Éditorial

B. Calvino

© Springer-Verlag France 2009

Ce numéro est consacré à l'actualité des récepteurs opioïdes et retrace les présentations qui ont été faites au Congrès de Strasbourg (novembre 2008) de la Société française d'étude et de traitement de la douleur.

Claire Gavériaux-Ruff a présenté des données récentes sur l'implication du récepteur opioïde delta dans l'analgesie. Des trois récepteurs opioïdes (mu, delta, kappa), c'est surtout le récepteur mu qui faisait figure de candidat pour la mise en jeu des opioïdes dans l'analgesie. Mais le récepteur delta est évalué actuellement comme cible thérapeutique potentielle, en utilisant des agonistes très sélectifs. Des données récentes ont mis en évidence que ce récepteur joue un rôle important dans le contrôle des douleurs chroniques neuropathique, inflammatoire et cancéreuse, ce qui en fait une cible potentielle pour le traitement de ces douleurs. Mais, il semblerait que ce récepteur soit aussi impliqué dans l'anxiété et la dépression, ce qui n'est pas sans rapport avec le fait que les patients douloureux chroniques sont souvent dépressifs : le récepteur delta constituerait donc un lien entre douleur chronique et dépression.

Yannick Goumon a présenté une hypothèse tout à fait originale : la morphine est une molécule endogène synthétisée dans le cerveau des mammifères, et sa voie de synthèse inclut la dopamine. Les enzymes de dégradation de la morphine en morphine-3-glucuronide (M3G) et en morphine-6-glucuronide (M6G) ont également été décrites dans des neurones primaires. Cependant, le rôle de la morphine endogène dans le cerveau n'est pas clairement défini, et peu de données sont disponibles sur son implication. Des approches immunocytochimiques ont permis de localiser la morphine dans certaines structures cérébrales de souris (hippocampe, cortex, cervelet, bulbe olfactif). L'essentiel des données obtenues montrant le rôle potentiel de la morphine comme neuromodulateur endogène l'a été sur des modèles *in vitro* (stockage vésiculaire, libération calcium-dépendante), et il reste maintenant l'essentiel : montrer son activité *in vivo*.

Guy Simonnet a posé la question du réexamen du dogme des effets antalgiques des opioïdes en les confrontant à leur activité antagoniste : l'hyperalgésie. En effet, l'utilisation aiguë ou chronique des opioïdes dans le traitement de la douleur peut se révéler délicate en raison non seulement d'effets délétères secondaires, mais aussi de l'apparition d'une tolérance limitant leur usage prolongé. L'origine de cette tolérance viendrait de l'activation paradoxale par les opioïdes d'une hypersensibilité à la douleur des patients traités, hypothèse, qui si elle s'avérait, ouvrirait un champ thérapeutique tout à fait nouveau, à savoir s'opposer aux processus de sensibilisation. Les opioïdes, aux doses pharmacologiques utilisées, ont des effets analgésiques, mais sont aussi probablement des substances hyperalgésiantes : l'hypersensibilité à la douleur induite par l'administration d'opioïdes pourrait rendre compte de la tolérance. De nouvelles stratégies thérapeutiques, capables de s'opposer aux effets sensibilisants des opioïdes, en particulier la tolérance, sont aujourd'hui disponibles et sont discutées.

Florence Noble a présenté des données récentes sur l'addiction aux drogues. Elle a posé le problème en termes de maladie chronique et récidivante du système nerveux central. En situation physiologique basale, dans la mesure où l'activité du système nerveux central est globalement régulée par des molécules excitatrices et inhibitrices, l'équilibre très fin qui existe entre ces deux grands groupes de neurotransmetteurs et de neuropeptides permet de maintenir l'homéostasie du cerveau. Mais une prise de drogue aiguë va fortement déséquilibrer cette balance, et la répétition de cette prise de drogues va entraîner une réaction d'adaptation pour tenter de rétablir un nouvel équilibre : la prise chronique de drogues perturbe cette homéostasie, et de nombreuses réactions d'adaptation de l'activité du système nerveux se mettent en place, à l'origine de cette maladie chronique. Ces mécanismes se prolongent dans le temps : il faut donc traiter cette maladie par une pharmacologie adaptée pour aider le toxicomane à vaincre cette abstinence. L'usage de traitements de substitution chez des personnes dépendantes aux opiacés a montré son utilité au cours des années passées : ces traitements ont pour finalité de conduire le malade dépendant à une réduction de la consommation de drogues opiacées. On utilise pour les cures de sevrage des agonistes opioïdes comme la buprénorphine ou la méthadone qu'il faut utiliser

B. Calvino (✉)

Laboratoire de neurobiologie, UMR CNRS 7637,
ESPCI, 10, rue Vauquelin, F-75005 Paris, France
e-mail : bernard.calvino@espci.fr

avec précaution, car ces molécules, utilisées pour les traitements de substitution, présentent des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques particulières. Les progrès dans de nombreux domaines, neuro-imagerie, biologie moléculaire, modèles animaux, ont permis, ces dernières années, de mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques et neurochimiques des addictions.

Bernard Roques a présenté les nouvelles données obtenues sur les travaux qu'il mène depuis de nombreuses années sur le concept tout à fait original, dont il est à l'origine, d'utiliser des inhibiteurs d'enzyme de dégradation de messagers chimiques physiologiques (les neuropeptides par exemple) comme médicaments : en bloquant la dégradation de ces messagers chimiques libérés en grande quantité dans des situations physiopathologiques, il fait de ces messagers chimiques les propres acteurs du traitement de la pathologie. Il a ainsi développé des inhibiteurs mixtes des deux enzymes d'inactivation des enképhalines endogènes dont la concentration se trouve considérablement augmentée. Actifs par voie systémique ou orale sur les douleurs aiguës, inflammatoires ou neuropathiques, ces inhibiteurs d'enzymes sont dépourvus des effets secondaires de la morphine, y compris la tolérance, et représentent une avancée vers le développement d'analgésiques physiologiques. Le Debio 0827, dernier de la série, qui a fait ses preuves en analyse préclinique, est désormais en essai clinique (phase 1).

Jean Marie Zajac s'intéresse aux peptides « antiopioïdes ». Ces peptides ont la particularité de jouer un rôle essentiel dans le nécessaire équilibre homéostatique entre peptides opioïdes et peptides antiopioïdes, participant à un système réduisant les effets des opiacés. Les opioïdes sont impliqués dans le contrôle physiologique non seulement de la nociception, mais aussi de nombreuses fonctions du système nerveux central. Quelques neuropeptides endogènes, comme le neuropeptide FF (NPFF) et la cholécystokinine (CCK), se caractérisent par leurs propriétés pharmacologiques « antiopioïdes », ainsi que, paradoxalement, certains opioïdes comme la nociceptine et la dynorphine. Le développement de la tolérance aux morphiniques s'explique facilement comme une compensation endogène à la stimulation excessive des récepteurs opioïdes. Deux mécanismes susceptibles de rendre compte de la capacité de certains neurotransmetteurs à moduler les fonctions physiologiques gouvernées par les récepteurs opioïdes ont été envisagés : un contrôle des circuits neuronaux en aval des récepteurs opioïdes, comme c'est le

cas pour certains peptides opioïdes ou bien un contrôle inhibiteur des récepteurs opioïdes via des interactions moléculaires plus spécifiques sur le même neurone, comme c'est le cas pour le NPFF et la CCK. La connaissance précise de ces mécanismes de régulation pourrait permettre de moduler finement la douleur et l'analgésie morphinique autant que l'addiction aux opiacés.

Enfin, Luis Garcia-Larrea et Joseph Maarrawi ont présenté les résultats récents pour lesquels ils ont beaucoup contribué concernant la mise en évidence des systèmes opioïdes chez l'homme grâce au développement de la tomographie par émission de positons (TEP). De multiples études réalisées en TEP ont permis de décrire la mise en jeu de ces systèmes tant d'un point de vue physiologique que physiopathologique. En particulier, dans des modèles de douleur expérimentale tonique, une activation des systèmes opioïdes a pu être décrite dans un ensemble de structures associées à la matrice de la douleur maintenant bien établie, activation corrélée négativement avec la perception douloureuse. Dans un modèle de pathologie douloureuse inflammatoire chronique ainsi que dans un modèle de douleurs neuropathiques, la baisse de la fixation du radioligand aux récepteurs témoigne vraisemblablement d'une sécrétion accrue et réactionnelle d'opioïdes endogènes. Enfin, après stimulation du cortex moteur utilisée dans le traitement de douleurs rebelles, une sécrétion d'opioïdes endogènes dans certaines structures clés du traitement de la douleur pourrait expliquer le mécanisme d'action de cette technique. Toutes ces études permettent d'ouvrir de nouveaux champs de recherche susceptibles d'expliquer le rôle des systèmes opioïdes endogènes dans de multiples pathologies du système nerveux.

Les progrès des connaissances concernant les systèmes opioïdes présentés dans ce numéro de *Douleur et Analgésie* ouvrent de nombreuses voies possibles pour le développement de traitements nouveaux de la douleur aiguë, mais surtout de la douleur chronique, pour laquelle le clinicien est bien désarmé. Le problème de l'addiction aux drogues opiacées qui est un véritable fléau, principalement pour les jeunes, et qui constitue un problème de société peut également trouver des solutions grâce à l'avancée de ces travaux. Formulons le vœu que la lecture de ces articles, par nos amis cliniciens, pourra leur donner l'envie de s'investir dans la recherche clinique, en association avec les chercheurs fondamentalistes rédacteurs de ces articles, et développer ainsi de nouveaux traitements tant de la douleur chronique que de l'addiction aux drogues, dont il est inutile de rappeler le besoin urgent !