

## Une découverte qui ouvre la voie à de nouveaux antalgiques sans effets indésirables

Malgré ses effets bénéfiques contre la douleur, la prise de morphine s'accompagne d'effets indésirables importants tels que constipation, nausées, vomissements, dépression respiratoire, dépendance... L'équipe de recherche du Professeur Alain Eschalié, directeur de l'UMR 1107 Neuro-Dol<sup>1</sup>, membre de l'Institut Analgesia (Clermont-Ferrand), vient de montrer qu'il pourrait être possible de dissocier ces deux types d'effets en conservant l'effet analgésique souhaité, sans ses effets indésirables.

Les résultats de cette étude sont publiés dans la revue Nature Communications du 17 Décembre 2013.

Les effets bénéfiques et indésirables de la morphine et autres médicaments opioïdes dépendent du même récepteur mu. Jusqu'à ce jour il n'a pas été possible de les dissocier.

Les chercheurs de Neuro-Dol ont émis l'hypothèse qu'en travaillant en aval du récepteur mu sur des protéines dites effectrices, il serait possible de dissocier ces deux types d'effets. Ils se sont donc intéressés à un canal ionique potassique (TREK-1), canal inhibiteur de l'activité neuronale (dont ils avaient auparavant montré l'implication dans la douleur avec M. Lazdunski et J. Noël de l'IPMC de Sofia Antipolis, co-auteurs de l'article), comme possible effecteur.

L'objectif de leurs recherches était de montrer si ce canal pouvait être impliqué dans l'effet antalgique de la morphine sans participer à ses effets indésirables. Leurs résultats montrent que :

- l'effet antalgique de la morphine est réduit chez les souris dont le gène a été délété (KO TREK-1), y compris dans des modèles de douleur clinique (par exemple post-opératoire) ; cette réduction est encore plus marquée avec le fentanyl, un autre opioïde largement utilisé ;
- le récepteur mu a bien une relation fonctionnelle avec le canal TREK-1 (étude électrophysiologique) ;
- ni la constipation, ni la dépression respiratoire, ni la dépendance physique ne sont modifiées chez les animaux KO TREK-1.

Ces résultats prouvent donc que les canaux TREK-1 sont indispensables à l'effet antalgique de la morphine mais ne sont pas impliqués dans ses effets indésirables. L'activation directe de ces canaux pourrait donc conduire à une analgésie de type morphine sans induire les effets indésirables liés à ce type de médicament. Cet espoir doit être confirmé par des études ultérieures déjà initiées par le groupe.

Par ailleurs, des molécules activatrices de TREK-1 ont été synthétisées et sont en cours d'évaluation au sein de l'Institut Analgesia, en collaboration notamment avec les chimistes de l'équipe CESMA de l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, sous la responsabilité du Professeur Sylvie Ducki<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Unité Mixte de Recherche 1107 Inserm/Université d'Auvergne

<sup>2</sup> Unité Mixte de Recherche 6296 CNRS/ Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand / Université Blaise Pascal

### Sources

- Salle de presse Inserm « échapper aux effets indésirables de la morphine »  
<http://presse-inserm.fr/echapper-aux-effets-indesirables-de-la-morphine/10512/>
- BioWorld <http://www.bioworld.com/content/trek-1-shows-potential-according-study>
- Liens vers l'article <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346231>  
<http://www.nature.com/ncomms/2013/131217/ncomms3941/full/ncomms3941.html>

## A propos de l'Institut Analgesia

En 2014, le cluster Analgesia Partnership<sup>3</sup> devient **l'Institut Analgesia**, premier pôle en France de recherche et d'innovation contre la douleur. Implanté en Auvergne, l'Institut Analgesia s'inscrit dans une volonté d'excellence, avec la mise en place d'un réseau sur le territoire français, et visant un rayonnement international.

L'ambition des membres et partenaires de l'Institut est de faire avancer la lutte contre la douleur en développant des thérapeutiques antalgiques innovantes, sûres, efficaces et plus personnalisées.

La stratégie de l'Institut repose sur la valorisation de la pluralité des compétences pour faire émerger de nouveaux concepts et accélérer leur transfert vers les applications thérapeutiques, en s'appuyant sur :

- des partenariats efficaces (préclinique/clinique, privé/public...),
- une recherche translationnelle, multidisciplinaire et avant tout centrée sur le patient,
- des plateformes performantes et mutualisées,
- des équipes travaillant en réseau, à l'échelle nationale,
- un comité scientifique international, garant de l'excellence de l'Institut en matière de recherche et d'innovation.

L'institut vise donc à promouvoir la transdisciplinarité pour nourrir la recherche fondamentale et développer des concepts cliniquement pertinents.

A cette fin, il mettra en œuvre des partenariats pour fédérer largement autour de la lutte contre la douleur : équipes de recherche et de soins, sociétés savantes, associations de patients, industriels de la pharmacologie (santé humaine et vétérinaire) et de tous domaines (dans une approche RSE), citoyens...

Chaque entité qui souhaite s'investir pour l'innovation contre la douleur ou qui souhaite s'inscrire dans une démarche sociétale porteuse de sens, trouvera en l'Institut Analgesia le partenaire idéal !

<sup>3</sup> Le cluster Analgesia Partnership regroupe 13 membres :

#### Structures privées

- AEPODIA
- ANS Biotech
- APTYS Pharmaceuticals
- CARBOGEN AMCIS
- CERB
- CREAPHARM
- NEURONAX
- NEUROSERVICE

#### Structures publiques

- Equipe CESMA de l'ICCF (UMR 6296, CNRS/ENSCCF/UBP)
- CIC 501 (CHU)
- CREPTA (CHU)
- ICOA (UdO)
- Equipe PFCD de Neuro-Dol (UMR 1107, Inserm /UdA)

## Contact

Alice Corteval – coordination de l'Institut Analgesia

[a.corteval@AnalgesiaPartnership.com](mailto:a.corteval@AnalgesiaPartnership.com)

+33 (0)4 73 17 82 02