

Maîtrise de la douleur : peut-on espérer des progrès en pharmacologie ?

Alain ESCHALIER

*Université Clermont Auvergne, UMR Inserm Neuro-Dol, CHU, Institut Analgesia,
Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand Cédex 1*

La recherche fondamentale sur la douleur a, depuis les dernières décennies, été productive, permettant de proposer de nouveaux concepts à la fois physiologiques et physiopathologiques, associés à des données neurobiochimiques permettant d'éclairer les mécanismes de régulation de la nociception ou de dysfonctionnement pathologique. Des évolutions importantes ont été faites dans la compréhension des mécanismes de reconnaissance, transmission et régulation des messages nociceptifs avec en particulier l'identification de senseurs localisés sur les terminaisons des fibres périphériques. Paradoxalement, le gap entre ces acquis et les « outils » pharmaco-thérapeutiques à disposition des praticiens n'a fait que s'amplifier. En effet, les antalgiques de référence utilisés aujourd'hui sont des médicaments anciens, issus, pour l'essentiel, de l'empirisme clinique sans que les nouvelles connaissances ne permettent de concevoir des médicaments antalgiques originaux d'utilisation courante.

Ce constat ne doit pas faire négliger l'apport de la recherche fondamentale. À titre d'exemple, le Dr. Besson et son équipe à Paris ont réalisé la première découverte d'un effet spinal de la morphine chez l'animal (1), ce qui a ouvert la porte à l'analgésie péridurale. Autre exemple, des progrès importants ont été faits pour comprendre la finesse de la perception des stimuli thermiques douloureux ou non.

Pour autant, le manque de retombées de la recherche fondamentale en termes d'innovation médicamenteuse doit interroger sur la stratégie à appliquer pour développer de nouveaux médicaments. Nous proposons de développer, à côté de la recherche fondamentale toujours nécessaire à la compréhension du vivant, la recherche translationnelle inverse dont la caractéristique est de s'inspirer de la clinique, de l'observation du patient, pour alimenter la recherche et l'innovation thérapeutique.

Ainsi nous présenterons lors de notre conférence comment la douleur devient pathologie alors que la perception de stimuli douloureux est essentielle au maintien de l'intégrité de l'individu; nous ferons un état des lieux des recours médicamenteux actuels, pour l'essentiel issus du hasard ou de l'empirisme ; nous présenterons des voies de recherche susceptibles de déboucher sur l'innovation pharmaco-thérapeutique en associant recherche préclinique et clinique tant en termes de modalités d'exploration que d'analyse physiopathologique, pharmacodynamique ou thérapeutique. Seront, par exemple, présentées les perspectives d'évolution de la famille historique des opioïdes (morphine et dérivés) (2,3) qui pourraient ouvrir vers des produits d'efficacité au moins comparable avec une réduction sensible des effets indésirables habituels de cette famille.

Références :

- 1) Le Bars D, Menétrey D, Conseiller C, Besson JM. Depressive effects of morphine upon lamina V cells activities in the dorsal horn of the spinal cat. Brain Res. 98(2):261-77, 1975.
- 2) Manglik A, Lin H, Aryal DK, McCorvy JD, Dengler D, Corder G, Levit A, Kling RC, Bernat V, Hübner H, Huang XP, Sassano MF, Giguère PM, Löber S, Da Duan, Scherrer G, Kobilka BK, Gmeiner P, Roth BL, Shoichet BK. [Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects.](#) Nature, 537(7619):185-190 2016.
- 3) Devilliers M, Busserolles J, Lolignier S, Deval E, Pereira V, Alloui A, Christin M, Mazet B, Delmas P, Noel J, Lazdunski M, Eschalier A ; [Activation of TREK-1 by morphine results in analgesia without adverse side effects.](#) Nature Commun. 4:2941, 2013.

Mots Clés : douleur, nociception, analgésie, analgésiques.