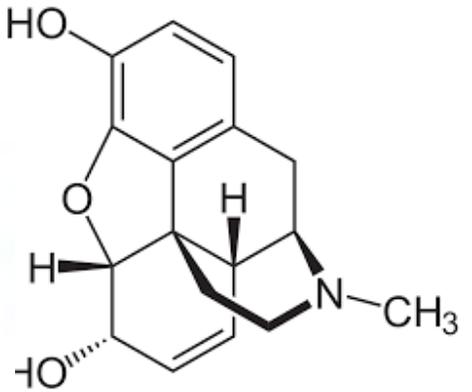
Morphine



- La M3G est biologiquement active

### Analgesie

Laux-Biehlmann, 2013 pour revue

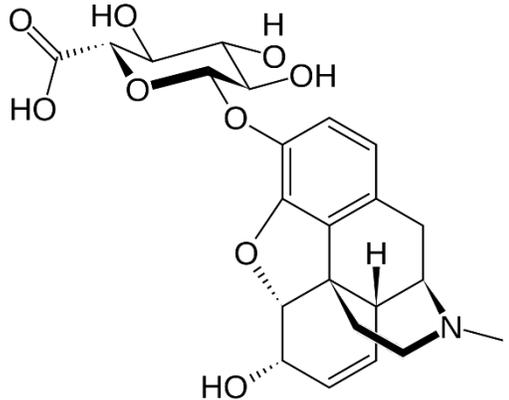


Morphine



### Hyperalgésie (= Douleur)

Labella *et al.*, 1979  
 Smith *et al.*, 1990  
 Bartlett *et al.*, 1994  
 Due *et al.*, 2012  
 Roeckel *et al.*, 2017



Morphine-3-glucuronide (M3G)





Perception de la douleur ?

Analgésie  
Morphine



Douleur  
M3G



# Le sexe influence t'il les effets de la morphine et de la M3G ?

Le modèle de détection du seuil de sensibilité thermique

## Test d'immersion de la queue



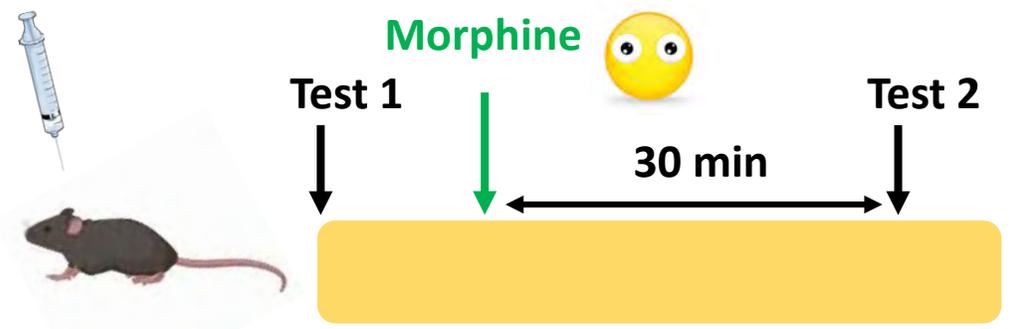
Souris



25 sec MAX

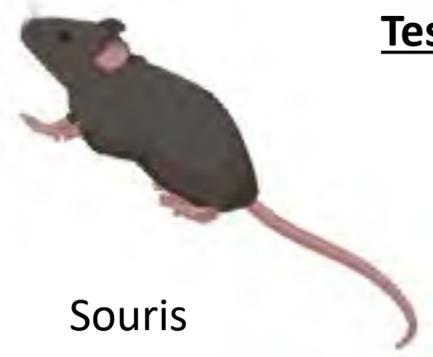


47°C



**Le sexe influence t'il les effets de la morphine et de la M3G ?**

## Test d'immersion de la queue



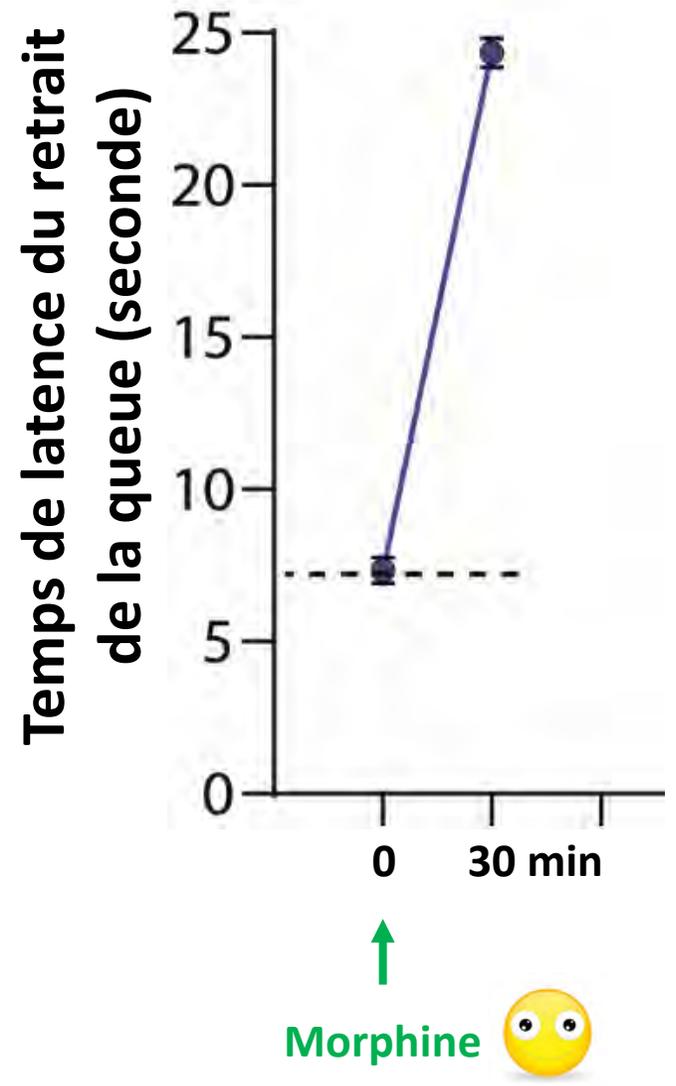
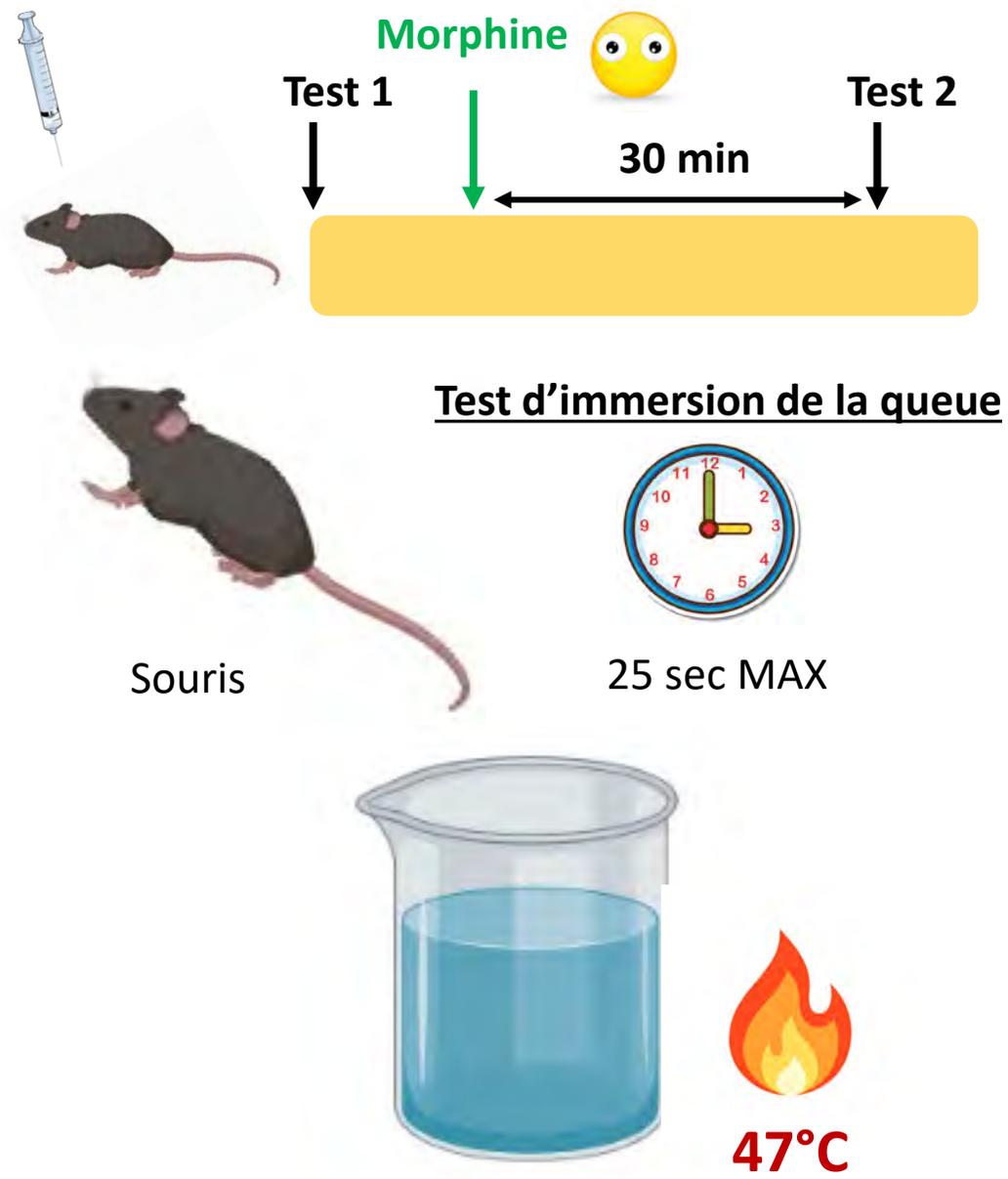
25 sec MAX



47°C

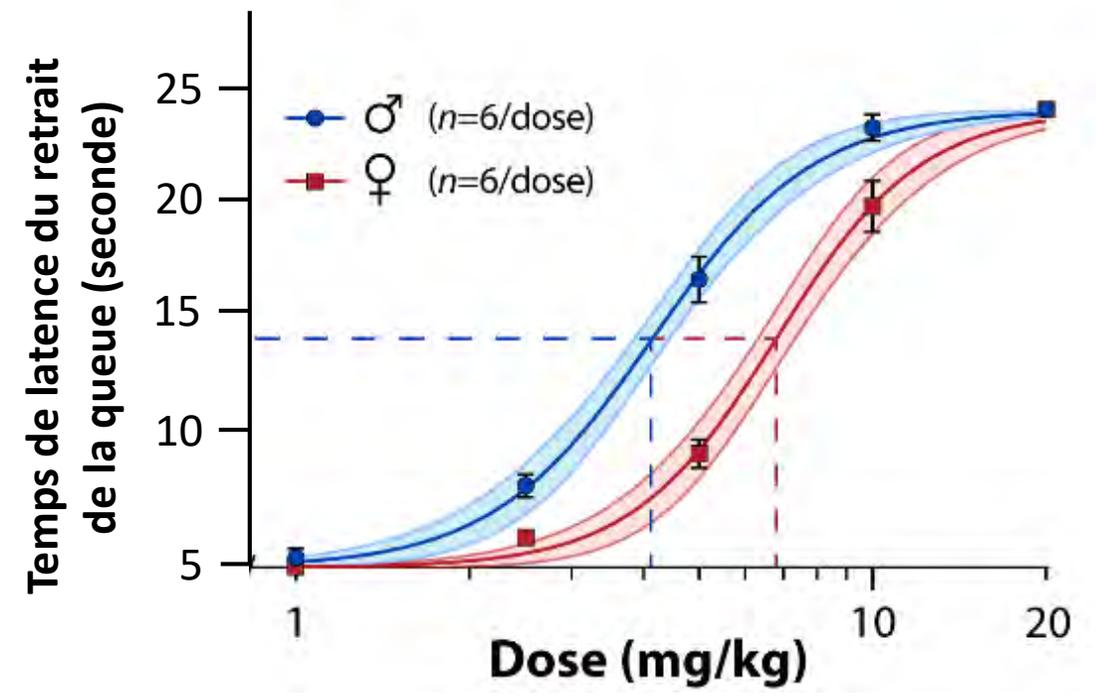
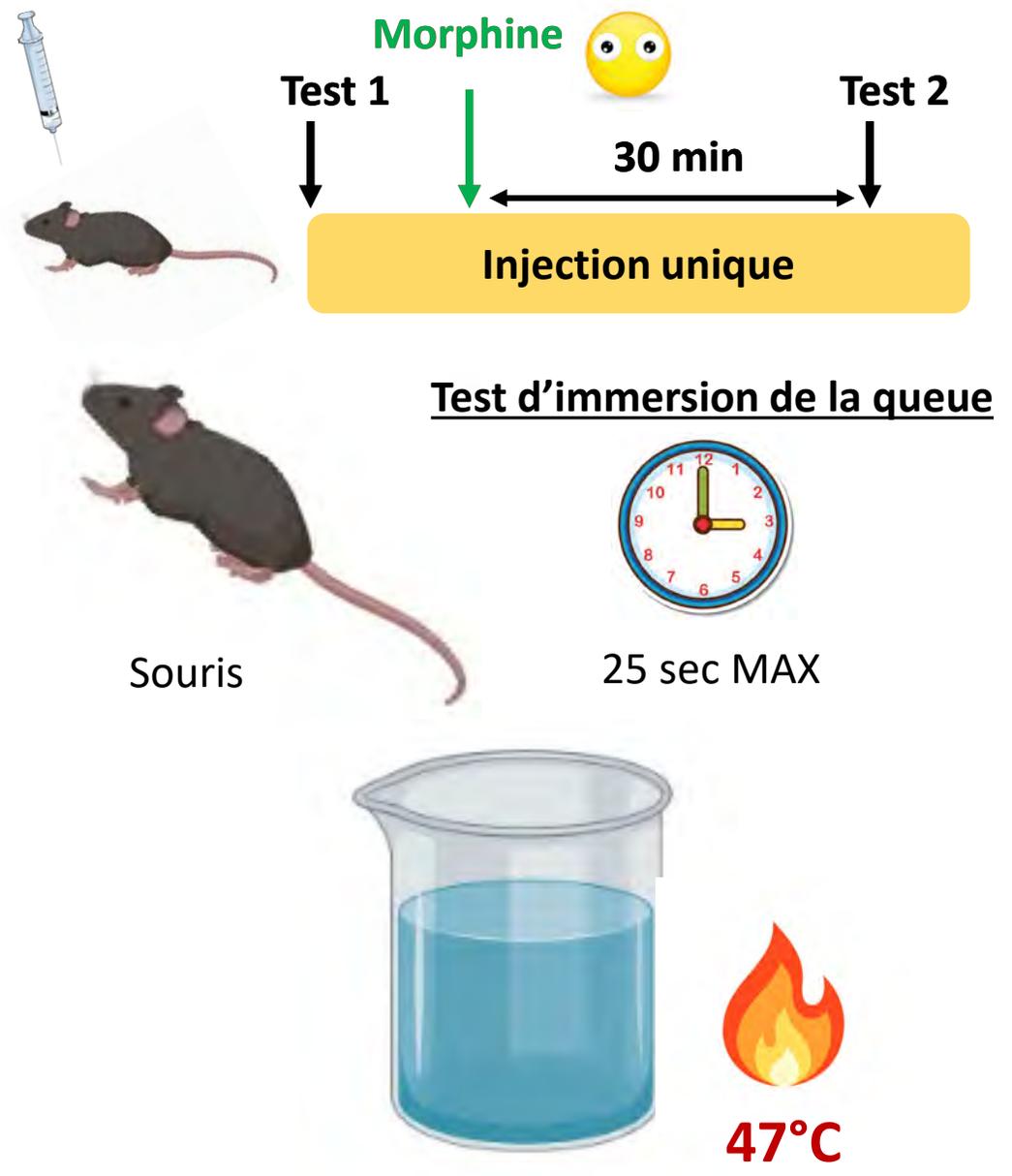
# Expérience 1

## Effet analgésique de la morphine : mâles vs femelles



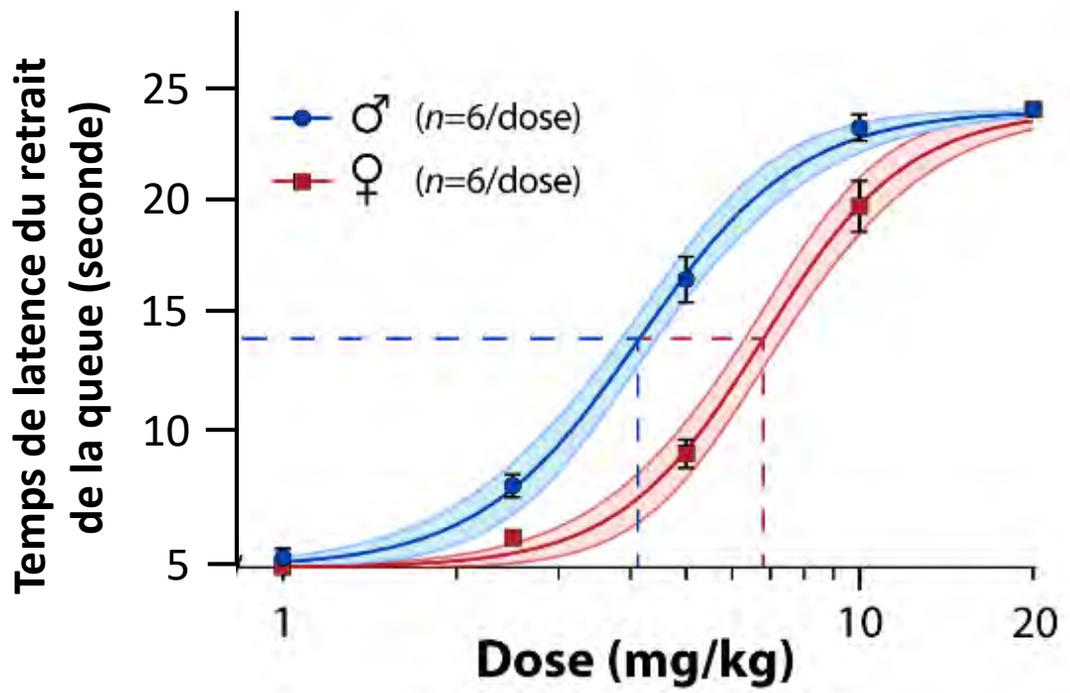
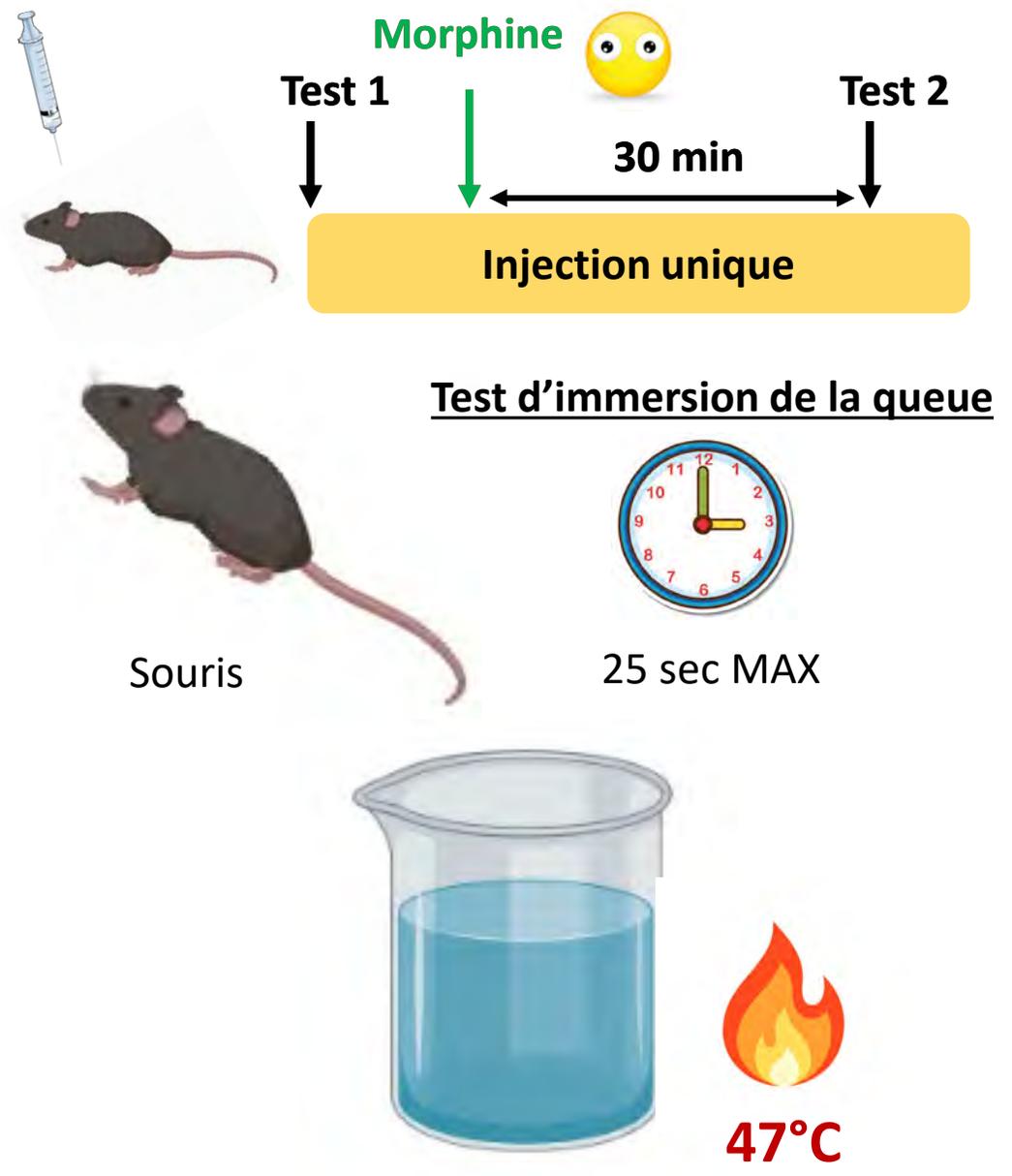
# Expérience 1

# Effet antinociceptif de la morphine : mâles vs femelles

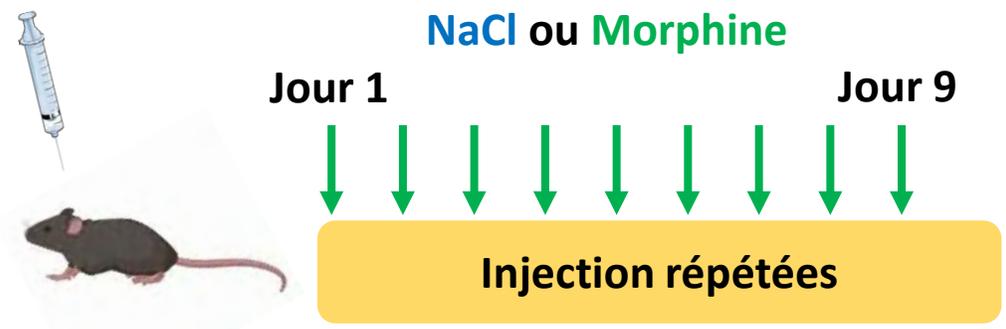


# Expérience 1

# Effet antinociceptif de la morphine : mâles vs femelles



**Effet analgésique de la morphine : mâles > femelles**



Test d'immersion de la queue



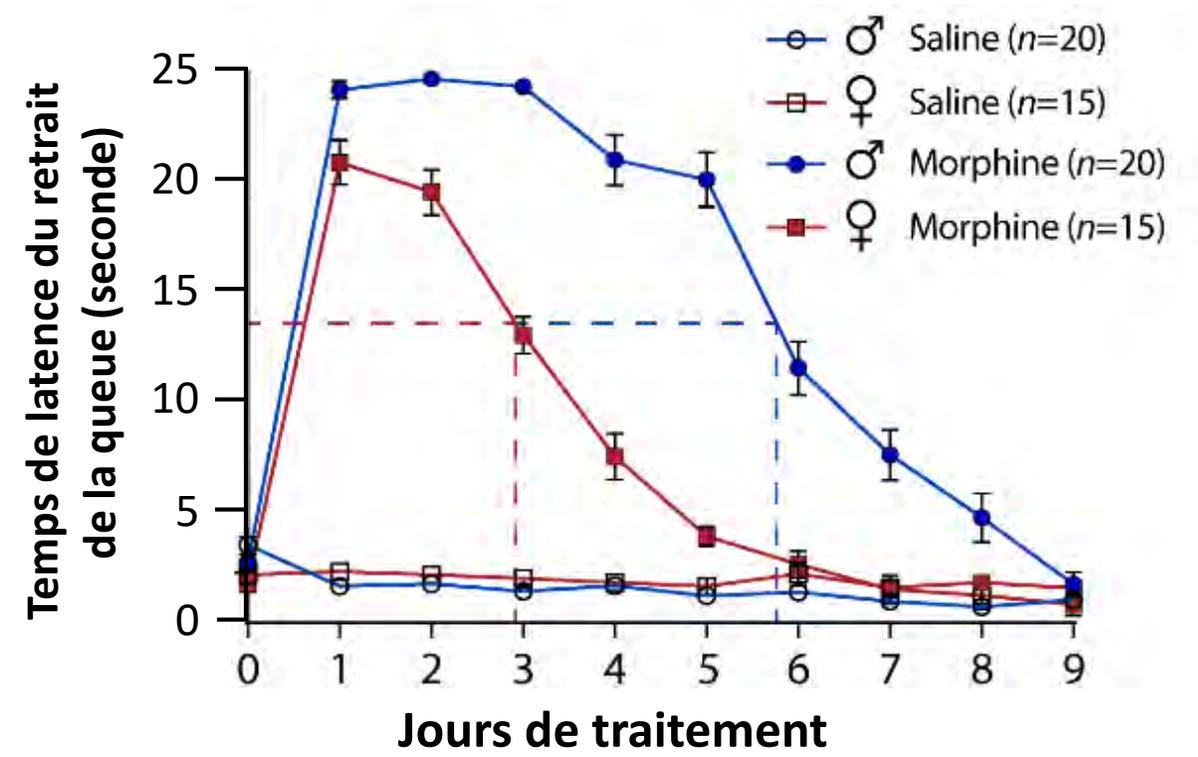
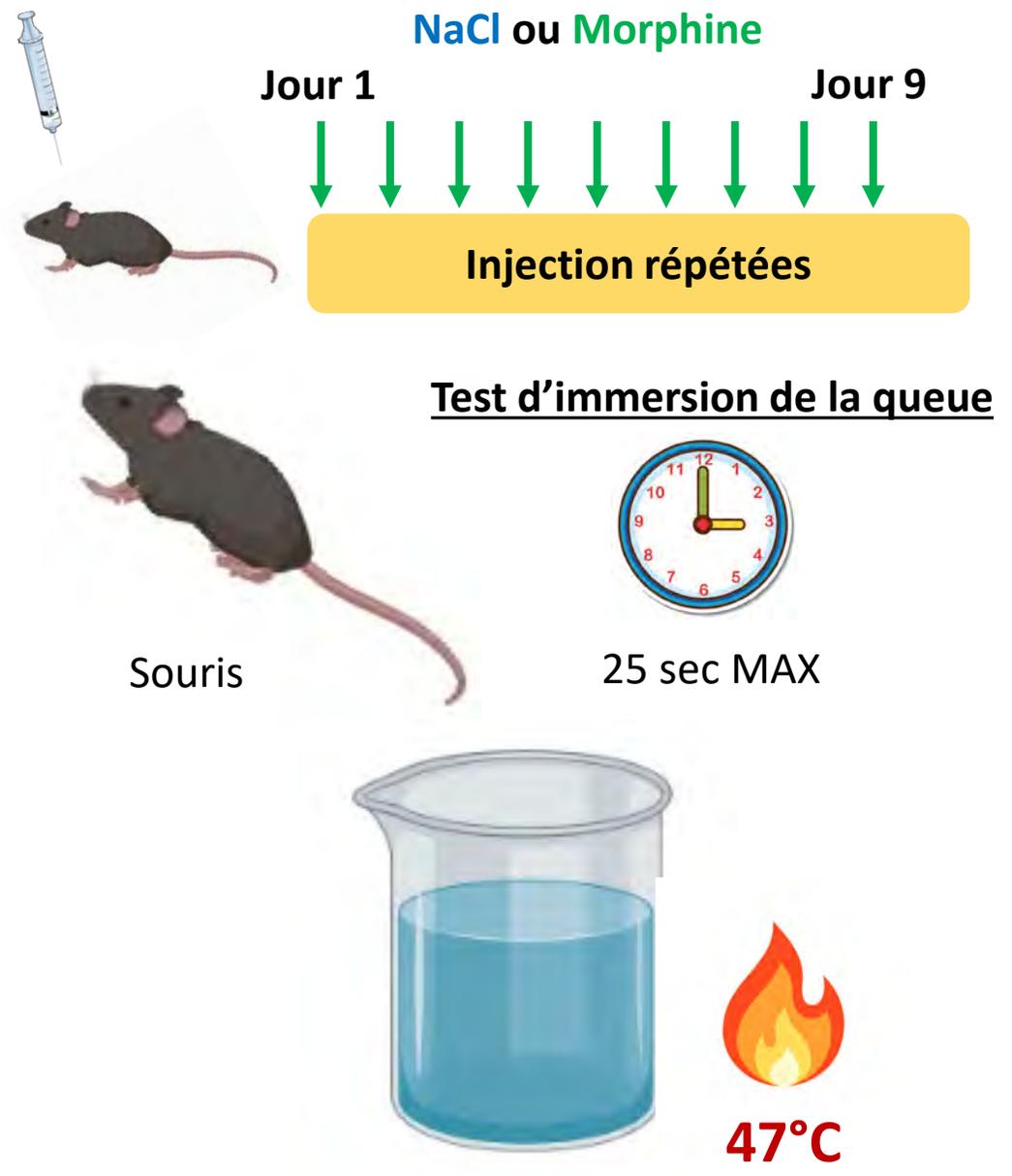
25 sec MAX



47°C

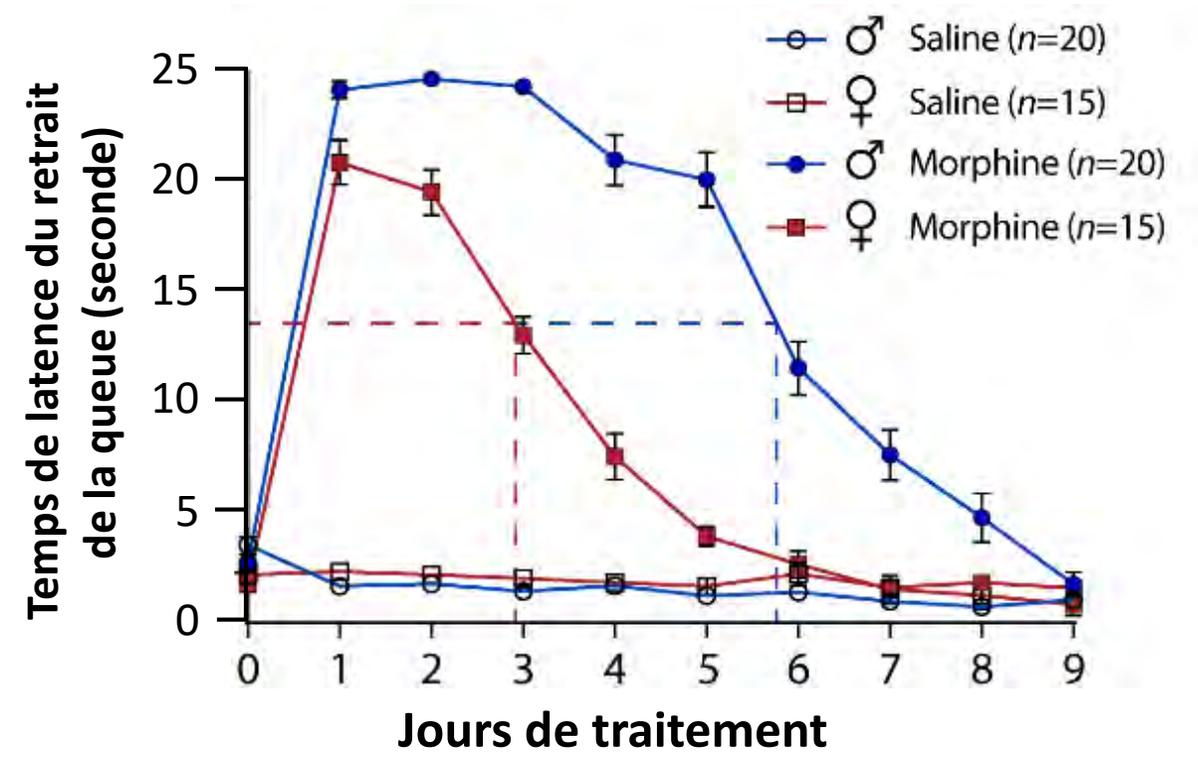
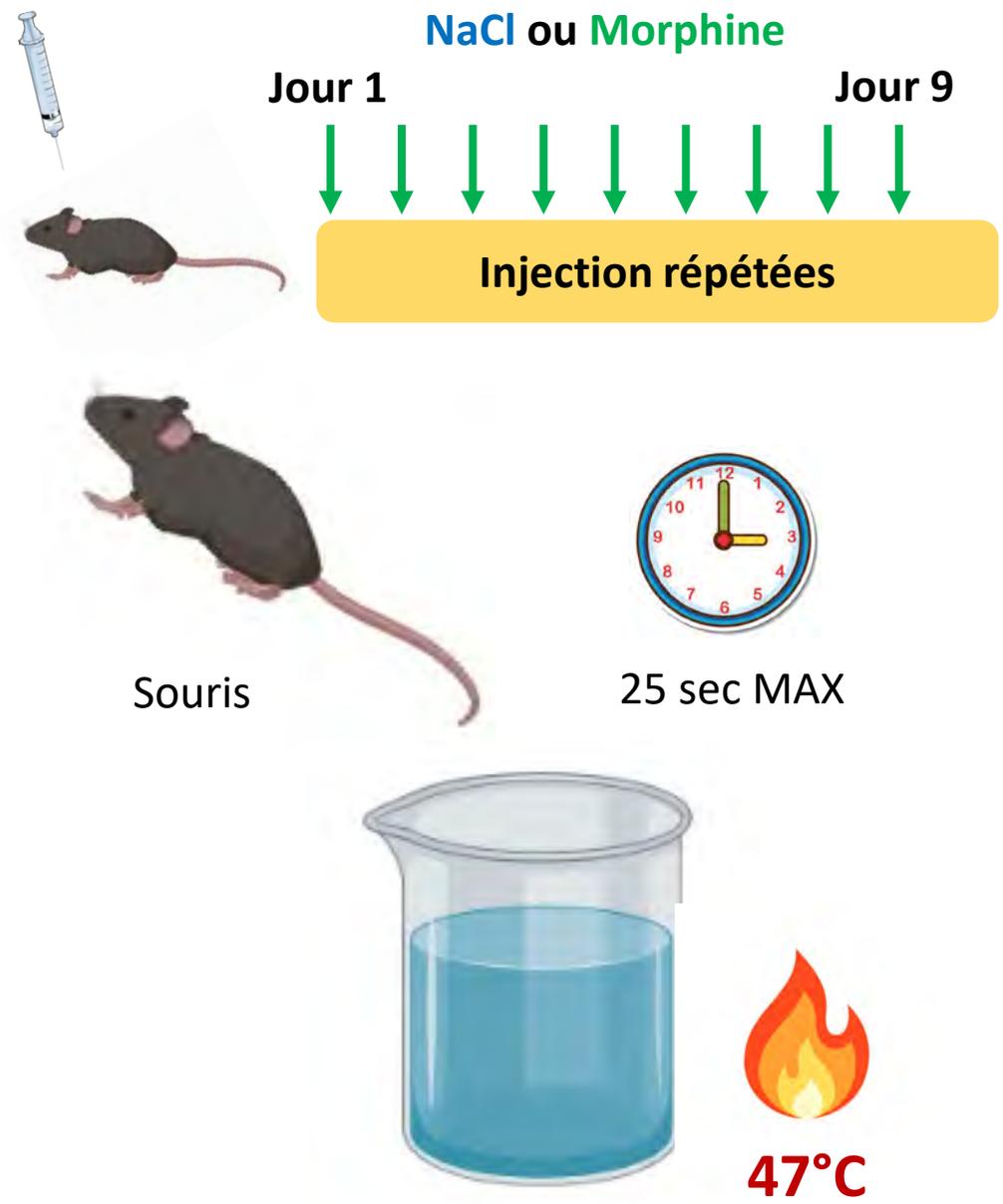






Temps pour lequel 50% de l'analgésie est perdue

Mâles	Femelles
Jour 5,88±0,17	Jour 2,89±0,10*



Temps pour lequel 50% de l'analgésie est perdue

Mâles	Femelles
Jour 5,88±0,17	Jour 2,89±0,10*

Tolérance : femelles > mâles

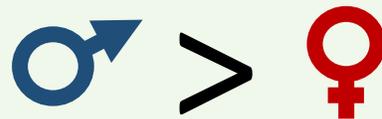
Le sexe influence t'il les effets de la  
**morphine** et de la **M3G** ?



Morphine

Analgésie

Tolérance

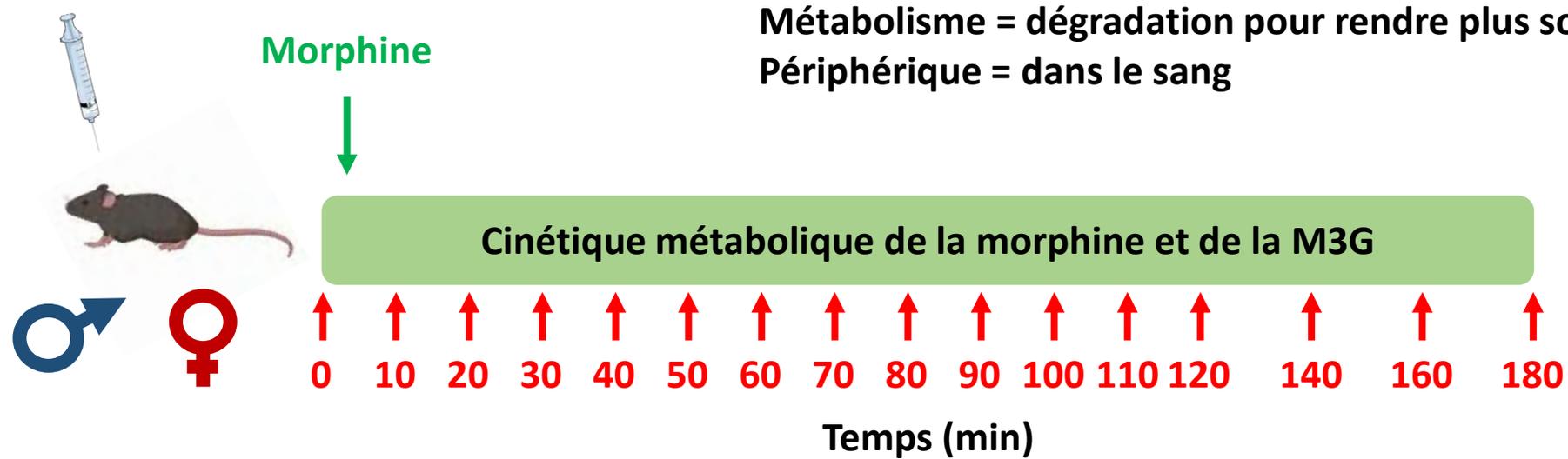


Le sexe influence t'il le **métabolisme périphérique** de la morphine?

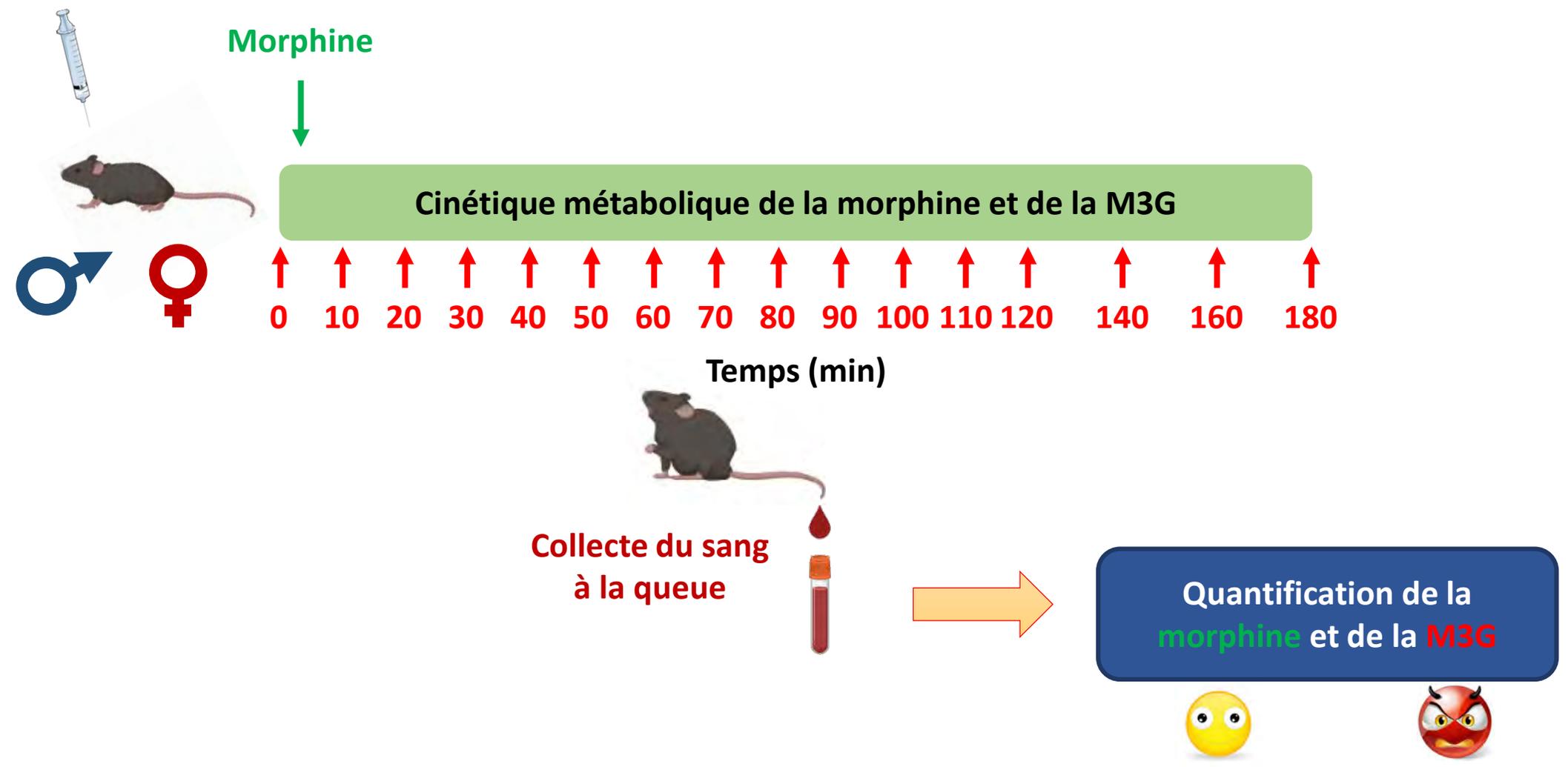
Métabolisme = dégradation pour rendre plus soluble

Périphérique = dans le sang

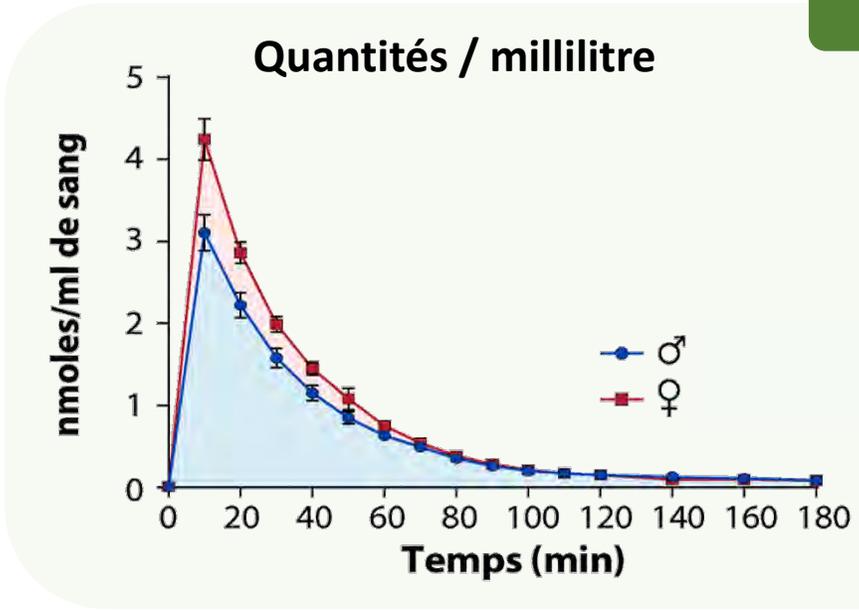
# Le sexe influence t'il le **métabolisme périphérique** de la morphine?



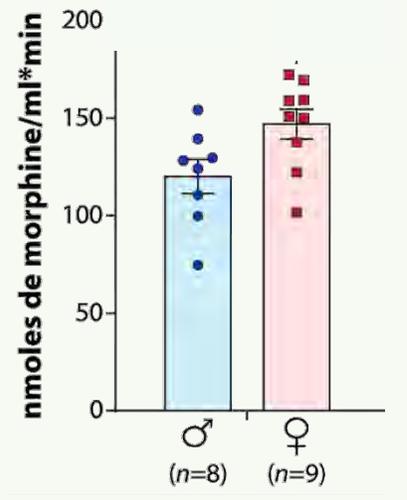
# Le sexe influence t'il le métabolisme périphérique de la morphine?



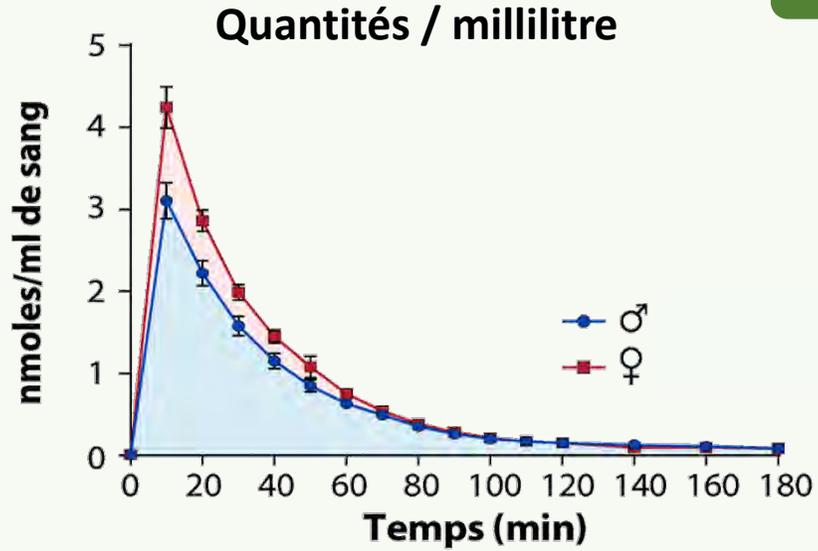
## Morphine



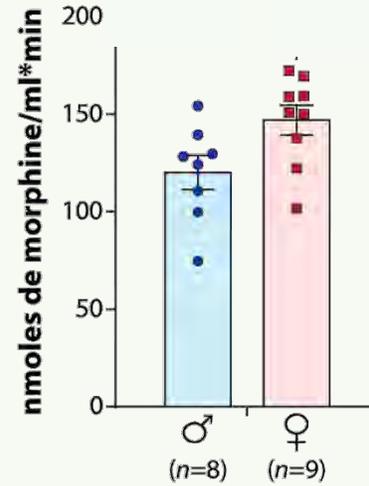
### Aire sous la courbe



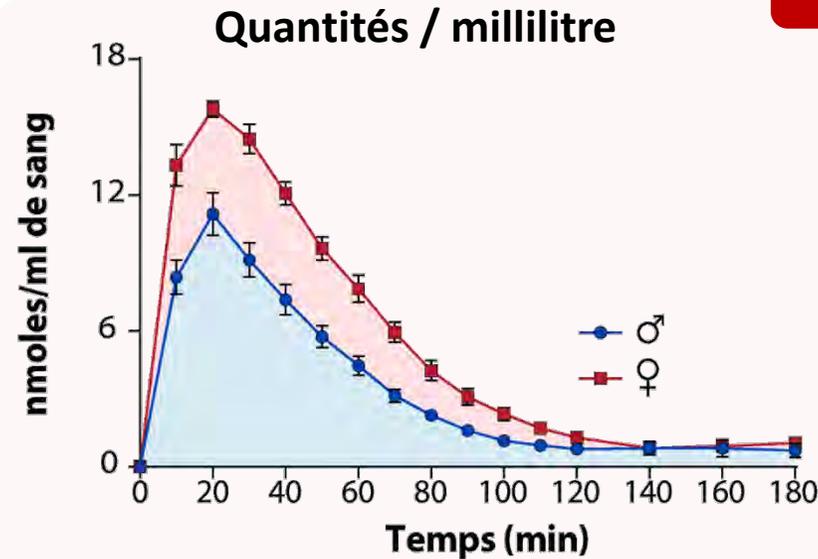
## Morphine



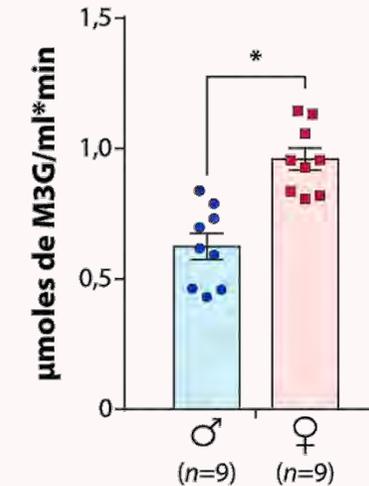
### Aire sous la courbe



## M3G



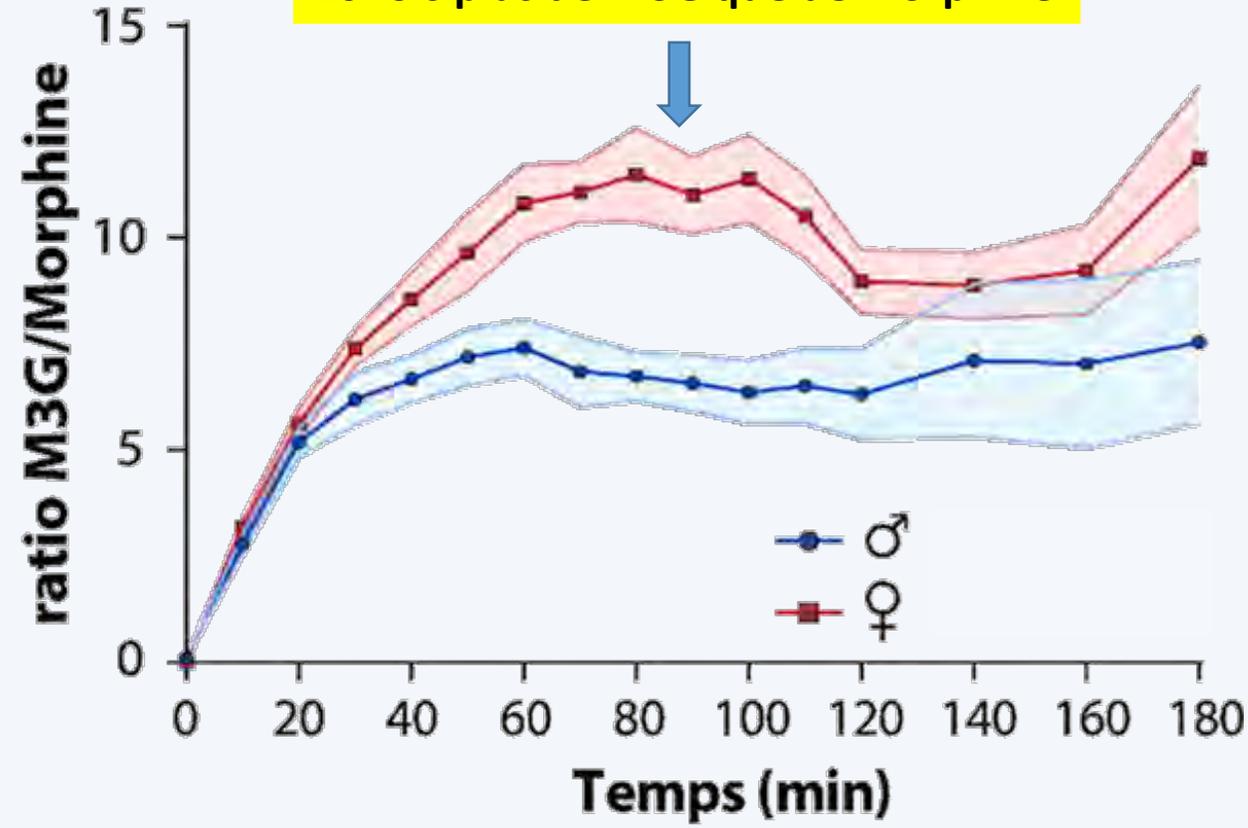
### Aire sous la courbe



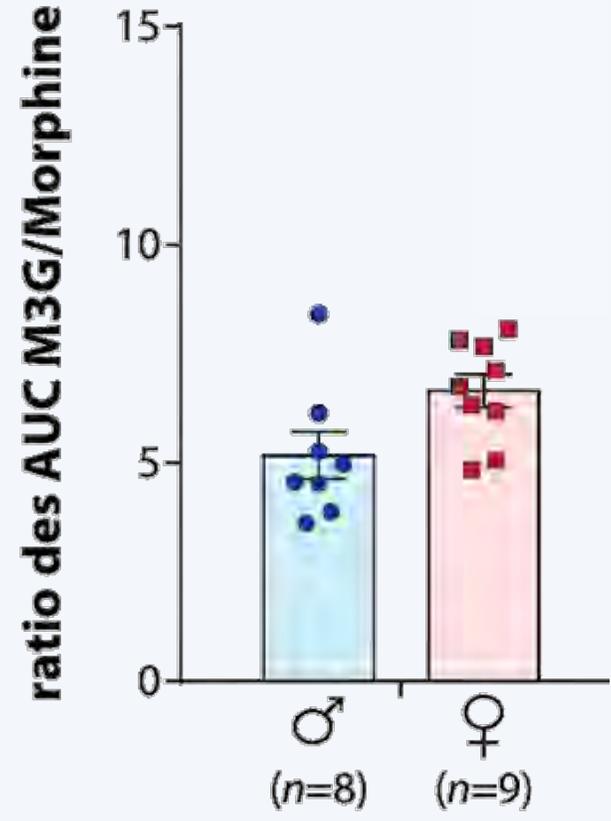


## Ratios métaboliques M3G/morphine

10 fois plus de M3G que de morphine

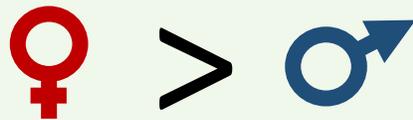


## Aire sous la courbe



Le sexe influence t'il le métabolisme périphérique de la morphine?

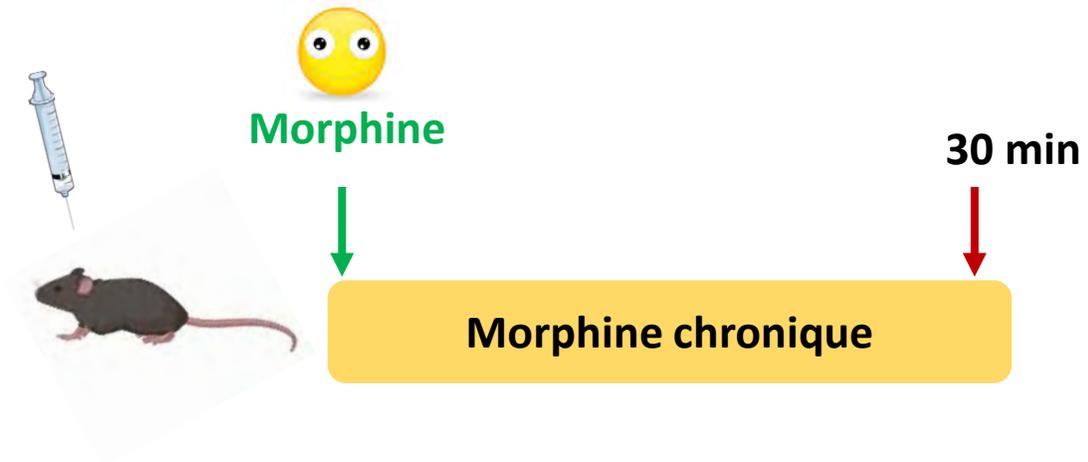
Dose unique de  
morphine



Tolérance analgésique  
9 doses de morphine



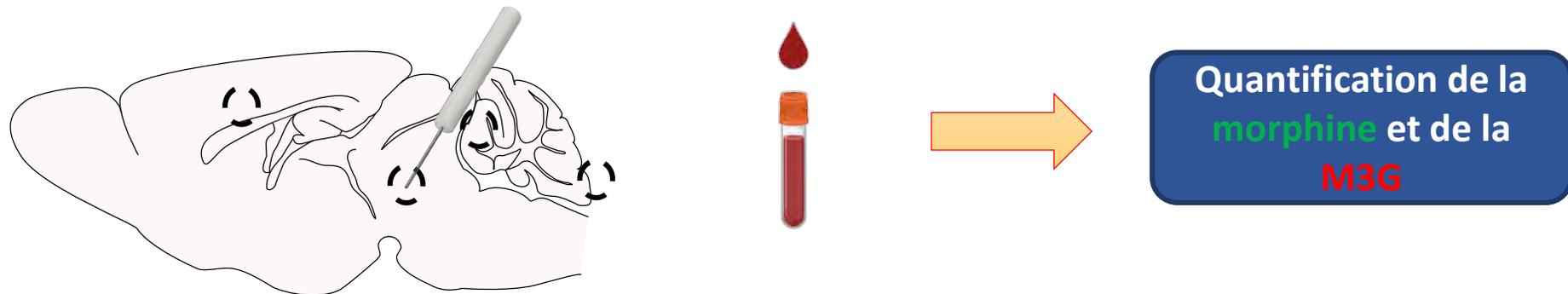
# Le sexe influence t'il le métabolisme cérébral de la morphine?



# Le sexe influence t'il le métabolisme cérébral de la morphine?



Prélevement de différentes zones du cerveau et du sang



Morphine



Les données ont été normalisées par rapport aux valeurs obtenues pour les mâles

Mâles = 1 ou 100%

Si les femelles sont à 1,5 c'est qu'elles ont 1,5X plus de morphine ou de M3G...

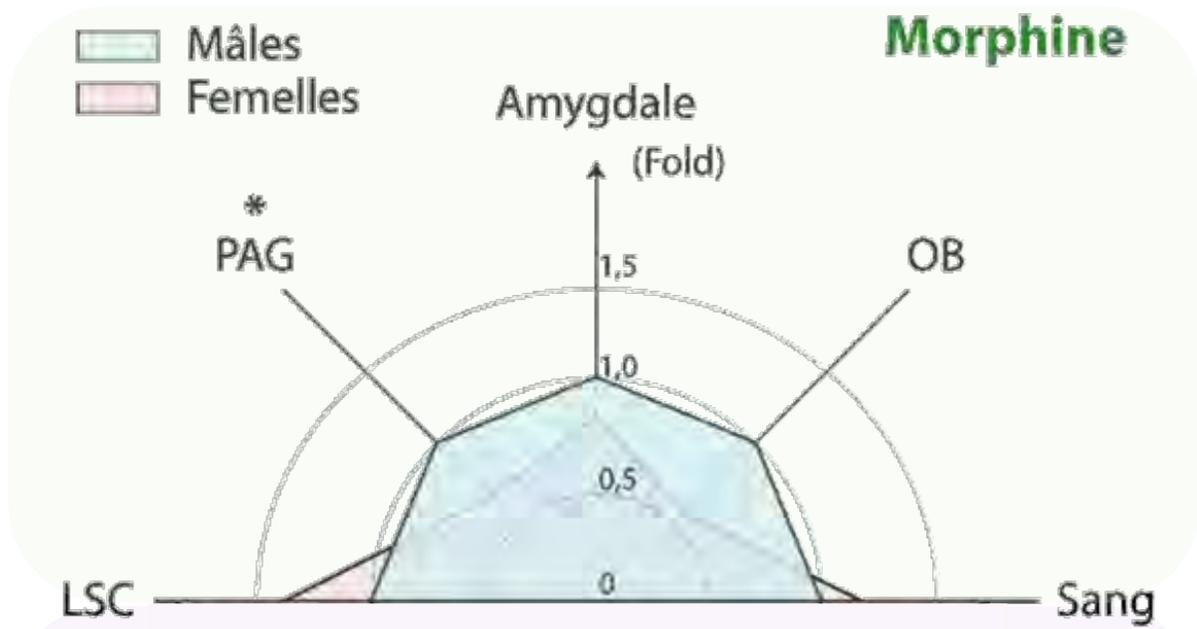
LSC = moelle épinière lombaire

OB = bulbe olfactif

PAG = substance grise périaqueducale



M3G



Les données ont été normalisées par rapport aux valeurs obtenues pour les mâles

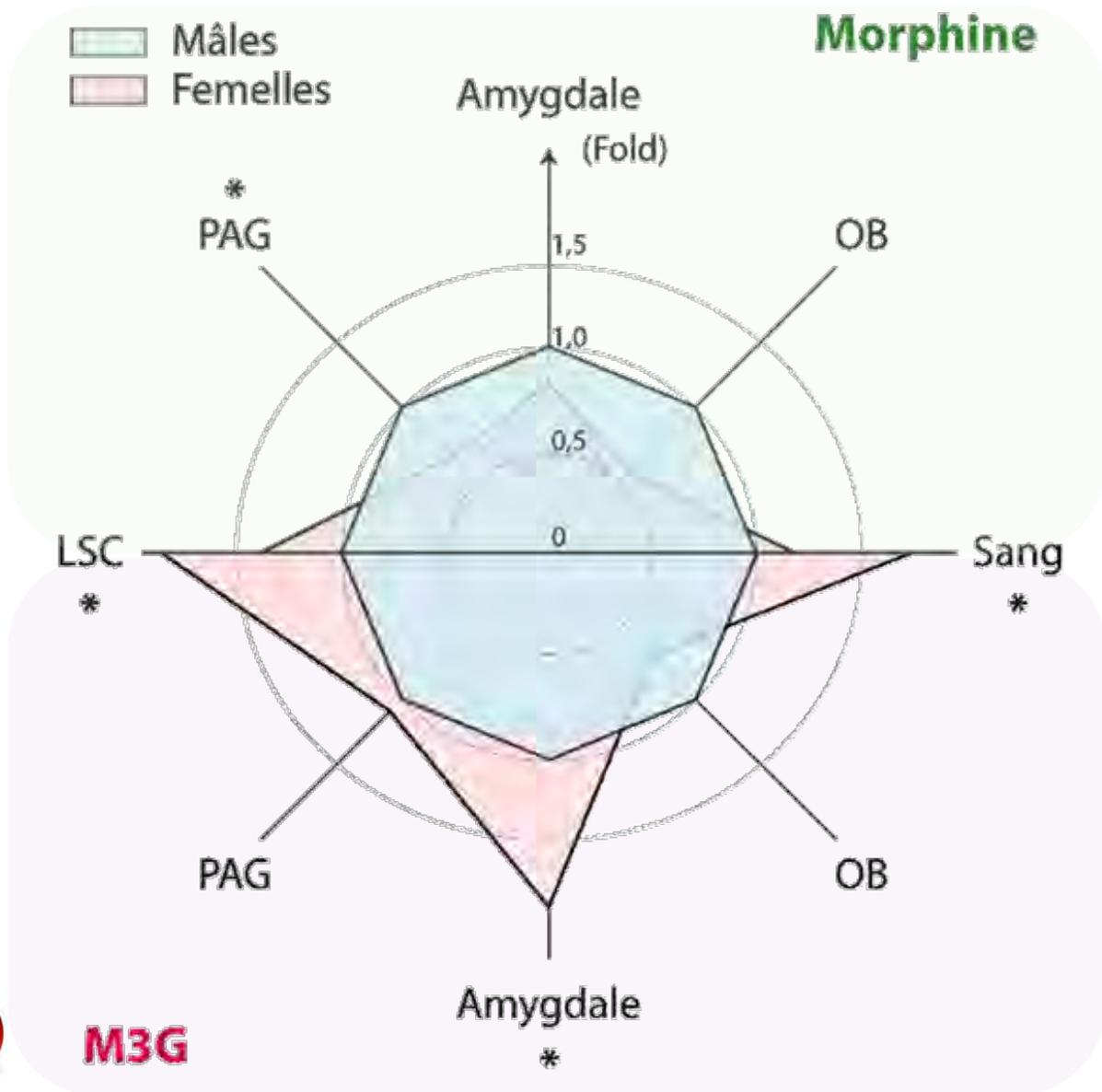
Mâles = 1 ou 100%

Si les femelles sont à 1,5 c'est qu'elles ont 1,5X plus de morphine ou de M3G...

LSC = moelle épinière lombaire  
 OB = bulbe olfactif  
 PAG = substance grise périaqueducale



Les données ont été normalisées par rapport aux valeurs obtenues pour les mâles



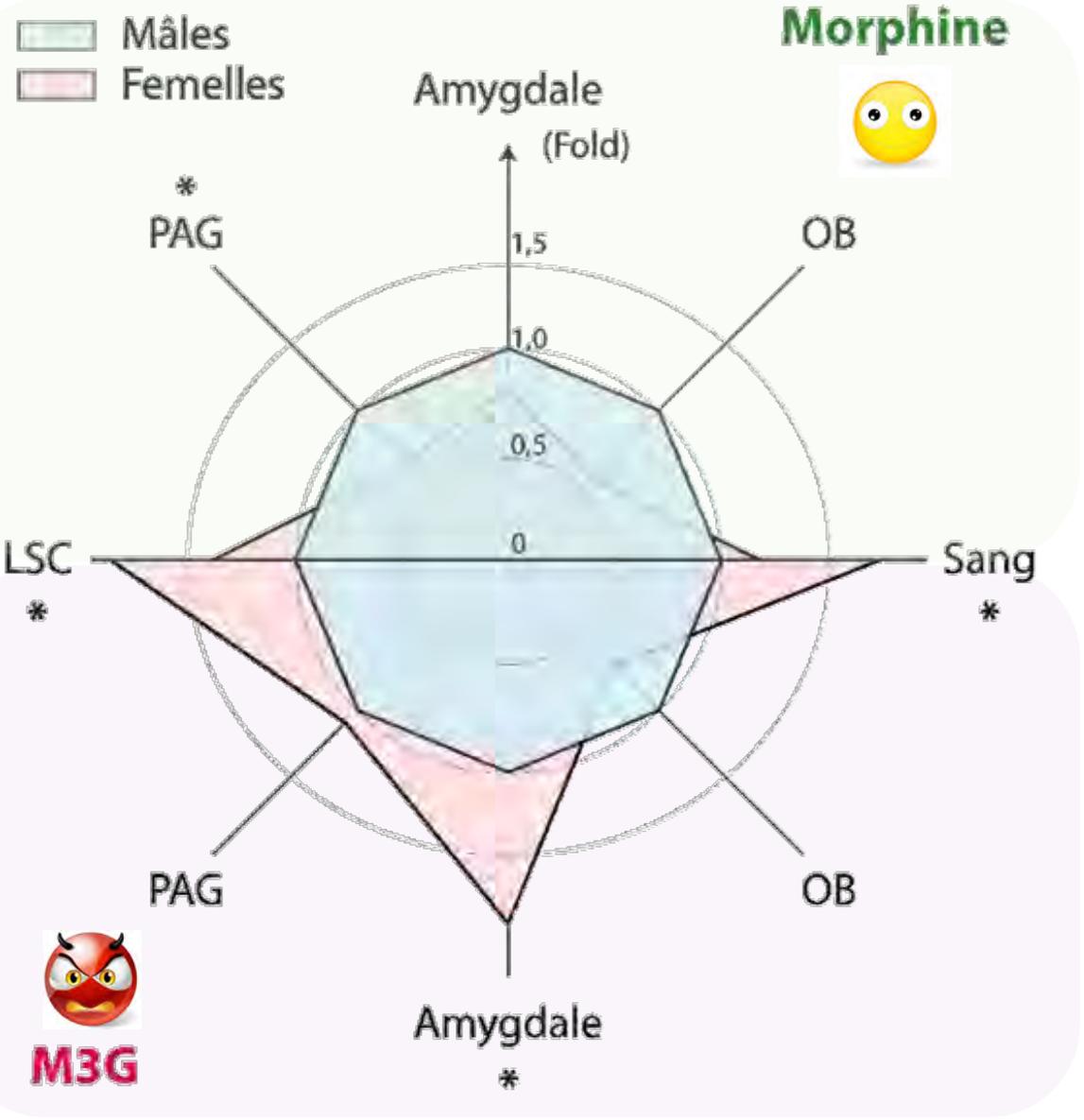
Mâles = 1 ou 100%

Si les femelles sont à 1,5 c'est qu'elles ont 1,5X plus de morphine ou de M3G...

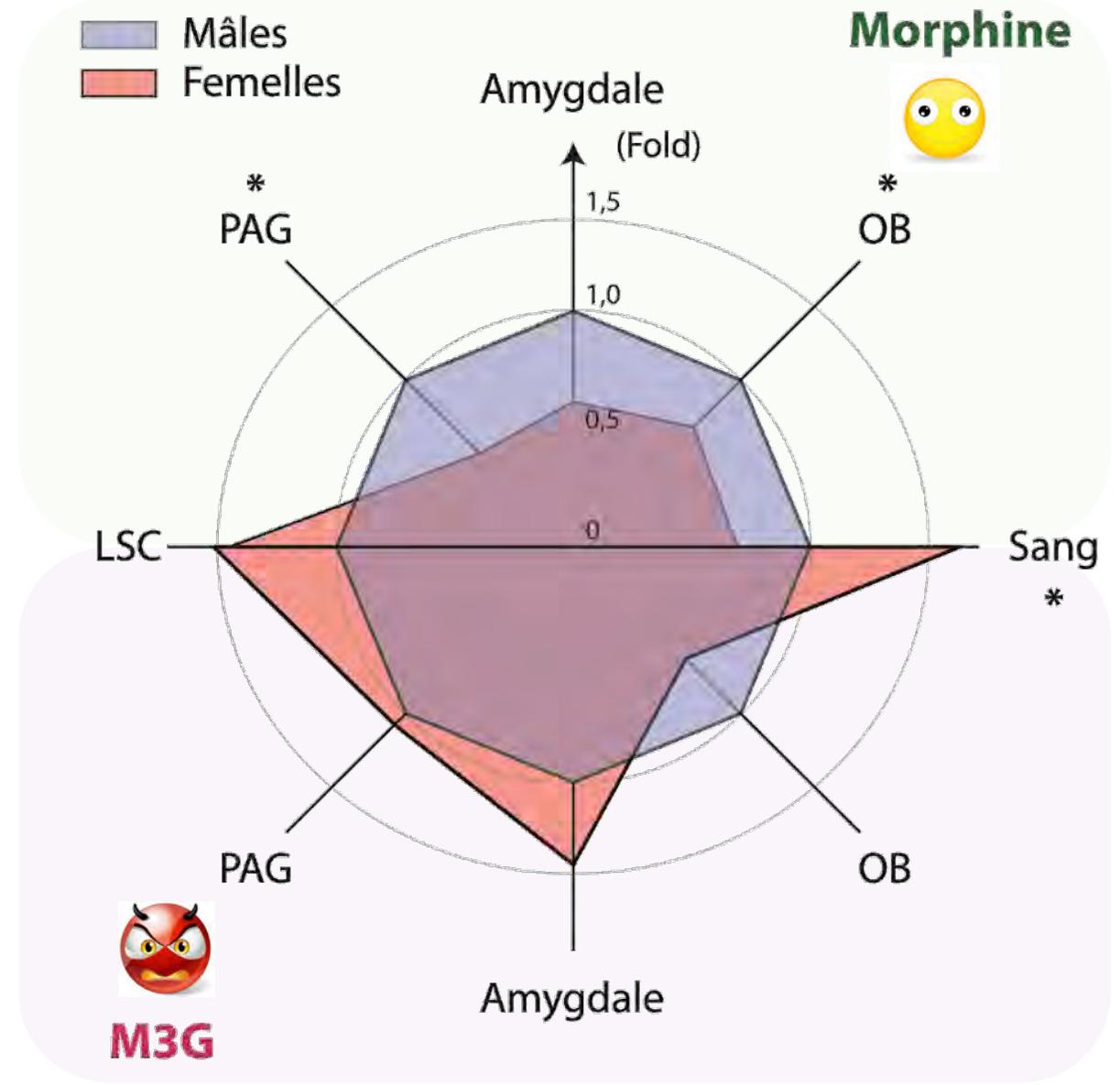
LSC = moelle épinière lombaire  
OB = bulbe olfactif  
PAG = substance grise périaqueducale



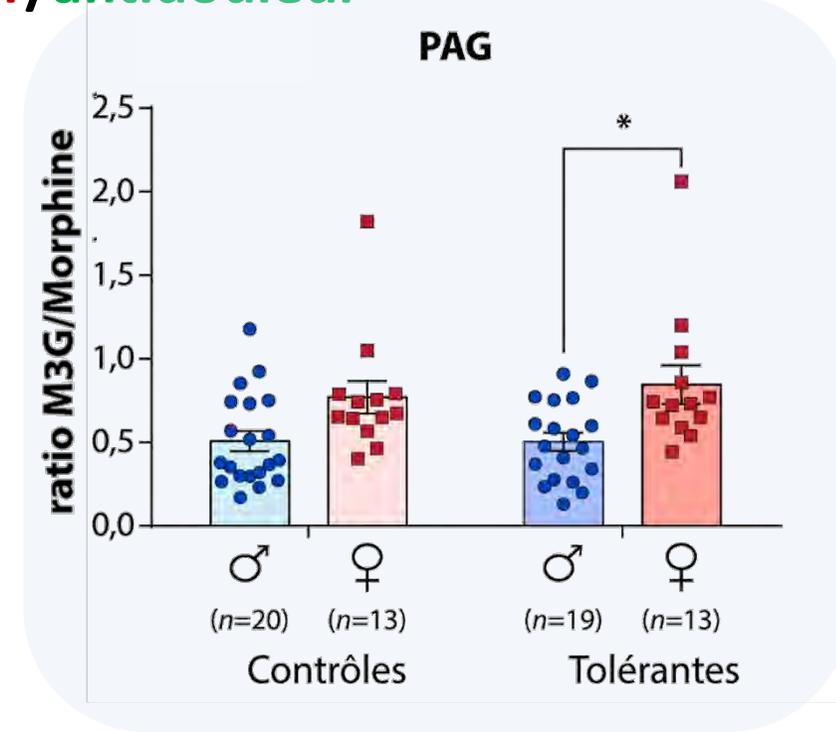
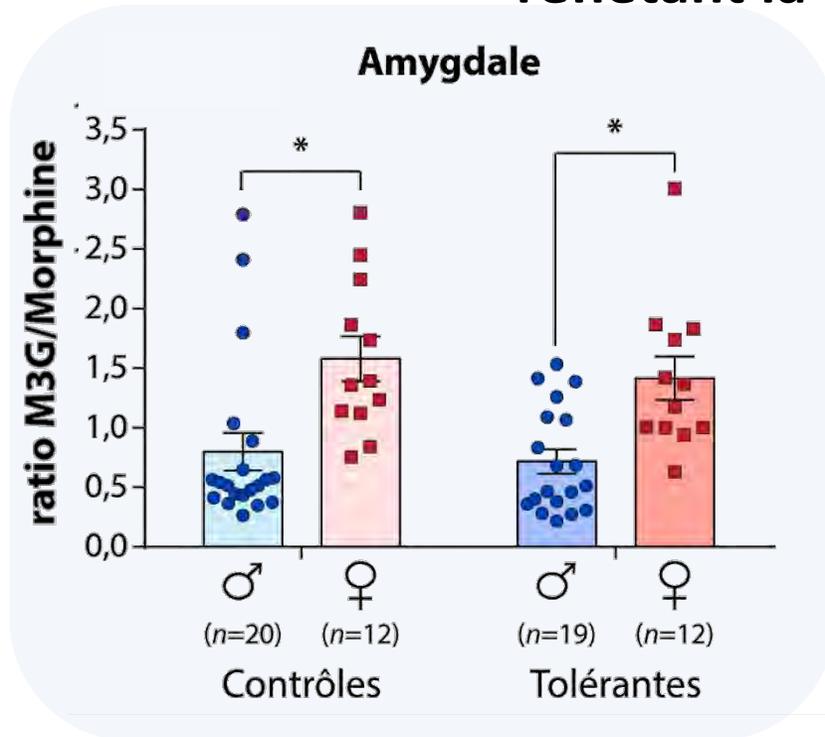
Contrôles



Tolérantes



Ratios métaboliques **M3G/morphine**  
 reflétant la balance **douleur/antidouleur**

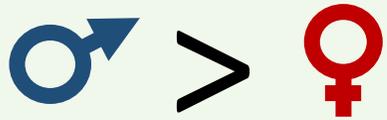


PAG = substance grise périaqueducale  
 SNC = système nerveux central

**Ratios métaboliques dans le SNC :**  
 femelles > mâles  
 contrôles = tolérantes

Morphine

Analgesie



**Morphine**

**Analgésie**

♂ > ♀

**Métabolisme périphérique**

♂ < ♀

Morphine

Analgésie

♂ > ♀

Métabolisme périphérique

♂ < ♀

Métabolisme central

♂ < ♀

**Morphine**

**Analgésie**

♂ > ♀



**Morphine**

**Tolérance**

♂ = ♀

**Métabolisme périphérique**

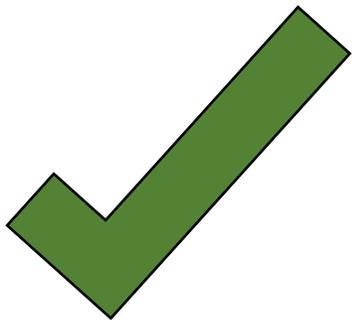
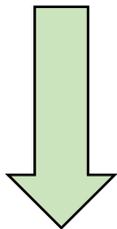
♂ < ♀

**Métabolisme central**

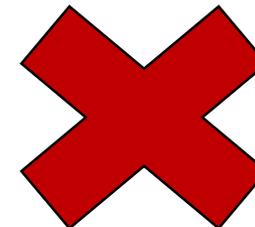
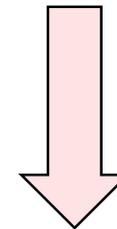
♂ < ♀

Existe-t-il un dimorphisme sexuel dans le métabolisme périphérique et cérébral de la morphine qui pourrait participer à la variabilité liée au sexe observée dans les effets de la morphine ?

Analgésie



Tolérance



# Remerciements



Institut des Neurosciences Cellulaires et  
Intégratives (INCI)  
CNRS UPR 3212  
ygoumon@unistra.fr



Florian  
GABEL



Virginie  
ANDRY



Volodya  
HOVHANNISYAN



## L'équipe 3 : Signalisation nociceptive dans la moelle épinière

Gabel F, Hovhannisyán V, Andry V, Goumon Y. Central metabolism as a potential origin of sex differences in morphine antinociception but not induction of antinociceptive tolerance in mice. Br J Pharmacol. 2022 Jan 5. doi: 10.1111/bph.15792.

L'ensemble du personnel  
animalier et du bâtiment





# *Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives Strasbourg*

**Merci pour votre attention!**

