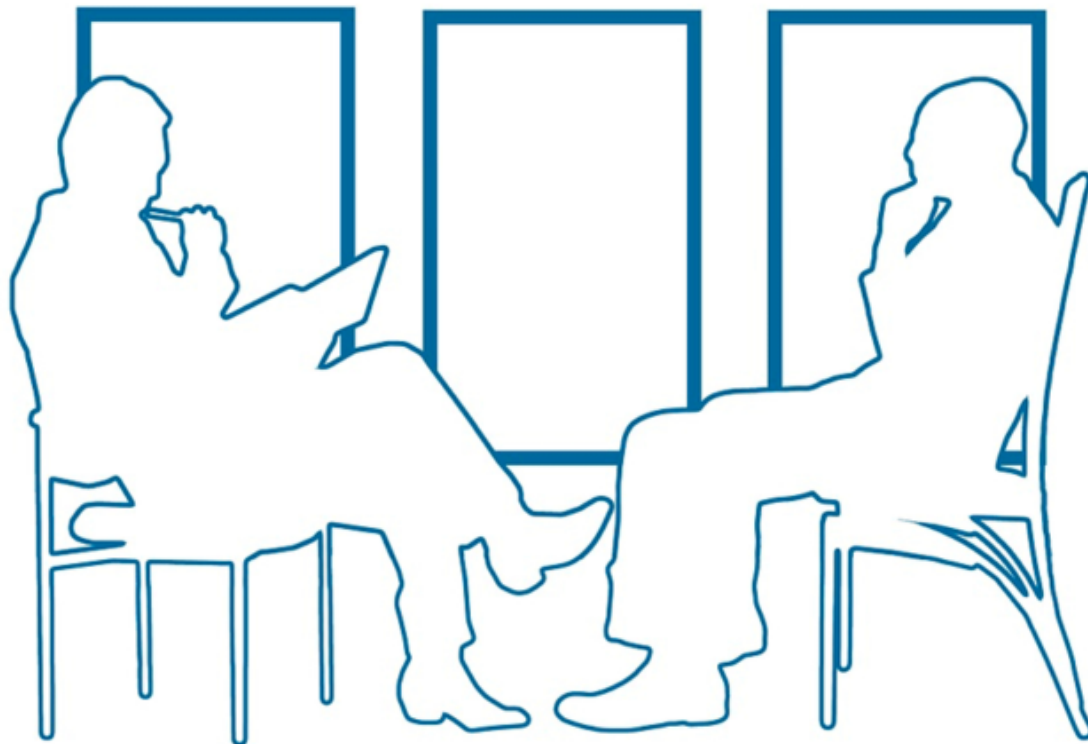


□ L'opiorphine pour remplacer la morphine : nos questions au Dr C.Rougeot

19 décembre 2016



Une nouvelle étude menée par des chercheurs français a permis de valider chez le rat une nouvelle molécule, l'opiorphine, et sa forme stabilisée qui présentent des propriétés antidouleur proches de celles de la morphine, sans les effets secondaires. Co-auteur de l'étude, le Dr Catherine Rougeot nous en dit plus sur cette avancée.

Parue dans l'édition de novembre du journal spécialisé [Anesthesiology](#), une nouvelle étude menée par des chercheurs français (Institut Gustave Roussy, Institut Pasteur, Inserm, Paris-Sud, APHP) a permis de confirmer l'efficacité et l'innocuité d'une molécule antidouleur naturelle, l'opiorphine, et de sa forme stabilisée. **Ces deux substances ont l'avantage de présenter des effets antalgiques comme la morphine, mais sans ses effets secondaires.** Chercheuse à l'Institut Pasteur, co-auteur de cette étude et découvreuse de l'opiorphine, le Dr Catherine Rougeot a répondu à nos questions.

Quels sont les inconvénients majeurs de la morphine ?

C.R. : "Bien que la morphine soit une molécule antidouleur extrêmement puissante, voire la plus puissante à l'heure actuelle, elle présente des effets secondaires majeurs. Du fait de son mécanisme d'action, elle va agir sur de nombreux tissus et organes, **en induisant par exemple une constipation sévère après une seule administration.** Simplement parce qu'elle va agir sur la muqueuse intestinale : elle empêche le péristaltisme, à savoir l'ensemble des contractions musculaires intestinales. Par ailleurs, **elle induit une tolérance, c'est-à-dire qu'il faut progressivement augmenter les doses pour avoir les mêmes effets.** Il y aussi une dépendance après une administration répétée. Et en plus, la morphine peut engendrer une détresse respiratoire potentiellement mortelle."

Pourquoi avoir cherché une autre molécule ?

C.R. : “Moi je n’ai pas recherché un antidouleur. **J’ai fait de la recherche fondamentale et je suis tombée sur une molécule qui avait cette propriété antalgique.** En général ce sont les industries pharmaceutiques qui s’occupent de rechercher de nouvelles molécules... Ils prennent la morphine, la modifient, la transforment pour la rendre plus efficace et avec moins d’effets secondaires etc. D’où la naissance de plein de nouveaux produits, mais qui ont en fin de compte le même mécanisme d’action que la morphine. C’est un peu différent !”

Qu’est-ce que l’opiorphine, d’où vient-elle et comment a-t-elle été découverte ?

C.R. : “J’ai découvert cette nouvelle molécule en 2006, c’est en tout cas à cette date qu’est sortie la publication concernant cette nouvelle molécule ([dans la revue PNAS](#), ndlr). **En premier lieu j’ai découvert l’homologue fonctionnel de l’opiorphine humaine chez le rat,** par une approche de génomique. C’est-à-dire que l’on a découvert un nouveau gène, dont on ignorait tout en termes de produit issu de ce gène et de sa fonction. **Tout mon travail a été d’identifier les produits issus de ce gène et d’identifier la fonction de ces produits.** Ca m’a pris quelques années. J’ai découvert que **le rat avait un antidouleur endogène** (émanant de l’organisme, ndlr), la sialorphine, qui est aussi puissante que la morphine. C’est le produit issu du gène découvert.

Ensuite, ma deuxième approche a été de me dire : **“pourquoi une telle molécule n’existerait pas chez l’Homme ?”** J’ai fait une recherche par une approche de biochimie plus classique, en utilisant des cellules humaines. J’ai cherché à isoler un produit chez l’Homme qui avait les mêmes propriétés que la sialorphine du rat. Mais ça n’est pas évident parce que l’on part de nulle part. C’est le propre de la recherche fondamentale. C’est extrêmement long et difficile. **C’est de cette façon que je suis arrivée à l’opiorphine, une molécule antidouleur que l’Homme possède en petite quantité dans son organisme.** Je l’ai isolée à partir de salive humaine, parce que c’était pratique et qu’il y en avait dans la salive de rat, mais nous en avons dans tout l’organisme. **Elle est sécrétée dans de nombreux tissus mais à des taux trop faibles à l’échelle naturelle. D’où l’intérêt de la fabriquer et de l’injecter à des doses plus élevées de façon à ce qu’elle devienne réellement un antidouleur.”**

Quels sont les avantages de l’opiorphine ? A-t-elle un mécanisme d’action différent de celui de la morphine ?

C.R. : “L’opiorphine, aux doses efficaces voire même aux doses 5 fois plus concentrées, n’entraîne pas de détresse respiratoire. L’opiorphine est un antidouleur avec un mécanisme d’action complètement différent de celui de la morphine. **La morphine va agir sur tout l’organisme, y compris sur les voies non concernées par la douleur.** L’opiorphine a un mécanisme d’action limité aux voies stimulées lors d’un stress, par exemple un stress douloureux. L’opiorphine ne va agir que sur les voies concernées par la régulation de la transmission douloureuse. C’est un système de régulation de la transmission de la douleur, des messagers douloureux. Disons que son mécanisme d’action la rend plus spécifique en termes de cibles.

Le problème, c’est que la morphine agit sur tous les récepteurs opioïdes, et que nous en avons dans tout notre corps. **L’opiorphine a un effet indirect : elle agit en protégeant les molécules antidouleur naturelles qui sont aussi efficaces que la morphine.** Elle protège nos antidouleurs naturels de la destruction et augmente ainsi leur efficacité.”

L’étude évoque une forme stabilisée de celle-ci appelée STR-324. Pouvez-vous nous en dire plus ?

C.R. : “La STR-324 est une molécule naturelle, également identifiée en 2006. **Il s’agit d’un dérivé naturel de l’opiorphine. Dans l’organisme, l’opiorphine est capable de se transformer naturellement en cette seconde molécule.** Elle a été nommée ainsi par l’industriel qui va poursuivre les travaux. **La stabilité chimique d’une molécule est très importante pour les industries pharmaceutiques,** pour faire un médicament. L’opiorphine elle-même n’a pas de stabilité chimique, en revanche sa forme STR-324 a une très grande stabilité chimique. C’est donc cette forme-ci qui va être privilégiée par l’industriel pour conduire la suite des essais cliniques.”

<https://www.youtube.com/embed/kGXwXYj2C8E>

L’étude a été menée sur le rat. Pourquoi avoir utilisé ce modèle animal ?

C.R. : “Il faut préciser que nous avons tout d’abord utilisé des modèles cellulaires humains pour tester la toxicité, l’efficacité et l’activité de la molécule. Il est évident que si la molécule est toxique sur les modèles cellulaires humains, on ne va pas plus loin. **Dans la mesure où il n’y a pas de toxicité, on continue sur un modèle animal. C’est la procédure obligatoire pour pouvoir commercialiser une nouvelle molécule.**

Le rat est un mammifère facile à élever en laboratoire. C’est un animal extrêmement bien connu du point de vue comportemental, et les modèles standards d’étude des propriétés antidouleur sont très connus chez le rat. Des cellules c’est bien, mais ça n’est pas un organisme entier, donc ça ne présume pas l’ensemble des effets secondaires que l’on pourrait avoir. **On est obligé de tester sur les animaux pour mesurer la toxicité.** Mais je tiens à préciser qu’il est très important que les animaux soient dans de bonnes conditions, sinon les résultats sont faux, biaisés. ”

Comment créer la douleur, la mesurer et constater l’effet antidouleur sur ce modèle ? Comment mesurer l’absence d’effets indésirables ?

C.R. : “Il y a trois grands types de douleurs : la douleur thermique, la douleur mécanique et la douleur chronique. Par exemple, pour la douleur thermique, on utilise un petit rayon laser, transmis par un appareil automatisé, qui va toucher l’animal au niveau de sa queue, et on mesure ensuite son réflexe. Pour la douleur mécanique, ce sont des filaments qui sont appuyés au niveau de la patte de l’animal, et on mesure ensuite le réflexe de retrait de la patte. **Ce délai de retrait nous donne une indication sur la douleur et l’effet d’un antidouleur. Plus le temps de réflexe est long, plus l’on a à faire à un antidouleur.** Il s’agit là de modèles extrêmement standardisés.

Pour les effets indésirables, on mesure le nombre de fèces (ou crottes). On s’aperçoit que l’on a par exemple 85% d’émission de fèces en moins lorsque l’on administre la morphine par rapport à l’opiorphine. Idem pour l’intolérance : on va administrer l’opiorphine pendant 8 jours tous les jours, comme on le ferait pour une personne ayant une douleur chronique. On mesure l’efficacité du produit au bout de 8 jours, et l’on s’aperçoit que la morphine n’a plus d’efficacité à la dose de départ, alors que l’opiorphine a la même efficacité.”

Pour quels types de douleurs espérez-vous voir ce candidat-médicament fonctionner ?

C.R. : “A l’heure actuelle, on est en train d’établir chez l’animal le profil d’application de l’opiorphine, à savoir d’identifier le type de douleur dans lequel l’opiorphine pourrait avoir sa place dans la prise en charge de cette douleur. **La douleur post-opératoire est la 1ère douleur pour laquelle on a prouvé l’efficacité de l’opiorphine.** C’est un événement important car ne serait-ce qu’une césarienne, qui est quand même une opération fréquente, peut engendrer une douleur de type chronique, notamment au niveau de la cicatrice. **On va désormais tester la molécule dans d’autres types de douleur, notamment dans le cadre de la douleur neuropathique (d’origine**

nerveuse, ndlr). C'est une douleur pour laquelle la morphine n'a plus d'efficacité avec le temps."

Quelles sont les prochaines étapes avant une possible commercialisation ?

C.R. : "On est actuellement en fin de phase préclinique. C'est désormais l'industriel qui finance tout et qui va organiser les phases cliniques, sur l'Homme. **Les premiers essais sur l'Homme devraient commencer à la fin 2017.**

Il y a quatre phases cliniques. La phase I consiste en une analyse de toxicité chez l'Homme, sur l'individu sain. La phase II est un test d'efficacité mené sur des volontaires sains, avec des modèles de douleurs chez l'Homme, par une pression mécanique par exemple ou par un petit élément chaud ou froid. Là aussi il s'agit de modèles très standardisés. La Phase III s'effectue sur des cas pathologiques, c'est-à-dire sur des patients atteints de douleurs."

NB : C'est à la fin de la phase III qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament peut être demandée. La phase IV est la phase post-commercialisation qui consiste à surveiller l'efficacité et la tolérance du nouveau médicament.

Propos recueillis par Hélène Bour

En savoir plus :

- <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/douleurs-post-operatoires-l-a-puissance-la-morphine-sans-ses-effets-secondaires>
- L'industriel en charge de la suite des essais cliniques : <http://www.stragen.ch/new-drug-development/>