

## LA PHARMACOLOGIE DES ANTALGIQUES : A-T-ON DES RAISONS D'ESPERER ?

Alain Eschalièr. UMR 766 Inserm/UdA, Faculté de Médecine, CHU, Clermont-Ferrand.

Force est de constater que la pharmacopée des antalgiques vit assez largement sur des produits synthétisés au 19<sup>ème</sup> siècle, même si certaines évolutions ont tout de même eu lieu au 20<sup>ème</sup> siècle. Depuis les années 1950, les progrès dans la prise en charge de la douleur ont bénéficié d'abord de l'avènement des anti-inflammatoires non stéroïdiens puis, et surtout, à partir de la fin des années 80, début des années 90, d'une prise de conscience plus aiguë du phénomène douleur. Ceci s'est accompagné d'évolution dans la galénique des produits, en particulier des morphiniques, qui a offert aux thérapeutes une panoplie de présentation de nature à faciliter la qualité de la prise en charge. Parallèlement, un certain nombre de nouveaux dérivés morphiniques ont pu apparaître sur le marché. Cette évolution positive ne gomme pas pour autant le constat d'un ratio bénéfice/risque insatisfaisant pour les grandes classes de produits antalgiques. Ainsi quelle que soit leur efficacité dans certains types de douleurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont source d'effets indésirables bien classiques, très liés à leur pharmacodynamie, et source d'accidents quelque fois graves. De la même façon l'efficacité de la morphine et des morphiniques n'est pas discutable dans certains types de douleurs mais des effets indésirables classiques comme la constipation, les nausées et vomissements, constituent des inconvénients non négligeables. Enfin, le ratio bénéfice/risque du paracétamol n'est pas non plus optimal du fait de l'efficacité limitée de ce produit même s'il est bien toléré. Ainsi, d'un point de vue pharmacologique, mais aussi thérapeutique et clinique ce constat est un argument fort pour stimuler la recherche vers de nouveaux antalgiques.

Certes, cette recherche n'a jusqu'à maintenant pas été très innovante. Peu de produits conceptuellement différents des produits historiques sont apparus sur le marché. Il convient tout de même de reconnaître un certain caractère innovant aux anti-inflammatoires non stéroïdiens de la famille des coxibs même si l'engouement initial a été largement affecté par une pharmacovigilance qui a pu révéler de sérieux problèmes. Il ne faut pas omettre non plus l'apport des « gabapentinoïdes » qui par un ratio bénéfice/risque meilleur que celui des antidépresseurs tricycliques a amené un plus dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Ils représentent un concept pharmacologique original puisque le mécanisme de leur action est orienté vers une sous-unité particulière lié aux canaux calciques, jusque non impliquée dans l'action d'antalgiques. Enfin, même si son utilisation est encore limitée par une voie d'administration centrale peu compatible avec une utilisation quotidienne, le peptide  $\omega$ -conotoxin qui interfère avec des canaux calciques de type N, constitue une ouverture conceptuelle intéressante. On peut donc considérer que ces évolutions thérapeutiques constituent l'initiation d'un mouvement qui pourrait être plus ample dans les années à venir où, enfin, les progrès des connaissances fondamentales pourraient aboutir vers des évolutions thérapeutiques intéressantes. Plusieurs éléments permettent en effet d'espérer des progrès de la pharmacopée antalgique. Les connaissances moléculaires des mécanismes intimes de naissance, de transmission et de régulation de l'influx nociceptif peuvent permettre d'individualiser de nouvelles cibles pour la conception de médicaments antalgiques. L'identification de nouveaux systèmes de modulation de la douleur, empruntant au monde des peptides mais aussi à celui des lipides (système endocannabinoïde), est également susceptible d'offrir des ouvertures pharmacologiques. La prise en compte du phénomène de neuroplasticité, donc d'une dynamique du système nerveux en fonction de l'environnement, a donné une vision physiopathologique différente. Elle a permis une analyse plus précise des mécanismes physiopathologiques sur lesquels il est admis aujourd'hui que la pharmacologie et la thérapeutique, par exemple des douleurs neuropathiques, doivent reposer. La méconnaissance actuelle de bon nombre de protéines issues du génome et de leur rôle fonctionnel ouvre la perspective de découverte de nouveaux systèmes de régulation et de nouvelles cibles pharmacologiques. Enfin, la meilleure connaissance de la physiologie cellulaire (phénomènes de transduction, transcription, régulation du trafic des protéines réceptrices ou des canaux ioniques (etc...), la reconnaissance du rôle important des cellules gliales dans le fonctionnement du système nerveux constituent autant d'éléments susceptibles de faire évoluer la modulation pharmacologique de la douleur. Mais les espoirs d'amélioration de la prise en charge de la douleur sont aussi très liés à l'évolution forte de la recherche clinique, plus présente, plus rigoureuse, intégrant des dimensions épidémiologiques, physiopathologiques, pharmacologiques et thérapeutiques dans un encadrement méthodologique plus stricte.

Tous ces éléments constituent des raisons d'espérer en une évolution très positive de la pharmacopée des antalgiques, évolution qui bénéficiera des formidables progrès réalisés dans l'exploration du vivant que ce soit au niveau moléculaire ou intégré, en recherche fondamentale ou clinique.