SANTE & MEDECINE

Canal Académie - Elodie Courtejoie

LA DOULEUR: NOUVEAUX ESSAIS POUR TRAITER LA DOULEUR (3/4)

En savoir plus avec Canal Académie

20/08/2009

Le traitement de la douleur a longtemps été considéré comme secondaire en France. Aujourd'hui, les médecins s'en préoccupent mais ils ne savent pas toujours contrer de fortes céphalées, résoudre les problèmes de fibromyalgie et autres douleurs. De nouveaux essais sont en cours : la possibilité de bloquer plusieurs récepteurs, et utiliser des opioïdes endogènes pour réduire (voire éliminer) les influx nociceptifs. Détails en compagnie de Bernard Roques et Joël Bockaert, membres de l'Académie des sciences.

Régulation et contrôle de la nociception par les systèmes opioïdes

Par Bernard Roques, de l'Académie des sciences, Professeur émérite de l'Université Paris Descartes, Pharmaleads SAS

Les peptides opioïdes endogènes enképhalines sont secrétés dans toutes les structures centrales et périphériques à proximité des récepteurs opioïdes mu et/ou delta.
Ces effecteurs endogènes sont à la fois plus affins que la morphine et plus efficaces sur le plan pharmacologique. Par ailleurs leur libération est basale ou tonique (par exemple sous l'influence d'une douleur) et ce, spécifiquement dans les structures impliquées dans le contrôle de ce stimulus à l'encontre de la morphine qui, molécule exogène, inonde de manière ubiquitaire tous les récepteurs opioïdes concernés ou pas par un stimulus donné (nociceptif par exemple).
Ces données montrent l'intérêt d'utiliser ces opioïdes endogènes pour réduire voire éliminer les influx nociceptifs et accéder ainsi à un contrôle physiologique de la douleur. Néanmoins ces modulateurs naturels de la douleur ont une durée d'action extrêmement courte (< 5 mn).
Nous avons donc proposé le concept d'inhibiteurs mixtes, molécules capables de bloquer les deux métallopeptidases (néprilysine et aminopeptidase N) qui inactivent par clivage les enképhalines.
Récemment l'un de ces inhibiteurs, PL37, a été développé chez Pharmaleads. Cette molécule possède une excellente biodisponibilité orale et s'est montrée très efficace sur les modèles animaux prédictifs les plus couramment utilisés dans l'exploration des douleurs neuropathiques et neuroinflammatoires : ligature partielle du sciatique, rat diabétique, douleur induite par la vincristine, test à la formaline (1ère phase) et douleur provoquée par administration tibiale de cellules tumorales.
Dans tous ces modèles, la réponse à des doses per os de 12 à 50 mg/kg est antagonisée par le méthyl naloxonium, antagoniste opioïde incapable d'entrer dans le cerveau, suggérant la prépondérance du contrôle nociceptif par le système enképhalinergique périphérique [5]. On observe de plus une très puissante synergie avec la gabapentine démontrée par étude isobolographique.

Les études pré-cliniques réglementaires ont démontré l'absence de toxicité aux doses prévues chez l'homme ainsi que l'absence des principaux effets secondaires de la morphine (tolérance, dépression respiratoire, constipation, sédation ...). L'ensemble de ces résultats a conduit à l'autorisation par l'AFSSAPS d'un essai de phase I qui va débuter Cette démarche est l'aboutissement d'un long travail qui replace le contrôle de la douleur dans une perspective physiologique et pourrait constituer l'avancée espérée dans le développement d'un nouvel analgésique actif sur les douleurs chroniques. Celle-ci sera menée par les laboratoires Debiopharm qui ont acquis la licence de cet inhibiteur mixte désormais dénommé Debio0827.

Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) et leurs partenaires : modulateurs des douleurs chroniques

Par Joël Bockaert, de l'Académie des sciences, Institut de Génomique Fonctionnelle, Universités de Montpellier, CNRS UMR 5203

Deux types majeurs de récepteurs assurent la transmission synaptique :
- 1) les récepteurs "canaux" par exemple les récepteurs AMPA et NMDA (transmission glutamatergique) qui ont une action de l'ordre de la milliseconde et sont impliqués dans les fonctions rapides du système nerveux dont la transmission douloureuse
- 2) les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) à 7 domaines transmembranaires qui activent des

protéines G , elles-mêmes stimulant ou inhibant la production de seconds messagers (cAMP, inositol triphosphate, Ca2+, etc..) ou l'activité de canaux ioniques (Ca2+, K+).
Ce sont des récepteurs à action lente (secondes, minutes) impliqués dans la modulation de la transmission synaptique (états de l'humeur par exemple ou modulateurs de la sensation douloureuse aiguë ou chronique de type inflammatoire ou neuropathique. Ces RCPGs sont aux nombre de 360 sans compter les récepteurs olfactifs au nombre de 500 à 1000 selon les espèces. Parmi ces récepteurs, on trouve des récepteurs majeurs de la transmission nociceptive comme les récepteurs de la substance P (pro-nociceptifs) ou aux opiacés (anti-nociceptifs).

Joël Bockaert décrit ici le rôle modulateur des RCPGs dans la régulation des douleurs chroniques inflammatoires (sensibilisation périphérique et centrale) et neuropathiques pour lesquelles peu de traitements sont disponibles. Les antidépresseurs tricycliques (inhibiteurs de la re-capture de noradrénaline) constituent l'un des traitements de référence des douleurs neuropathiques, alors que les inhibiteurs spécifiques de la re-capture de sérotonine (ISRS), mieux tolérés, ont une efficacité limitée. Cette activité modeste pourrait être due à une atteinte fonctionnelle des récepteurs sérotoninergiques participant au contrôle spinal de la nociception, parmi lesquels le récepteur 5-HT2A, impliqués dans l'effet analgésique des antidépresseurs. Ce récepteur interagit avec un groupe de protéines à domaines PDZ (formant un complexe ou « réceptosome ») capables de moduler ses propriétés de transduction du signal. Certaines protéines à domaines PDZ associées au récepteur NMDA (PSD-95, PSD-95) sont également impliquées dans les mécanismes centraux de la douleur neuropathique et inflammatoire. Nous montrons, chez le rat diabétique, que le découplage des récepteurs 5-HT2A utilisant des peptides perméants) de ses protéines d'association à domaine PDZ (par exemple PDS- 95) « resensibilise » ces récepteurs et réduit les douleurs neuropathiques. De plus, ce découplage augmente de manière spectaculaire l'effet anti-hyperalgique des ISRS. Le découplage des récepteurs 5-HT2A de leurs protéines d'association (entre autre PSD-95), comme le découplage des récepteurs NMDA avec leurs propres protéines d'association (PSD-95 et Src : Nature Med 14 : 1325-1332, 2008) constituent de nouvelles cibles thérapeutiques des douleurs chroniques.

Canal Académie - Elodie Courtejoie, le 20/08/2009 | Modifié le 18/08/2009

Tags : canal académie, douleur, santé

Source :
http://www.podcastjournal.net