

Prise en charge et traitement de la douleur : enjeux et avancées thérapeutiques

8 octobre 2024



Le traitement de la douleur représente un défi médical majeur en raison de sa nature multifactorielle et des réponses variables des individus aux différents médicaments utilisés pour les soulager. Les études précliniques sont une étape déterminante dans la recherche et le développement (R&D) de nouveaux analgésiques plus efficaces et mieux tolérés. Nous avons rencontré François Caussade, Président d'ANS Biotech, PME française spécialisée dans la recherche en pharmacologie préclinique de la douleur. Il nous éclaire sur les enjeux de la R&D de nouveaux antalgiques.

Ce qu'il faut retenir

- Il existe différents types de douleurs : la douleur aiguë et la douleur chronique qui se décline à son tour en différentes douleurs : inflammatoire, neuropathique, etc. ;
- Les tests sur les animaux n'interviennent qu'après le recours à des méthodes sans animaux (informatiques, organoïdes...) ;
- Les études sur le traitement de la douleur se font généralement sans analgésique pour ne pas interférer avec le candidat médicament étudié ;
- Pour le moment, l'utilisation des animaux pour étudier la douleur et mettre au point des substances thérapeutiques appropriées est indispensable.

Pouvez-vous présenter ANS Biotech et votre fonction dans l'entreprise ?



François CAUSSADE : Je suis Président d'[ANS Biotech](#), une entreprise d'une vingtaine de personnes, créée en 2006 et basée à Riom en région Auvergne Rhône Alpes. Nous accompagnons nos clients (laboratoires pharmaceutiques, sociétés de biotechnologie) dans leurs projets de découverte de nouveaux analgésiques en leur proposant de caractériser les effets antalgiques de leurs produits dans une large gamme de services in vivo cliniquement pertinents, exclusivement focalisés sur l'étude de la douleur. Nous contribuons ainsi à accélérer le passage des candidats médicaments antalgiques de nos clients, du stade de la recherche préclinique vers les premières étapes de la recherche clinique.

Quel est l'état de l'art actuel de la recherche sur la prise en charge et le traitement de la douleur ?

F. C. : Pour traiter la douleur, nous disposons d'un arsenal de médicaments limité avec des molécules comme les morphiniques, les gabapentinoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore le paracétamol. En dépit de l'émergence de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses (cannabis thérapeutique), un constat s'impose aujourd'hui : il n'y a pas eu d'innovation majeure au cours des dernières décennies pour traiter la douleur.

Ainsi, bien que les médicaments actuellement disponibles couvrent un certain nombre de situations douloureuses, il n'en demeure pas moins vrai que des besoins médicaux sont encore peu, voire pas satisfaits. C'est le cas par exemple de la fibromyalgie ou du traitement des douleurs neuropathiques pour lequel un produit utilisé en clinique (prégabaline) présente une marge thérapeutique étroite, car la dose toxique de ce médicament est proche de la dose pour laquelle il est également efficace.

De plus, la crise des opiacés ouvre aujourd'hui de réelles perspectives de R&D de nouveaux analgésiques non opioïdes ne présentant pas les effets secondaires (addiction, dépression respiratoire, nausées, sédation, ...) des médicaments existants. Pour toutes ces raisons, l'industrie pharmaceutique cherche à enrichir l'arsenal thérapeutique de médicaments à visée antalgique pour mieux répondre aux problématiques cliniques et de santé publique relatives à la prise en charge de la douleur.

Il n'y a pas eu d'innovation majeure au cours des dernières décennies pour traiter la douleur.

Vous dites qu'il est plus judicieux de parler des douleurs plutôt que de la douleur. Quelles sont-elles ?

F. C. : La douleur se manifeste par un signal d'alerte qui part de la zone du corps qui subit une lésion ou un dysfonctionnement et est envoyé vers le cerveau qui analyse le message transmis. Il existe de nombreux types de douleurs en fonction de l'organe ou de la partie du corps touchée, de la nature de la douleur ou de son mécanisme d'action. **De manière générale, on distingue deux grands types de douleurs.**

La douleur aiguë, joue un rôle d'alarme pour notre organisme ce qui lui permet de réagir et de se protéger face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique. Elle est due à une lésion ou une inflammation des tissus (muscles, tendons, articulations, ...) provoquée par exemple par une brûlure, une coupure, une piqûre ou encore un traumatisme. Elle est de courte durée et disparaît lorsque l'origine de la douleur disparaît.

Lorsque qu'une douleur persiste au-delà de la durée attendue pour sa disparition - généralement plus de trois mois - elle perd sa signification de signal d'alarme. Elle peut alors évoluer en une maladie chronique caractérisée par des symptômes associés aux douleurs (troubles du sommeil, troubles anxieux et dépressifs, altération de la qualité de vie). **Les douleurs chroniques** sont difficiles à traiter et ont un retentissement important sur le quotidien des patients. Elles sont de plusieurs ordres et sont classifiées selon les mécanismes physiopathologiques qu'elles mettent en jeu.

Par exemple, les douleurs inflammatoires sont associées à des phénomènes d'inflammation qui perdurent anormalement comme dans le cas de douleurs articulaires. Les douleurs neuropathiques sont liées à des atteintes du système nerveux central ou périphérique (lésions de nerfs, blessure...), de la moelle épinière, liées aux amputations ou à un accident vasculaire cérébral, etc.

Quels sont les modèles animaux utilisés dans la recherche préclinique sur la douleur et comment sont-ils adaptés aux différentes typologies de douleurs ?

F. C. : Les études précliniques sont principalement réalisées chez le rongeur (rat, souris). Les douleurs étant très différentes les unes des autres, il est crucial que chaque type de douleur puisse être étudié dans plusieurs modèles *in vivo* pertinents. Chez ANS Biotech, notre préoccupation est de travailler sur des modèles animaux dans une démarche éthique permanente. Pour cela, nous partons toujours de la réalité clinique en vue de mimer au mieux chez l'animal les manifestations douloureuses rencontrées chez l'être humain. Plus le modèle développé chez l'animal est capable de reproduire les événements douloureux observés en clinique humaine, plus il est pertinent pour évaluer les effets analgésiques de candidats médicaments.

Par exemple, nous avons un modèle chez le rat de neuropathie chimio-induite par l'oxaliplatine qui est un médicament anti-cancéreux utilisé en clinique (cancer colorectal). Ce produit provoque une hypersensibilité au froid chez les patients. Notre modèle *in vivo* reproduit les mêmes réactions d'hypersensibilité au froid, ce qui le rend très pertinent pour étudier les effets de candidats médicaments dans le traitement de ces douleurs.

Plus le modèle développé chez l'animal est capable de reproduire les événements douloureux observés en clinique humaine, plus il est pertinent pour évaluer les effets analgésiques de candidats médicaments.

Pourquoi les études sur la douleur se font sans administration d'antidouleur à l'animal ?

F. C. : Il s'agit d'une exception dans l'utilisation des modèles animaux pour la recherche, mais, en effet, il n'y a pas de recours à un prétraitement des animaux par des analgésiques lorsqu'on travaille sur la douleur. Notre objectif est de démontrer les potentiels effets pharmacologiques d'un nouveau produit. Traiter un animal au préalable avec un antidouleur risque d'inhiber les voies de la douleur que l'on cherche à étudier.

Nous risquons aussi de créer des interactions médicamenteuses entre le produit utilisé pour assurer une couverture antalgique à l'animal et le nouveau produit à évaluer. *In fine*, nous ne pouvons pas interpréter nos résultats, car nous ne savons pas quel traitement est responsable des données. **Cela reviendrait à utiliser des animaux à très mauvais escient.** Ceci étant dit, il existe des solutions pour réduire localement la douleur dans certaines situations. À titre d'exemple, **il est possible d'utiliser des anesthésiques locaux pour pratiquer certains actes chirurgicaux et ainsi raffiner toujours plus les conditions expérimentales.**

Comment sont alors appliquées les règles des 3R dans vos protocoles afin d'éviter que l'animal ne souffre trop ?

F. C. : Sur la réduction, nous savons que certains de nos modèles ont une excellente reproductibilité d'un animal à l'autre. Dans le cas des douleurs viscérales, nous proposons par exemple un modèle mimant le syndrome du côlon irritable dans lequel **nous incluons 8 animaux par groupe expérimental au lieu de 10 habituellement utilisés dans la plupart des autres modèles.** Nous avons également mis au point une plateforme de criblage appelée ALGOGram™.

Cette plateforme regroupe 10 modèles de douleur répartis dans 5 aires thérapeutiques différentes. Pour chaque modèle et test de douleur, **le nombre d'animaux est réduit à un minimum de 4 pour un total de 40 par étude avec des résultats obtenus en 3 semaines vs 300 animaux et plusieurs mois de travail avec des méthodes plus conventionnelles.** ALGOGram™ est une aide à la décision indiquant où un signal d'activité analgésique est obtenu avec le produit testé et sur quel type de douleur. Cela répond parfaitement à l'enjeu de réduire le nombre d'animaux utilisés à des fins scientifiques.

Par ailleurs, nous menons une veille active sur le remplacement. **Dans le domaine de la douleur, il n'existe pas, à ce jour, de réponse adaptée pour se substituer à l'animal de laboratoire.** Néanmoins, il est important de s'assurer que les produits ont préalablement été étudiés dans des tests *in vitro* afin de démontrer qu'ils interagissent bien avec les cibles d'intérêt impliquées dans la transmission du message douloureux.

Enfin, sur le raffinement, il s'agit d'une préoccupation quotidienne de nos équipes et de notre Structure du bien-être animal. D'ores et déjà, différentes solutions sont appliquées au sein de notre animalerie autour de l'hébergement (réduction drastique des bruits environnant, contrôle de l'intensité lumineuse, ...), l'enrichissement (amélioration continue du bien-être animal) et la mise en place de techniques peu invasives.

Quelles sont les limites des modèles animaux actuels dans l'étude de la douleur ?

F. C. : Faire de la recherche préclinique sur la douleur en faisant appel à l'expérimentation animale n'a de sens que si on travaille sur des modèles les plus prédictifs possibles de la réalité clinique. Or, la quasi-totalité des modèles *in vivo* utilisés actuellement est basée sur de la douleur évoquée. Autrement dit, nous induisons une situation douloureuse chez l'animal en le stimulant (stimulus mécanique ou thermique) afin d'obtenir une réponse pharmacologique.

Dans la réalité clinique, le patient n'est pas soumis à un stimulus extérieur, il est naturellement douloureux.

Un grand enjeu est donc d'être en mesure d'étudier et de quantifier ce qu'on appelle la douleur spontanée chez l'animal que l'on va objectiver en l'absence de toute stimulation externe. **Comme l'animal ne verbalise pas, il nous faut identifier des modifications comportementales qui traduisent une manifestation douloureuse de sa part.** Les recherches sont en cours pour atteindre cet objectif.

Comme l'animal ne verbalise pas, il nous faut identifier des modifications comportementales qui traduisent une manifestation douloureuse de sa part.

Est-il possible de s'affranchir de cette étape préclinique chez l'animal ? Quels sont les risques rencontrés par les entreprises qui ont essayé de s'en passer ?

F. C. : Les études précliniques chez l'animal sont incontournables pour obtenir des informations fondamentales sur la pharmacologie, la pharmacocinétique, le métabolisme et la toxicologie du produit étudié. Ces informations sont indispensables, notamment pour préparer les premiers essais cliniques et choisir les doses qui seront administrées à l'humain.

Dans le passé, un de nos clients travaillant sur un produit potentiellement actif dans le traitement du syndrome du côlon irritable a décidé de shunter une étude préclinique *in vivo* que nous lui proposons pour aller directement chez l'humain et gagner du temps. En dépit de nos recommandations, il a réalisé un essai clinique qui s'est conclu par un échec. Ce client est revenu vers nous pour entreprendre l'étude préclinique précédemment proposée et obtenir les informations manquantes à la conduite de son essai clinique.

En conclusion, l'utilisation des animaux à des fins scientifiques reste nécessaire dans la recherche de futurs médicaments, mais son recours doit être bien contrôlé en s'appuyant sur des conditions expérimentales réfléchies, argumentées, validées et éthiques.