

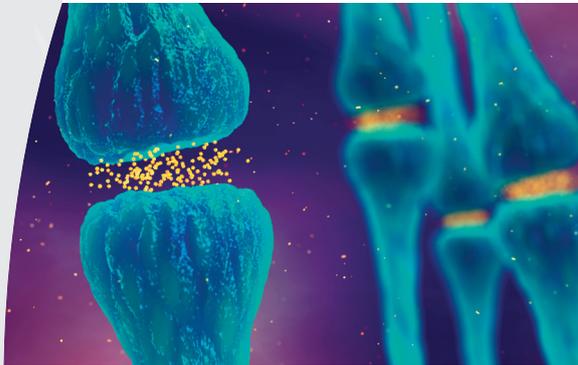


INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

ACADÉMIE
NATIONALE
DE MÉDECINE



Académie
nationale de
Pharmacie



Comprendre sa douleur

mardi 16 novembre 2021 de 14h30 à 17h00

**Grande salle des séances
de l'Institut de France**

23, quai de Conti, 75006 Paris

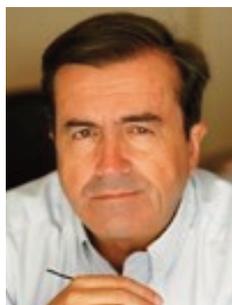
La douleur est une sensation qui nous alerte de la présence d'un environnement dangereux (chaleur, froid, blessure) ou d'une pathologie chronique (inflammation, neuropathie). 20% de la population européenne souffre de douleurs chroniques dont le coût annuel est de 441 milliards d'euros.

Les aspects cognitifs et émotionnels sont premiers pour la sensation douloureuse. Nous ne sommes pas égaux devant la douleur. Les facteurs génétiques, épigénétiques, l'âge, le genre, l'environnement socio-affectif sont primordiaux. Les conférences de John Wood et Gisèle Pickering illustreront ce point.

La douleur est multiple. Il nous faut trouver des médicaments spécifiques pour chaque type de douleur et particulièrement pour les douleurs neuropathiques et nociplastiques, trop souvent rebelles aux traitements.

Si on a longtemps cru que l'on pouvait trouver un médicament pour « la douleur », une morphine miracle, cette époque est révolue. Les formidables progrès de nos connaissances des mécanismes et des molécules impliqués (plasticité synaptique, canaux ioniques, récepteurs, enzymes) sont autant de pistes potentielles qu'Alain Eschalié et Michel Lazdunski aborderont. Des thérapies nouvelles, comme la stimulation du cortex moteur dans les douleurs neuropathiques et d'autres modalités non médicamenteuses, qui seront décrites par Bernard Laurent, sont aussi des atouts précieux.

Les organisateurs de la conférence-débat



Alain SERRIE

AP-HP, service de Médecine de la douleur et de Médecine palliative, Hôpital Lariboisière, membre de l'Académie nationale de médecine

Alain Serrie, professeur du Collège de Médecine, professeur associé des Universités, est à l'origine du premier enseignement sur la douleur en France. Il est président d'honneur de la Société française d'étude de la douleur et membre de plusieurs cabinets ministériels (1^{er} plan gouvernemental contre la douleur).

Il est président de « Douleurs sans Frontières » depuis 1995. Cette association regroupe 14 pays, reçoit 150 000 patients par an et organise 1 000 heures de formation. Il est également membre de l'Académie nationale de chirurgie.



Joël BOCKAERT

Institut de génomique fonctionnelle, CNRS-Inserm-Université de Montpellier, membre de l'Académie des sciences

Joël Bockaert, ancien élève de l'ENS Ulm devient, après un stage post-doctoral à la *Northwestern University* (Chicago), sous-directeur de la chaire de physiologie cellulaire du Collège de France avant de fonder, à Montpellier, l'Institut de pharmacologie-endocrinologie en 1982, puis l'Institut de génomique fonctionnelle. Il est professeur émérite de l'Université de Montpellier.

Il est un spécialiste mondialement connu des communications cellulaires et des "Récepteurs couplés aux protéines G" dont il découvrira certains membres dont les récepteurs de la sérotonine (5-HT₄) ou les récepteurs métabotropiques du glutamate, régulateurs des fonctions cognitives et émotionnelles.



Michel HAMON

Inserm, Sorbonne Université, membre associé de l'Académie nationale de pharmacie

Michel Hamon, normalien (ENS Ulm), est directeur de recherche honoraire (Inserm) et professeur honoraire à Sorbonne Université. Il a créé, à la Pitié-Salpêtrière, l'unité de neuropsychopharmacologie (Inserm U288 et 677) dont l'un des thèmes de recherche majeurs portait sur la physiopathologie des douleurs chroniques. Ex-président de la Société des neurosciences et de l'Association française de psychiatrie biologique, il a participé aux comités scientifiques des congrès de l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) et de sa section européenne (EFIC). Il est membre correspondant de l'Académie nationale de médecine et membre associé de l'Académie nationale de pharmacie.

Programme

- 14:30 Ouverture de la séance**
Pascale COSSART, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
Bernard CHARPENTIER, président de l'Académie nationale de médecine
Gilles AULAGNER, président de l'Académie nationale de pharmacie
- 14:40 Ouverture de la séance**
Joël BOCKAERT, Institut de génomique fonctionnelle, CNRS-Inserm-Université de Montpellier, membre de l'Académie des sciences
Michel HAMON, Inserm, Sorbonne Université, membre associé de l'Académie nationale de pharmacie
Alain SERRIE, AP-HP, service de Médecine de la douleur et de Médecine palliative, Hôpital Lariboisière, membre de l'Académie nationale de médecine
- 14:50 Opioides, cannabinoïdes et douleur**
Alain ESCHALIER, Fondation Institut Analgesia, UMR Inserm 1107, neurodol, université Clermont Auvergne, membre de l'Académie nationale de pharmacie
- 15:10 Discussion**
- 15:15 Nos inégalités face à la douleur**
Gisèle PICKERING, service de Pharmacologie clinique, plateforme d'investigation clinique CIC - Inserm 1405, CHU Clermont Ferrand, UMR Inserm 1107, université Clermont Auvergne, membre de l'Académie nationale de pharmacie
- 15:35 Discussion**
- 15:40 Stimulation du cortex moteur et douleur neuropathique**
Bernard LAURENT, service de neurologie, Hôpital nord, CHU Saint-Etienne; Inserm Neuropain 1028, Université de Saint-Etienne, membre de l'Académie nationale de médecine
- 16:00 Discussion**
- 16:05 Les machines moléculaires qui génèrent la douleur, des cibles pour la conception de nouveaux analgésiques ?**
Michel LAZDUNSKI, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, CNRS - université Côte d'Azur, membre de l'Académie des sciences
- 16:25 Discussion**
- 16:30 Génétique de la douleur humaine**
John N. WOOD, *Molecular nociception group, Institute for biomedical research, University College London*, membre de la *Royal Society of London*
- 16:50 Discussion**
- 16:55 Conclusions et perspectives**
Patrick COUVREUR, Institut Galien, Université Paris-Saclay, membre de l'Académie des sciences, de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie nationale de pharmacie

Résumés et biographies



Alain ESCHALIÉR

Fondation Institut Analgesia, UMR Inserm 1107, neurodol, université Clermont Auvergne, membre de l'Académie nationale de pharmacie

Alain Eschaliér (MD, PhD, PharmD, pharmacologue, psychiatre) est professeur émérite de pharmacologie médicale à l'Université Clermont Auvergne. Il a fondé et dirigé quatre structures de recherche dont l'UMR Inserm 1107. Il développe des recherches sur le mécanisme d'action d'antalgiques cliniquement actifs et sur la physiopathologie et la thérapeutique des douleurs neuropathiques. Il a créé le cluster privé-public Analgesia Partnership puis la Fondation Institut Analgesia. Cette fondation initie, facilite ou accélère des projets de recherche. Elle se focalise actuellement sur la caractérisation des patients douloureux chroniques et l'amélioration de leur parcours de soin, grâce aux outils de santé connectée. Il a exercé les fonctions de Vice-Président chargé de la recherche puis de Président de l'Université d'Auvergne. Il est membre de l'Académie nationale de pharmacie.

Opioides, cannabinoïdes et douleur

Ces deux systèmes, qui participent à la régulation de la douleur, ont des analogies et des différences mais pourraient aussi bénéficier de perspectives utiles aux progrès nécessaires pour le traitement des douleurs, en particulier chroniques. Les analogies tiennent à leur origine végétale, à l'histoire de l'utilisation de plantes ou dérivés comme antalgiques et à leur existence comme systèmes endogènes de modulation du message douloureux. Cela peut justifier l'utilisation des ligands exogènes de leurs récepteurs comme antalgiques. Cependant, la situation des deux systèmes, en clinique, n'est à ce jour pas identique. L'utilisation thérapeutique est validée pour les opioïdes dans leurs indications classiques, mais des situations de mésusage ont eu des conséquences dramatiques. Pour les cannabinoïdes, les données issues des études cliniques sont inhomogènes et ne permettent pas encore de définir précisément le degré d'efficacité et les indications. Pour les deux systèmes, des perspectives de progrès existent. Elles devraient permettre le bon usage des produits concernés, l'obtention d'un ratio bénéfice/risque optimisé dans une démarche thérapeutique plus personnalisée.

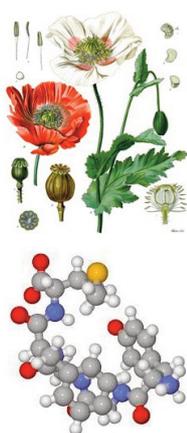
Bibliographie :

Gregory Corder, Daniel C. Castro, Michael R. Bruchas and Grégory Scherrer. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci.* 2018 July 08; 41: 453–473.

Jérome Busserolles, Stéphane Lolignier, Nicolas Kerckhove, Célian Bertin, Nicolas Authier, Alain Eschaliér. Replacement of current opioid drugs focusing on MOR-related strategies. *Pharmacol Ther.* 2020 Jun;210:107519.

Simon Haroutounian, Lars Arendt-Nielsen, Joletha Belton, Fiona M. Blyth, Louisa Degenhardt, Marta Di Forti, Christopher Eccleston, David P. Finn, Nanna B. Finnerup, Emma Fisher, Alexandra E. Fogarty, Ian Gilron, Andrea G. Hohmann, Eija Kalso, Elliot Krane, Mohammed Mohiuddin, R. Andrew Moore, Michael Rowbotham, Nadia Soliman, Mark Wallace, Nantthasorn Zinboonyahgoon, Andrew S.C. Rice. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia: research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management. *Pain*, July 2021, Volume 162, Number 7, Supplement 1.

OPIOIDES, CANNABINOIDES et DOULEURS



Gisèle PICKERING

service de Pharmacologie clinique, plateforme d'investigation clinique CIC -
Inserm 1405, CHU Clermont Ferrand, UMR Inserm 1107,
université Clermont Auvergne



Professeure des universités - praticien hospitalier (PU-PH), Gisèle Pickering, pharmacologue clinicien, dirige la plateforme et le centre d'investigation clinique Inserm CIC1405, au CHU de Clermont-Ferrand. Ses travaux portent sur la validation des antalgiques, leur bon usage, sur les antagonistes des récepteurs NMDA et sur la douleur de la personne âgée. Elle a participé récemment à l'expertise collective Inserm sur la fibromyalgie. Présidente du Comité recherche de la société européenne de la douleur, EFIC, elle est auteur d'une centaine d'articles internationaux et a coordonné plusieurs ouvrages. Elle est membre de l'Académie nationale de pharmacie.

Nos inégalités face à la douleur

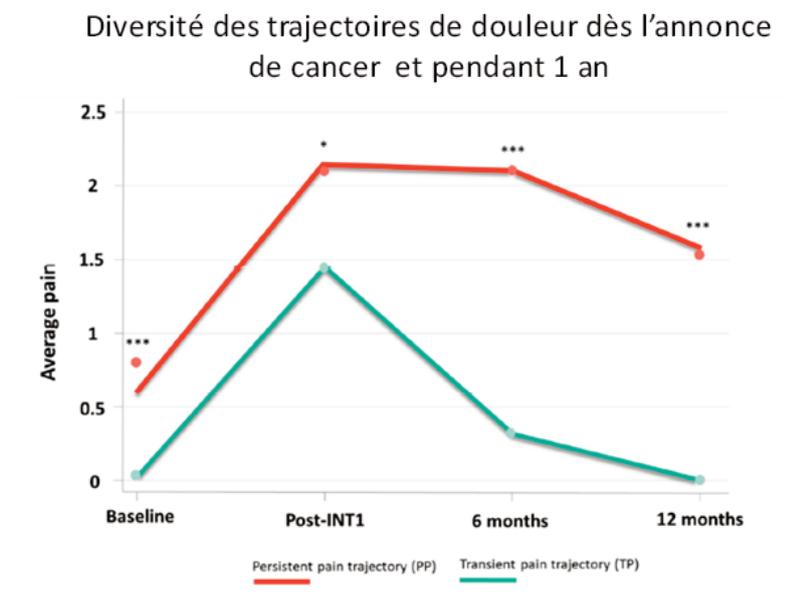
Des différences interindividuelles existent, de perception et de vécu d'une douleur, qu'elle soit aiguë ou chronique, nociceptive, neuropathique ou nociplastique. Ces différences, souvent décrites comme « inégalités », sont multifactorielles et incluent l'âge, le genre, les caractéristiques de la douleur, l'état cognitivo-émotionnel et psychologique, les facteurs hormonaux, la situation sociale, les influences culturelles et ethniques, la génétique... Au-delà de ce puzzle complexe de l'identité de la douleur du patient-individu, la prise en charge thérapeutique médicamenteuse et/ou non médicamenteuse apporte elle aussi son lot multifactoriel du succès attendu ou de l'échec thérapeutique, en se référant aux recommandations internationales ou aux consensus d'experts. Par la connaissance de ces inégalités, l'identification précoce de sous-types de douleur ou de sous-groupes de patients pourra permettre de proposer des trajectoires prédictives de douleur. Ainsi, à la lumière de ces différences interindividuelles, l'enjeu consiste à optimiser la qualité de vie et le parcours de soin du patient, par une prise en charge adaptée et individualisée de la douleur.

Bibliographie :

Pickering G. Douleur et gériatrie- Douleur et genre. In Médecine de la douleur pour le praticien. Ed A Serrie, C Delorme, ML Navez, Editions Elsevier Masson 2020

Voute M, Morel V, Joly, Pickering G. Predicting Pain Trajectories in the One Year Following Breast Cancer Diagnosis-An Observational Study. J Clin Med. 2020;9(6):1907. Published 2020 Jun 18. doi:10.3390/jcm9061907.

Pickering G, Pereira B, Morel V, et al. Ketamine and Magnesium for Refractory Neuropathic Pain: A Randomized, Double-blind, Crossover Trial. Anesthesiology. 2020;133(1):154-164. doi:10.1097/ALN.0000000000003345.



Pickering et al., Journal of Clinical Medicine 2020



Bernard LAURENT

service de neurologie, Hôpital nord, CHU Saint-Etienne; Inserm Neuropain 1028, Université Saint-Etienne, membre de l'Académie nationale de médecine

Bernard Laurent est PU-PH de neurologie depuis 1984 au CHU de Saint-Etienne. Ses recherches se font en neuropsychologie, avec la direction d'un centre de recherche sur la mémoire et beaucoup de publications sur la mémoire humaine normale et pathologique. Son équipe s'intéresse aux troubles de mémoire spécifiques des différentes pathologies dégénératives mais aussi aux troubles développementaux de l'enfant. La douleur est son deuxième thème de recherche avec une unité Inserm (U1028 Neuropain) sur l'intégration cérébrale de la douleur : imagerie, mémoire, empathies de la douleur chez l'homme normal et atteint de douleurs chroniques neuropathiques.

Stimulation du cortex moteur et douleur neuropathique

La douleur neuropathique centrale est une séquelle fréquente des lésions vasculaires du système nerveux central. L'impact sur la qualité de vie des patients et la faible efficacité médicamenteuse (20% de répondeurs) font de la recherche de thérapies alternatives un enjeu majeur. Les techniques de stimulation du cortex moteur (SCM) datent de 1991 et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) non-invasive est utilisée depuis une quinzaine d'années. Son équipe a analysé successivement les résultats à long terme de la SCM (Nutti *et al* 2005), ceux de la rTMS (Pommier *et al* 2016), les effets somatotopiques de cette stimulation (Andre-Obadia *et al* 2018) et la valeur prédictive des 3 premières réponses rTMS sur l'effet à long terme de cette thérapie ainsi que celle d'une SCM proposée en relais (Quesada *et al* 2018). La SCM améliore de plus de 50% les douleurs post AVC dans la moitié des cas et dans les 2/3 des douleurs faciales. L'efficacité de la rTMS ne peut être jugée qu'à la troisième séance et dans le suivi à long terme de nos 80 patients 31% sont durablement bons répondeurs (supérieur à 50% de soulagement), 23% intermédiaires (>30%), et 44% faibles ou non répondeurs. La prédiction d'une SCM efficace ne peut se faire qu'à la 3^{ème} séance de rTMS. Les mécanismes de cette neuromodulation du cortex moteur seront discutés.

Bibliographie :

Nutti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, et al: Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 2005;118:43-52.

Pommier B, Créac'h C, Beauvieux V, Nutti C, Vassal F, Peyron R. Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: Clinical experience and long-term follow-up. *Eur J Pain* 2016;20(6):907-16.

Andre-Obadia N, Magnin M, Simon E, Garcia-Larrea L. Somatotopic effects of rTMS in neuropathic pain? A comparison between stimulation over hand and face motor areas. *Eur J Pain* 2018;22:707-715.

Quesada Ch, Creac'h, Convers Ph, Peyron R. Robot-guided neuronavigated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in central neuropathic pain. An update of long-term follow-up. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2018; 99: 2203-2215



Michel LAZDUNSKI

Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, CNRS - université Côte d'Azur, membre de l'Académie des sciences



Fondateur de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (CNRS-Sophia Antipolis), pionnier de l'étude des canaux ioniques (Médaille d'Or CNRS 2000), Michel Lazdunski est l'auteur, avec son équipe, de travaux qui ont conduit à la découverte ainsi qu'à l'élucidation de la structure, de la fonction et de la régulation de nombreux types de canaux ioniques. Il s'est intéressé depuis des décennies aux applications pharmacologiques et physiopathologiques de ces découvertes, qui vont de la compréhension des mécanismes des antihypertenseurs ou des antidiabétiques, aux arythmies cardiaques, aux crises convulsives et à l'épilepsie, aux accidents vasculaires cérébraux et à la neuroprotection, à la dépression et, bien entendu, et c'est l'objet de cette conférence, à l'analyse des mécanismes de perception de la douleur, à l'élucidation des mécanismes d'action des anesthésiques gazeux, et à la pharmacologie de l'analgésie.

Les machines moléculaires qui génèrent la douleur, des cibles pour la conception de nouveaux analgésiques ?

Les canaux ioniques, ces machines moléculaires qui génèrent la bioélectricité, jouent un rôle central dans la génération comme dans la mise en mémoire (chronicité de la douleur) des processus douloureux. Ils sont par ailleurs les cibles directes ou indirectes de très nombreux médicaments existants... qui restent malheureusement insuffisants pour soulager tous les types de douleurs. Cet exposé portera principalement sur les mécanismes de perception de la douleur par les nocicepteurs et sur la description des fonctionnements moléculaires et de la pharmacologie de ces canaux ioniques qui convertissent les stimulations mécaniques, les stimulations chaudes et froides, les stimulations « acides » en signal électrique douloureux. Il montrera comment ces canaux sont régulés dans les situations d'inflammation et dans les situations de douleurs neuropathiques. Il examinera la possibilité éventuelle, mais difficile, de créer des médicaments, tellement nécessaires et attendus, à partir de ces « nouvelles » connaissances scientifiques

Bibliographie :

A proton-gated cation channel involved in acid-sensing Nature 386, 173, 1997

Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors Journal of Neuroscience 21, 8026, 2001

A tarantula peptide against pain via ASIC1a channels and opioid mechanisms Nature neuroscience 10, 943, 2007

Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain Nature 490, 552, 2012

Asic3 is a neuronal mechanosensor for pressure-induced vasodilation that protects against pressure ulcers Nature medicine 18, 1205, 2012

A mammalian two pore domain mechano-gated K⁺ channel EMBO journal 17, 4283- 1998

Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K⁺ channels Nature neuroscience 2, 422- 1999

TREK-1, a K⁺ channel involved in polymodal pain perception EMBO journal 25, 2368- 2006

The mechano-activated K⁺ channels TRAAK and TREK-1 control both warm and cold perception EMBO journal 28, 1308, 2009

Activation of TREK-1 by morphine results in analgesia without adverse side effects Nature communications 4, 1- 2013



John N. WOOD

*Molecular nociception group, Institute for biomedical research,
University College London, membre de la Royal Society of London*

John Wood completed his PhD in Virology at Warwick University, before post-doctoral research at the Pasteur Institute on interferon action. He joined University College London in 1984, first as part of the Sandoz Institute for Medical Research working to development analgesic drugs, then as Professor of Molecular Neurobiology in the Department of Anatomy. He founded Ionix Pharmaceuticals in 2000, and focussed on molecular genetic studies of peripheral sensory neurons in mice, as well as human genetic studies of monogenic pain syndromes. This information is being used to develop gene therapy strategies for pain treatment in the large and increasing number of chronic pain sufferers.



Génétique de la douleur humaine

Deletion of SCN9A encoding the voltage-gated sodium channel $Na_{V}1.7$ in humans leads to profound pain insensitivity and anosmia. Conditional deletion of $Na_{V}1.7$ in sensory neurons of mice also abolishes pain suggesting the locus of analgesia is the nociceptor. Here we demonstrate that $Na_{V}1.7$ knockout mice have essentially normal nociceptor activity using in vivo calcium imaging and extracellular recording. However, glutamate and substance P release from nociceptor central terminals in the spinal cord is greatly reduced by an opioid-dependent mechanism. Analgesia is also substantially reversed by central but not peripheral application of opioid antagonists. In contrast, the lack of neurotransmitter release from olfactory sensory neurons is opioid-independent. Male and female humans with $Na_{V}1.7$ null mutations show naloxone reversible analgesia. Thus opioid-dependent inhibition of neurotransmitter release is the principal mechanism of $Na_{V}1.7$ null analgesia in mice and humans.

Bibliographie :

Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, Wood JN, Gribble FM, Woods CG. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):894-8. doi:10.1038/nature05413

Minett M.S., Pereira P, Sikandar S, Matsuyama A., Lolignier S., Alexandros H. Kanellopoulos AH, Mancini F, Iannetti G.D., Bogdanov Y, Santana-Varela S., Millet Q., Baskozos G., MacAllister R., Cox J.J., Zhao J., Wood J.N. Endogenous opioids contribute to insensitivity to pain in humans and mice lacking sodium channel Nav 1.7. *Nature Comm*. 2015 Dec 4;6

Donald Iain MacDonald, Shafaq Sikandar, Jan Weiss, Martina Pyrski, Ana P. Luiz, Queensta Millet, Edward C. Emery, Flavia Mancini, Gian D. Iannetti, Sascha R.A. Alles, Jing Zhao, James J Cox, Robert M. Brownstone, Frank Zufall, John N. Wood. The mechanism of analgesia in Nav 1.7 null mutants. *bioRxiv* 2020.06.01.127183; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.01.127183>