

Un cœur en Auvergne pour l'Institut Analgesia, premier pôle de recherche et d'innovation sur le traitement de la douleur

Sylvie Ducki, Alain Eschalié, Alice Corteval, Khalil Bennis, Jérôme Busserolles, Isabelle Ripoché et Christine Courteix

Résumé	Cet article décrit les recherches menées en région Auvergne sur l'analgésie (traitement médicamenteux de la douleur). Après avoir resitué la douleur dans son contexte et les traitements disponibles à ce jour, un point est fait sur les actions menées en Auvergne, impliquant notamment l'Institut Analgesia.
Mots clés	Douleur, antalgiques, conception de médicaments, cibles thérapeutiques, Auvergne, Institut Analgesia.
Abstract	A heart in Auvergne for the Analgesia Institute, the first research and innovation center dedicated to pain treatment This article describes research conducted in analgesia (pain management) in the Auvergne region (France). After introducing pain and treatments available today, it focuses on the actions carried out in Auvergne, particularly involving Analgesia Institute.
Keywords	Pain, analgesia, drug design, therapeutic targets, Auvergne, Analgesia Institute.

« La mort n'est pas une chose si sérieuse ; la douleur, oui », André Malraux.

La douleur, un problème de santé publique en France... et dans le monde

En France, la douleur représente le premier motif de consultation chez le médecin. La douleur chronique touche en moyenne un adulte sur cinq en Europe, soit environ 14 millions de Français [1]. Épreuve nécessaire, fatalité, châtement divin, symptôme, expérience insupportable, voire maladie incurable, la douleur n'a pas toujours eu la même signification. La compréhension des mécanismes physiopathologiques de la genèse à la perception de la douleur a considérablement évolué. La douleur est à la fois une sensation et une émotion désagréables, dont le lien avec une lésion corporelle n'est pas univoque. À cela vient s'ajouter la notion de conscience de la douleur conférant l'aspect émotionnel (caractère pénible, insupportable). Enfin, la perception douloureuse est modulée par le contexte dans lequel elle intervient, les expériences antérieures, la culture et l'état psychologique du sujet (anxiété, dépression). Au-delà de son rôle d'alerte, la douleur peut devenir réellement pathologique jusqu'à envahir le quotidien du patient et évoluer en maladie avec son cortège de symptômes, de co-morbidités (dépression, qualité de vie altérée, voire handicap) et des conséquences socioéconomiques majeures (coût des traitements, nomadisme médical, absentéisme, perte d'emploi).

Soulager la douleur des patients est donc un problème de santé publique majeur. Depuis 1998, trois plans nationaux

de lutte contre la douleur ou d'amélioration de la prise en charge de la douleur se sont succédés (Plan Douleur en 1998, 2002 et 2006), répondant avant tout à un « objectif humaniste, éthique et de dignité de l'Homme ».

Quels traitements pour quelles douleurs ?

La durée d'évolution permet de distinguer la douleur aiguë (symptôme transitoire, signal d'alarme utile et protecteur) de la douleur chronique (douleur-maladie, persistante, rebelle qui évolue et dure depuis trois à six mois). D'un point de vue physiologique, on peut distinguer trois grands types de douleur qui diffèrent par leur sémiologie, les mécanismes mis en jeu, et par conséquent, les traitements à prescrire :

- Les *douleurs par excès de nociception* (activation des récepteurs à la douleur) sont dues à une hyperstimulation des fibres nerveuses véhiculant le message nociceptif de la périphérie (peau, muscle, viscères) où la lésion a eu lieu vers la moelle épinière et le cerveau. Elles représentent environ 80 % des douleurs. Il peut s'agir de douleur aiguë (postopératoire, traumatique, infectieuse, dégénérative), évoluant potentiellement vers la chronicité, suite à une stimulation perpétuelle des fibres nerveuses par un environnement inflammatoire auto-entretenu (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn). Ces douleurs sont généralement sensibles aux traitements

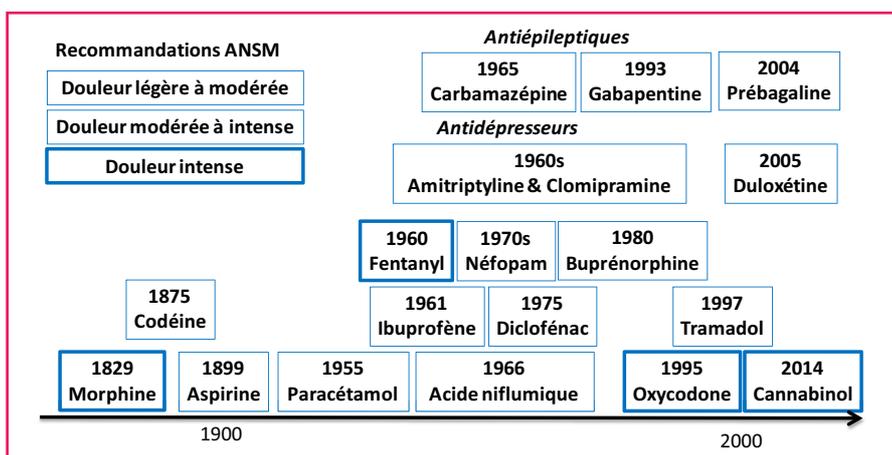


Figure 1 - Arsenal thérapeutique pour le traitement de la douleur (dates de mise sur le marché).

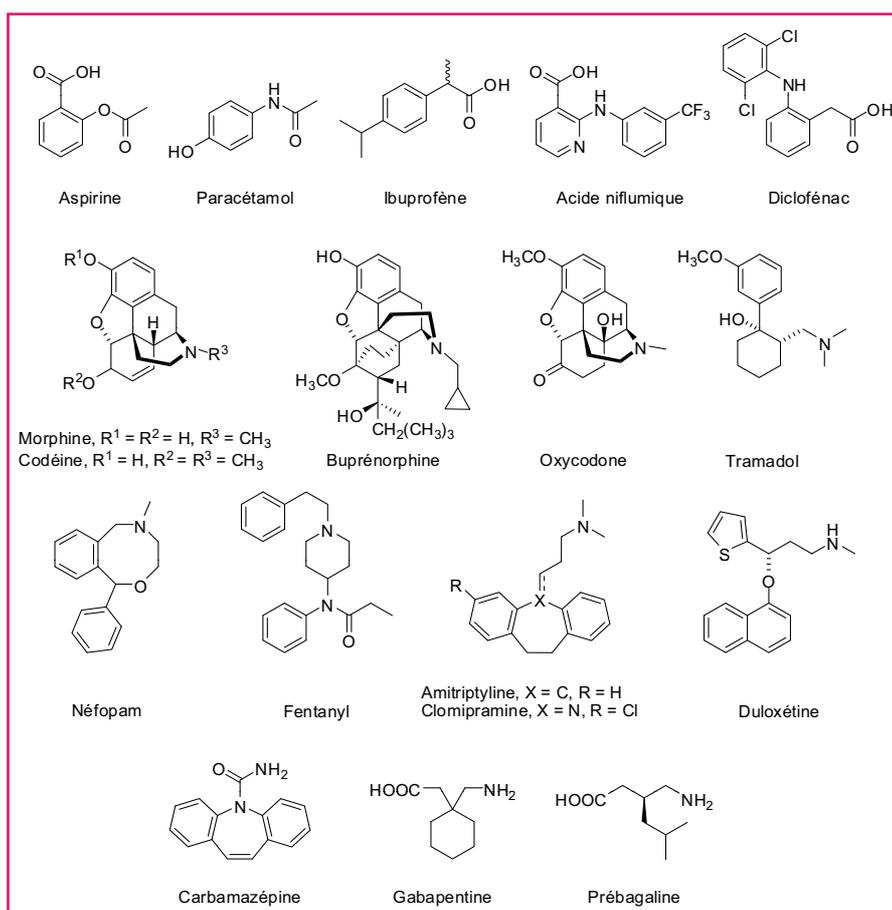


Figure 2 - Structures des antalgiques.

antalgiques classiques (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), opioïdes) qui diminuent la transmission du message nociceptif tout au long des différents circuits neuronaux impliqués.

- Les *douleurs neuropathiques* sont consécutives à une lésion ou une maladie périphérique ou centrale, affectant le système somato-sensoriel. Elles touchent 7-8 % de la population en Europe. L'origine peut être traumatique (suite à une intervention chirurgicale), métabolique (diabète), toxique (chimiothérapie anticancéreuse, alcool), tumorale (par compression, infiltration), infectieuse (VIH, zona, neuroborréliose de Lyme), auto-immune (sclérose en plaques) ou vasculaires

(AVC). Leur délai d'apparition est variable mais toujours retardé par rapport à la lésion initiale (un jour à plusieurs mois voire années). Elles ne sont généralement pas sensibles aux antalgiques usuels. Dans ce cas, l'utilisation de certains antidépresseurs, antiépileptiques et/ou des techniques de neurostimulation est préconisée mais la réussite de la prise en charge de ces douleurs est beaucoup plus incertaine.

- Dans les *douleurs dysfonctionnelles*, on ne retrouve pas de cause organique ; elles correspondent à des entités cliniques bien définies sur un plan sémiologique et diagnostique (céphalées de tension, fibromyalgie, glossodynie⁽¹⁾, syndrome du côlon irritable).

Une innovation thérapeutique en panne

Bien que le marché de la douleur soit toujours en croissance (10 milliards de dollars en 2010), la prise en charge des patients présentant des douleurs chroniques demeure insuffisante (deux tiers des patients estiment que leur douleur est insuffisamment contrôlée). Ce coût croissant n'est pas dû à l'introduction sur le marché d'antalgiques innovants onéreux, mais plutôt à une utilisation soutenue d'antalgiques par une population qui exige une meilleure qualité de vie [2]. Le ratio bénéfice/risque des antalgiques utilisés est globalement insuffisant, la pharmacopée est vieillissante – cinquante ans au mieux, presque deux siècles pour les plus anciens (figures 1 et 2) – et a plus tendance à s'appauvrir (retrait du Di-Antalvic® en 2009 et du Myolastan® en 2013) qu'à s'enrichir de produits issus de nouveaux concepts pharmacologiques. Le marché de la douleur chronique est ainsi dominé par des génériques (34 %) et l'oxycodone (31 % pour l'Oxycontin® dont le brevet a expiré en 2012), suivi par le fentanyl (7 % pour le Durogesic®).

Aujourd'hui, le défi est de taille mondiale. L'objectif est de développer les antalgiques du XXI^e siècle. Plus efficaces, plus sûrs, plus personnalisés, avec moins, voire pas d'effets indésirables, ces antalgiques innovants seraient compatibles avec les besoins et attentes des patients. Depuis vingt ans, les développements ont essentiellement

abouti à des reformulations d'antalgiques connus (libération prolongée, patch), à des associations d'antalgiques (impliquant au moins un opioïde), et très peu d'antalgiques visant de nouvelles cibles thérapeutiques. Quatre médicaments seulement (Lyrica®, Prialt®, Qutenza® et Sativex®) parmi les 54 antalgiques mis sur le marché entre 1990 et 2010 agissent sur des cibles moléculaires nouvellement découvertes [3].

En termes d'antalgie, l'innovation n'est pas à la hauteur des espoirs ouverts par l'évolution des connaissances fondamentales. Un réel hiatus existe entre les progrès espérés et l'absence de franche innovation thérapeutique. Pour autant, des espoirs apparaissent et la prise en compte

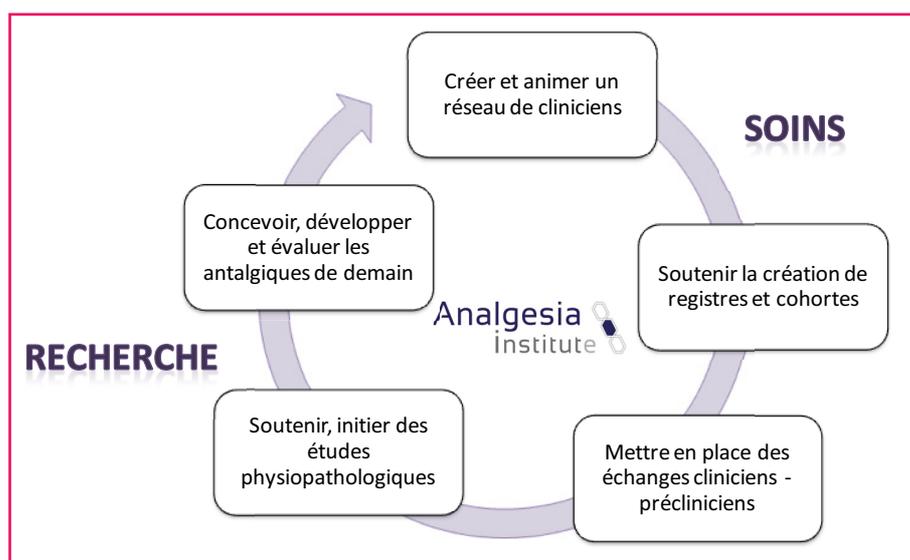


Figure 3 - L'Institut Analgesia.

variés (équipes de recherche, cliniciens et personnels soignants, partenaires institutionnels, entreprises et associations de patients), afin de développer une démarche de recherche translationnelle inverse (approche partant du patient pour aller vers la recherche en laboratoire) pour innover contre la douleur en santé humaine et en santé animale (figure 3).

Nouvelles cibles, nouveaux antalgiques, nouvel espoir

Interactions protéines-protéines impliquant des protéines à domaine PDZ

Les antidépresseurs tricycliques, tels que l'amitriptyline (Laroxyl®) et la clomipramine (Anafranil®), connus pour inhiber la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, font partie des produits de référence dans le traitement des douleurs neuropathiques d'étiologie variée, qu'elles soient d'origine métabolique (neuropathie diabétique), infectieuse (névralgie post-zostérienne⁽²⁾), postopératoire ou post-AVC. Néanmoins, leur efficacité est limitée et associée à un profil d'effets indésirables défavorable. Bien que la sérotonine joue un rôle majeur dans la modulation de la douleur, les inhibiteurs sélectifs de sa recapture (ISRS), mieux tolérés que les précédents, sont inefficaces.

L'utilisation d'un peptide TAT-2A, comprenant les neuf résidus du C-terminal du récepteur de la sérotonine 5-HT_{2A} (TVNEKVSCV) fusionné au N-terminal de la protéine TAT pour permettre son internalisation cellulaire, a permis de démontrer que l'interruption de l'interaction entre le récepteur de la sérotonine 5-HT_{2A} et les protéines à domaines PDZ intracellulaires, dont la protéine « post-synaptic density 95 » (PSD-95), améliore les symptômes d'hyperalgie⁽³⁾ et/ou d'allodynie⁽⁴⁾ dans des modèles animaux de douleur chronique inflammatoire ou neuropathique [4-5] (figure 4).

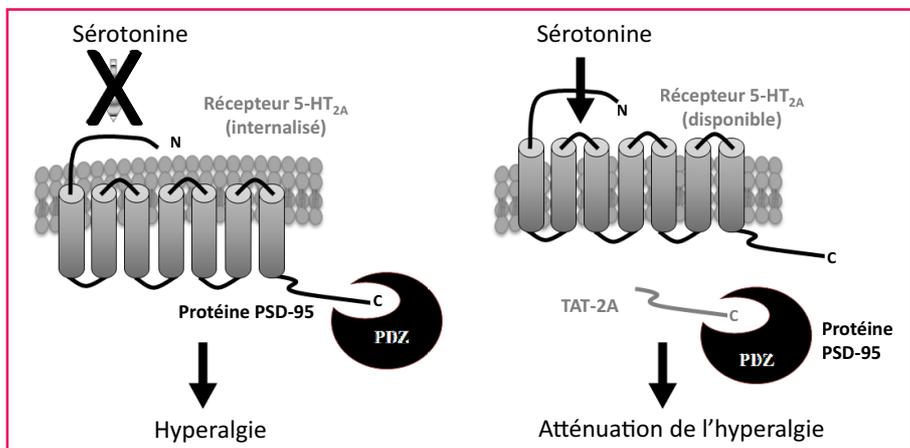


Figure 4 - Inhibition de l'interaction entre la protéine PDZ, PSD-95, et le récepteur de la sérotonine, 5-HT_{2A}, par le peptide TAT-2A.

de la complexité du phénomène douleur, y compris sur le versant préclinique, devrait permettre de progresser.

L'Institut Analgesia, une initiative auvergnate contre la douleur

Pour répondre à cet enjeu mondial, l'Auvergne, au travers du laboratoire du professeur Alain Eschalié (NeuroDol, UMR 1107 UDA/Inserm) et du Centre d'étude clinique de la douleur (CIC 501) dirigé par le professeur Claude Dubray, œuvre depuis plus de vingt ans à mieux comprendre la physiopathologie de la douleur et le mécanisme d'action des traitements antalgiques existants (paracétamol, antidépresseurs, morphine). Depuis 2009, au travers du partenariat public-privé Analgesia Partnership, les chercheurs en pharmacologie (NeuroDol, UMR 1107 Inserm/UDA) et en chimie (Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, UMR 6296 CNRS/ENSCCF/UBP) collaborent avec des entreprises et des PME pour développer de nouveaux outils et des candidats-médicaments prometteurs.

Aujourd'hui, l'Institut Analgesia est le premier pôle de recherche en Europe dédié à l'innovation contre la douleur. Son objectif est de rapprocher des structures d'horizons très

La résonance magnétique nucléaire (RMN), et en particulier la technique ¹H/¹⁵N-HSQC (« heteronuclear single quantum coherence ») permet d'attribuer les acides aminés d'une protéine (détection des liaisons N-H, δ_H, δ_N) qui peuvent subir des variations de déplacements chimiques [Δδ = √(Δδ_H² + 0,15 Δδ_N²)] lors de l'interaction d'un ligand à la protéine. Ces variations concernent surtout les acides aminés impliqués dans l'interaction entre la protéine et le ligand (affectés par le changement de conformation) et permettent de délimiter le site d'interaction du ligand. Nous avons utilisé cette technique pour cribler une chimiothèque de cent molécules et l'indole **1** a été identifié comme ligand PDZ (variations de déplacements chimiques des acides aminés du domaine PDZ). Une étude de relation structure-activité a permis d'aboutir à l'indole **3** [6-8] (figure 5), capable d'interagir efficacement avec le domaine PDZ1 de la protéine PSD-95 (figure 5A) et d'inhiber l'interaction entre la protéine PSD-95 et le récepteur de la sérotonine 5-HT_{2A} (figure 5B). Cet indole

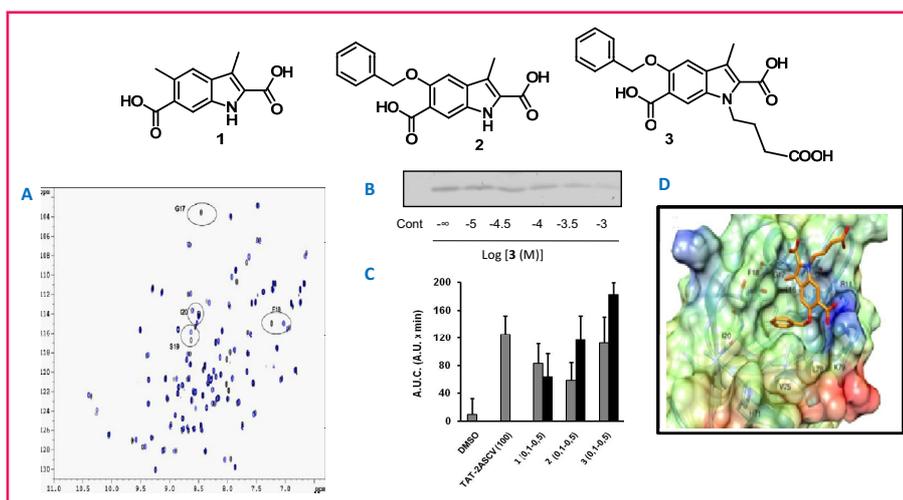


Figure 5 - A) Spectre RMN $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HSQC de la protéine PSD-95 PDZ1 seule/en présence de 10 éq. d'indole **3**. B) inhibition de l'interaction entre le récepteur 5-HT_{2A} et PSD-95 par **3**. C) effet de **1-3** et du TAT-2A sur l'hyperalgésie mécanique chez des rats neuropathiques. Aire sous la courbe (AUC) des variations des seuils de vocalisation. D) structure RMN du complexe PSD-95-PDZ1/3.

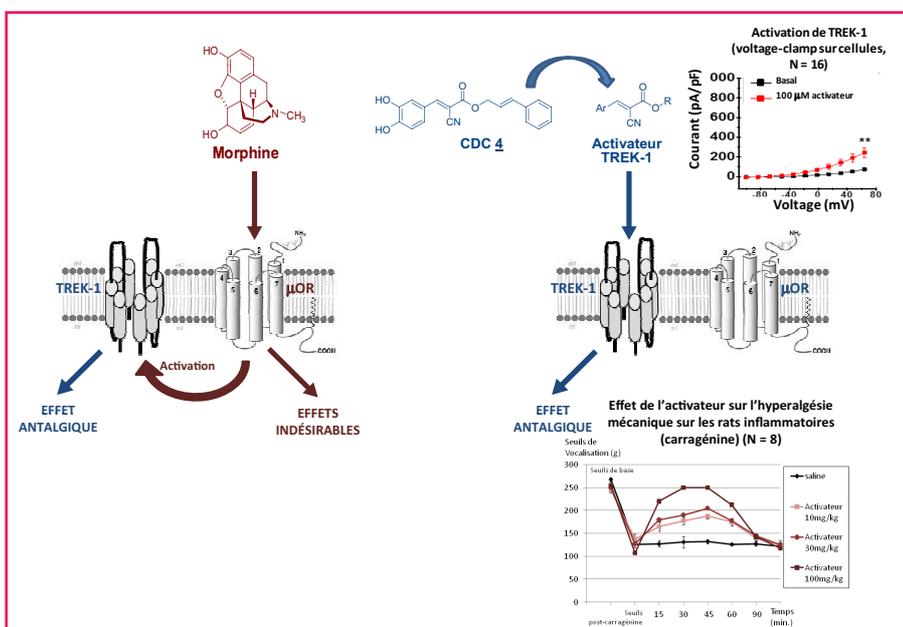


Figure 6 - Activateurs de TREK-1.

atténuée de façon significative l'hyperalgésie dans des modèles animaux de douleur neuropathique (figure 5C). Enfin, des études RMN complémentaires (NOE intra- et intermoléculaires) nous ont permis de proposer une structure RMN du complexe protéine-ligand [9] (figure 5D).

Canaux potassiques TREK-1

La morphine et autres opioïdes sont des agonistes du récepteur opioïde- μ (μOR), ce qui leur confère leur effet bénéfique – antalgiques de référence pour le traitement des douleurs par excès de nociception, modérées à sévères –, mais également leurs effets indésirables (constipation, nausées, vomissements, dépression respiratoire, dépendance). Devilliers *et coll.* ont récemment démontré qu'il était possible de dissocier ces effets en ciblant le canal potassique TREK-1 (« TWIK1-related K⁺ channel »), situé en aval du récepteur

μOR [10]. En effet, les études montrent que chez la souris, le canal TREK-1 est impliqué dans l'effet antalgique de la morphine mais ne participe pas à ses effets indésirables [11].

L'hypothèse que l'activation directe de TREK-1 pourrait conduire à une analgésie a été émise. Ainsi des molécules rapportées comme activatrices de TREK-1 ont été criblées pour leur activité antalgique chez la souris. Le CDC (cinnamyl 1-3,4-dihydroxy- α -cyanocinnamate) s'est avéré posséder une activité antalgique prometteuse (inhibition de 50 % des crampes abdominales induites par l'acide acétique du petit animal à 10 mg/kg) et a été utilisé comme composé « lead » (tête de série) dans une étude de la relation structure-activité (figure 6). Cette étude a récemment conduit à l'identification de molécules organiques capables d'activer les canaux TREK-1 qui possèdent des activités antalgiques notables sur plusieurs modèles de douleur *in vivo* [12-13].

Conclusion

Les antalgiques utilisés aujourd'hui sont anciens et présentent souvent des effets indésirables et/ou des efficacités parfois limitées. Malgré quelques médicaments récemment entrés sur le marché, ou qui le seront prochainement (comme le tapentadol), les progrès se font attendre.

Le développement d'antalgiques innovants est la priorité de l'Institut Analgesia. La mise en place d'un réseau de partenaires aboutira à une meilleure compréhension des traitements actuels. La caractérisation des patients par les cliniciens (registre de patients, biobanques, suivi de cohortes) permettra aux pharmacologues d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques (canaux potassiques TREK-1, protéines PDZ...). Les chimistes s'enrichissent des avancées structurales et fonctionnelles des cibles pour développer de nouvelles molécules susceptibles de

moduler ces cibles. Dans un premier temps, ces molécules serviront d'outils pour mieux comprendre et caractériser la physiopathologie et l'implication de la cible dans la douleur. Ces collaborations pluridisciplinaires et complémentaires apportent la synergie nécessaire à l'Institut Analgesia pour développer les antalgiques de demain.

Notes et références

- (1) La *glossodynie* désigne des douleurs (picotements, brûlures) au niveau de la langue (pointe et bords en général).
- (2) La *névralgie post-zostérienne* est une douleur qui apparaît suite à un zona.
- (3) L'*hyperalgésie* est caractérisée par la sensation excessive de la douleur.
- (4) Localisée sur différentes zones de l'organisme, et généralement due à une lésion des terminaisons nerveuses, l'*allodynie* est une douleur qui apparaît après un stimulus qui ne devrait pas normalement causer de douleurs (effleurement de la peau, stimuli de chaleur ou de froid par ex.).
- [1] Harald B., Beverly C., Vittorio V., Rob C., Derek G., Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment, *Eur. J. Pain*, 2006, 10, p. 287.

- [2] Le Pen C., La consommation de médicaments antidouleur en France : l'expression des préférences des patients ?, *Colloque de l'Institut Servier - Ensemble face à la douleur : prévention, traitement et prise en charge, 13 janvier 2005*, Elsevier, **2005**, p. 58-63.
- [3] Burgess G., Williams D., The discovery and development of analgesics: new mechanisms, new modalities, *J. Clin. Invest.*, **2010**, *120*, p. 3753.
- [4] Wattiez A.-S., Pichon X., Dupuis A., Hernández A., Privat A.-M., Aissouni Y., Chalus M., Pelissier T., Eschalier A., Marin P., Courteix C., Disruption of 5-HT_{2A} receptor-PDZ protein interactions alleviates mechanical hypersensitivity in carrageenan-induced inflammation in rats, *Plos One*, **2013**, *8*:e74661.
- [5] Pichon X., Wattiez A.S., Becamel C., Ehrlich I., Bockaert J., Eschalier A., Marin P., Courteix C., Disrupting 5-HT_{2A} receptor/PDZ protein interactions reduces hyperalgesia and enhances SSRI efficacy in neuropathic pain, *Molecular Therapy*, **2010**, *18*, p. 1462.
- [6] Bouzidi N., Deokar H., Vogrig A., Boucherle B., Ripoche I., Abrunhosa-Thomas I., Dorr L., Wattiez A.-S., Lian L.-Y., Marin P., Courteix C., Ducki S., Identification of PDZ ligands by docking-based virtual screening for the development of novel analgesic agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, p. 2624.
- [7] Boucherle B., Vogrig A., Deokar H., Bouzidi N., Ripoche I., Thomas I., Marin P., Ducki S., Synthesis and evaluation of bidentate ligands designed to interact with PDZ domains, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *19*, p. 4346.
- [8] Vogrig A., Boucherle B., Deokar H., Thomas I., Ripoche I., Lian L.-Y., Ducki S., NMR evaluation of interactions between substituted-indole and PDZ1 domain of PSD-95, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, p. 3349.
- [9] Vogrig A., Dorr L., Bouzidi N., Boucherle B., Wattiez A.-S., Cassier E., Vallon G., Ripoche I., Abrunhosa-Thomas I., Marin P., Nauton L., They V., Courteix C., Lian L.-Y., Ducki S., Structure-based design of PDZ ligands as inhibitors of 5-HT_{2A} receptor/PSD-95 PDZ1 domain interaction possessing anti-hyperalgesic activity, *ACS Chemical Biology*, **2013**, *18*, p. 2209.
- [10] Devilliers M., Busserolles J., Lolignier S., Deval E., Pereira V., Alloui A., Christin M., Mazet B., Delmas P., Noel J., Lazdunski M., Eschalier A., Activation of TREK-1 by morphine results in analgesia without adverse side effects, *Nature Communications*, **2013**, *4*, p. 2941.
- [11] Alloui A., Busserolles J., Lazdunski M., Eschalier A., The TREK-1 channel: an attractive target for the development of new analgesics?, *Douleur et Analgésie*, **2008**, *21*, p. 215.
- [12] Rodrigues N., Bennis K., Vivier D., Pereira V., Chatelain F.C., Chapuy E., Deokar H., Busserolles J., Lesage F., Eschalier A., Ducki S., Synthesis and structure-activity relationship study of substituted caffeate esters as antinociceptive agents modulating the TREK-1 channel, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *75*, p. 391.
- [13] Ducki S., Bennis K., Eschalier A., Busserolles J., Lesage F., Rodrigues N., Vivier D., *Pain relief compounds*, **2013**, brevet WO2013098416 A3.



S. Ducki



A. Eschalier



A. Corteval



K. Bennis



I. Ripoche



J. Busserolles



C. Courteix

Sylvie Ducki^{1,2,6} (auteur correspondant) est professeur de chimie organique à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Clermont-Ferrand (ENSCCF) et responsable de l'équipe CESMA au sein de l'UMR 6296 ICCF.

Alain Eschalier³⁻⁶ est professeur de pharmacologie/praticien hospitalier à la Faculté de Pharmacie de l'Université d'Auvergne et directeur de l'UMR 1107 NeuroDol.

Alice Corteval est directrice de l'Institut Analgesia⁶.

Khalil Bennis et **Isabelle Ripoche** sont maîtres de conférences de chimie organique à l'ENSCCF¹⁻².

Jérôme Busserolles est maître de conférences et **Christine Courteix**, professeur de physiologie, à la Faculté de Pharmacie de l'Université d'Auvergne³⁻⁴.

¹ Clermont Université, ENSCCF, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand.

Courriel : sylvie.ducki@ensccf.fr ; khalil.bennis@ensccf.fr ; isabelle.ripoche@ensccf.fr

² CNRS, UMR 6296, ICCF, F-63171 Aubière.

³ Clermont Université, Université d'Auvergne, Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la Douleur, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand.

Courriel : alain.eschalier@udamail.fr ; jerome.busserolles@udamail.fr ; christine.courteix@udamail.fr

⁴ Inserm, UMR 1107, NeuroDol, F-63001 Clermont-Ferrand.

⁵ CHU Clermont-Ferrand, Service de Pharmacologie, F-63003 Clermont-Ferrand.

⁶ Institut Analgesia, Faculté de Médecine, 28 place Henri Dunant, F-63000 Clermont-Ferrand.

Courriel : a.corteval@analgesiapartnership.com

www.institut-analgesia.org



La SCF et L'Actualité Chimique sur Facebook, vous aimez ?

Parlez-en autour de vous,

et invitez vos amis et collègues à nous rejoindre !

<https://www.facebook.com/SocieteChimiquedeFrance>