



**HAL**  
open science

# Étude du pipeline mondial des analgésiques en 2023. Quelles nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des douleurs ?

Vincent Montero Morel

## ► To cite this version:

Vincent Montero Morel. Étude du pipeline mondial des analgésiques en 2023. Quelles nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des douleurs ?. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04391208

**HAL Id: dumas-04391208**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04391208v1>

Submitted on 12 Jan 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
INNOVATION PHARMACEUTIQUE & RECHERCHE.

Soutenu le 22 Décembre 2023

Par M. **Vincent André Félix MONTERO MOREL**

Né le 24 Décembre 1993 à Marseille.

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tenant lieu de

THÈSE D'EXERCICE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—oOo—

TITRE :

**Étude du pipeline mondial des analgésiques en 2023.  
Quelles nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge des douleurs ?**

—oOo—

JURY :

**Président du jury :** Pr. Patrice VANELLE  
**Directeur de thèse** Pr. Olivier BLIN  
**Membres :** Dr. Martine BUES-CHARBIT  
Dr. Cyril FERSING  
Dr. Marc MONTANA

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023



# Table des matières

<b>Table des matières</b>	<b>8</b>
<b>Table des figures</b>	<b>10</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>12</b>
<b>Liste des acronymes</b>	<b>13</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>16</b>
1.1 Qu'est ce que la douleur?	17
1.1.1 Évolution d'une perception au fil de l'Histoire	17
1.1.2 Classification des douleurs	19
1.1.3 À l'origine de la douleur : la nociception	20
1.1.4 De la sensibilisation à la chronicisation	23
1.1.5 Méthodes d'évaluation de la douleur	24
1.2 Épidémiologie : un enjeu majeur de santé publique	25
1.2.1 A l'échelle nationale : une succession de plans	25
1.2.2 A l'échelle internationale	26
1.3 Recommandations de prise en charge de la douleur en France	27
1.3.1 Douleur aiguë de l'adulte	27
1.3.2 Douleurs chroniques	32
1.3.3 Douleurs neuropathiques	34
1.3.4 Douleurs du cancer	36
1.3.5 Douleurs post-opératoires	37
1.3.6 Céphalées et migraines	37
1.3.7 Lombalgies	39
1.3.8 Douleurs musculosquelettiques	41
1.3.9 Douleur de l'enfant et du sujet âgé	41
1.3.10 Syndrome douloureux régional complexe	42
1.3.11 Fibromyalgie	43
1.3.12 Endométriose	44
1.3.13 Prise en charge non médicamenteuse	45
<b>2 Méthodologie : utilisation de la programmation Python</b>	<b>47</b>
2.1 Acquisition des données : NCT et IC RTP	47
2.2 Préparation des données	49
2.3 Filtres sur les données : constitution du jeu de travail	50

2.4	Nettoyage de la base de données . . . . .	51
2.4.1	Statut de l'étude . . . . .	52
2.4.2	Phases et Sponsors . . . . .	53
2.4.3	Classification des douleurs . . . . .	54
2.4.4	Extraction des interventions médicamenteuses . . . . .	54
2.4.5	Récupération des données pharmacologiques . . . . .	55
2.5	Définition du Pipeline . . . . .	55
<b>3</b>	<b>Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur</b>	<b>56</b>
3.1	Panorama historique . . . . .	56
3.1.1	Évolution au cours du temps . . . . .	56
3.1.2	Répartition géographique historique . . . . .	59
3.1.3	Quels promoteurs (sponsors)? . . . . .	60
3.1.4	Quels types de douleur? . . . . .	63
3.2	Etudes cliniques en cours . . . . .	66
3.2.1	Répartition par phases . . . . .	66
3.2.2	Répartition géographique des études cliniques en cours . . . . .	69
<b>4</b>	<b>Le pipeline des analgésiques en 2023</b>	<b>71</b>
4.1	Quels types de douleur? . . . . .	71
4.2	Quels promoteurs (sponsors)? . . . . .	72
4.3	Quels candidats médicaments? . . . . .	73
4.3.1	Nouvelles associations de molécules commerciales . . . . .	76
4.3.2	Anti-inflammatoires et modulateurs immunitaires . . . . .	77
4.3.3	Opioides, standard de la douleur aiguë . . . . .	79
4.3.4	Cannabinoïdes . . . . .	82
4.3.5	Neuromodulateurs . . . . .	83
4.3.6	Canaux ioniques : entre douleurs neuropathiques et post-opératoires . . . . .	85
4.3.7	Hormonothérapies pour traiter l'endométriose . . . . .	87
4.3.8	Produits multi-cibles . . . . .	88
4.3.9	Anticorps monoclonaux . . . . .	91
4.3.10	Thérapies cellulaires : PRP et cellules souches . . . . .	95
4.3.11	Thérapies géniques . . . . .	96
4.3.12	Autres mécanismes d'action . . . . .	97
4.3.13	Pharmacologie spécifique d'une maladie . . . . .	98
<b>5</b>	<b>Conclusion</b>	<b>101</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>102</b>

# Table des figures

1.1	Composantes de la douleur [4]	19
1.2	Mécanismes pharmacologiques de la nociception (tiré de YEKKIRALA, ROBERSON, BEAN et al. [11])	21
1.3	Cibles pharmacologiques de la nociception (tiré de HIJMA et GROENEVELD [15])	23
1.4	Exemple d'échelle visuelle analogique. [18]	24
1.5	Evolution des publications se rapportant à la "crise des opioïdes"	27
1.6	Recommandation HAS : Délais pour une prise en charge médicalement adaptée des douleurs [28]	33
1.7	Stratification de la prise en charge des douleurs neuropathiques [30]	34
1.8	Premier niveau de classification des céphalées selon l'ICHD-3	38
1.9	Recommandations HAS : recherche des "drapeaux" dans la prise en charge des lombalgies [41].	40
1.10	Recommandations SFETD : critères de Budapest pour le diagnostic du SDRC [43]	43
2.1	Registres d'essais cliniques utilisés.	48
2.2	Format XML	48
2.3	Format JSON	48
2.4	Flowchart de description du jeu de données.	52
3.1	Nombre d'essais cliniques sur la douleur initiés par année tous sponsors confondus.	57
3.2	Nombre d'essais cliniques sur la douleur initiés par année dont le sponsor est industriel.	58
3.3	Évolution du nombre de décès associés à la prescription d'opioïdes aux États-Unis entre 1999 et 2021 [51].	59
3.4	Répartition géographique des essais cliniques sponsorisés par des industriels.	60
3.5	Top 10 des industriels ayant sponsorisé le plus d'essais cliniques relatifs à la douleur.	61
3.6	Distribution des essais cliniques sponsorisés par les industriels par types de douleurs.	66
3.7	Distribution des phases d'essais cliniques en cours sponsorisés par des industriels.	67
3.8	Méthodes d'évaluation de l'efficacité analgésique chez le volontaire sain (adapté de OLESEN, ANDRESEN, STAAHL et al. [77])	68

3.9 Répartition géographique des essais cliniques en cours sponsorisés par des industriels. . . . .	70
4.1 Distribution des types de douleurs visés par le pipeline des analgésiques en 2023. . . . .	71
4.2 Industriels avec le plus d'essais cliniques dans le pipeline. . . . .	73
4.3 Bullseye plot : Présentation des candidats médicaments du pipeline des analgésiques en 2023. . . . .	75
4.4 Répartition des mécanismes pharmacologiques du pipeline des analgésiques en 2023. . . . .	76
4.5 Signalisation intracellulaire des récepteurs aux opioïdes (tiré de AL-HASANI et BRUCHAS) . . . . .	81
4.6 Pharmacologie du cannabidiol avec * = modulateur allostérique positif, & = modulateur allostérique négatif, et # agoniste inverse (d'après CASTILLO-ARELLANO, CANSECO-ALBA, CUTLER et al.) . . . . .	90

# Liste des tableaux

1.1	Table d'équianalgésie des opioïdes . . . . .	32
2.1	Identification des variables des bases ICTRP et NCT. . . . .	50
2.2	Registres d'essais cliniques alimentant la base ICTRP. . . . .	51
2.3	Valeurs de la variable "Statut d'étude" de NCT. . . . .	53
2.4	Caractérisation du statut "Not recruiting" de la base ICTRP. . . . .	53
2.5	Expressions partielles de classification des types de douleur. . . . .	54
3.1	Origine et capitalisation des industriels ayant réalisé le plus d'essais cliniques relatifs à la douleur. . . . .	60
4.1	Présentation des sponsors des études cliniques en cours. . . . .	73
4.2	Nouvelles associations de molécules commercialisées. . . . .	77
4.3	Candidats médicaments ciblant les canaux ioniques. . . . .	78
4.4	Candidats médicaments ciblant les récepteurs aux opioïdes. . . . .	80
4.5	Candidats médicaments ciblant les récepteurs cannabinoïdes. . . . .	83
4.6	Candidats médicaments agissant comme des neuromodulateurs. . . . .	84
4.7	Candidats médicaments ciblant les canaux ioniques. . . . .	86
4.8	Candidats médicaments d'hormonothérapie . . . . .	88
4.9	Candidats médicaments présentant plusieurs cibles pharmacologiques. . . . .	89
4.10	Anticorps monoclonaux supposés améliorer la douleur. . . . .	92
4.11	Thérapies cellulaires évaluées dans la prise en charge des douleurs. . . . .	96
4.12	Thérapies géniques évaluées dans la prise en charge des douleurs . . . . .	96
4.13	Candidats médicaments ciblant les canaux ioniques. . . . .	97
4.14	Candidats médicaments ciblant les canaux ioniques. . . . .	99

# Liste des acronymes

## **2-AG**

2-arachidonoylglycérol. [83](#), [97](#)

## **AEA**

*N*-arachidonoyl-éthanolamine. [83](#)

## **AINS**

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens. [28](#), [30](#), [31](#), [39](#), [41](#), [42](#), [76–78](#)

## **AMM**

Autorisation de Mise sur le Marché. [28](#), [35](#), [39](#), [42](#), [76](#), [77](#), [80](#), [84](#), [90](#), [98](#)

## **ANSM**

Agence Nationale de Sécurité du Médicament. [93](#)

## **ATP**

Adénosine Tri Phosphate. [23](#)

## **CACNA2D1**

sous-unité 2- du canal calcique voltage dépendant. [85](#), [87](#)

## **CBD**

Cannabidiol. [83](#), [89](#)

## **CGRP**

Calcitonin Gene-Related Peptide. [23](#), [38](#), [39](#), [63](#), [84](#), [91](#), [94](#), [98](#)

## **COX**

Cyclo-oxygénases. [30](#), [91](#)

## **CRP**

Protéine C réactive. [29](#)

## **DCI**

Dénomination Commune Internationale. [83](#)

## **DCPC**

douleur chronicisée post-chirurgicale. [37](#)

## **DOR**

$\delta$ -opioid receptors. [31](#), [79](#), [82](#)

## **EMA**

European Medicines Agencies. [96](#)

**FAAH**

fatty acid amide hydrolase. [89](#), [91](#)

**FDA**

Food and Drugs Administration. [58](#), [70](#), [78](#), [81](#), [82](#), [84](#), [90](#), [92](#), [93](#), [98](#)

**GABA**

acide gamma-aminobutyrique. [82](#), [85](#)

**HAS**

Haute Autorité de Santé. [10](#), [24](#), [35](#), [39](#), [40](#), [44](#), [87](#)

**HCQ**

Hydroxychloroquine. [89](#)

**HPN**

hémoglobinurie paroxystique nocturne. [92](#)

**IASP**

International Association for the Study of Pain. [18](#), [19](#), [42](#)

**ICHD-3**

International Classification of Headache Disorders - 3rd Edition. [10](#), [37](#), [38](#)

**ICTRP**

International Clinical Trials Registry Platform. [12](#), [47](#), [49–52](#)

**IL**

Interleukines. [29](#)

**ISRNa**

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. [39](#), [44](#)

**KOR**

$\kappa$ -opioid receptors. [31](#), [79](#), [81](#), [82](#)

**MOR**

$\mu$ -opioid receptors. [31](#), [79–82](#)

**MSCs**

Mesenchymal stem cells. [96](#)

**NCT**

ClinicalTrials.gov. [12](#), [47–53](#), [59](#), [93](#)

**NGF**

Nerve Growth Factor. [36](#)

**NIH**

National Institute of Health. [47](#)

**NMDA**

N-méthyl-D-aspartate. [84](#)

**NOR**

nociceptine/orphanine FQ receptors. [79, 82](#)

**OMS**

Organisation Mondiale de la Santé. [37, 43, 47, 50, 64](#)

**PACAP**

pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. [84](#)

**PEA**

Palmitoylethanolamide. [89](#)

**PRP**

Plasma riche en plaquettes. [9, 95, 96](#)

**RCPG**

Récepteurs Couplés aux Protéines G. [22, 82, 83](#)

**SDRC**

syndrome douloureux régional complexe. [10, 42, 43](#)

**SFAR**

Société Française d'Anesthésie et Réanimation. [37](#)

**SFETD**

Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. [10, 26, 35, 37, 43](#)

**THC**

Tétrahydrocannabinol. [83, 89](#)

**TNF**

Tumor Necrosis Factor. [29](#)

**TRPV1**

Transient Receptor Potential Vanilloïde 1. [36, 83, 87, 89, 91, 94](#)



# 1 Introduction

Constituant le premier motif de consultation médicale, la douleur représente un véritable enjeu de santé publique. Il existe aujourd'hui un certain nombre de médicaments visant à la prendre en charge, agissant différemment sur les facteurs neurobiologiques qui la composent. Toutefois, si ces traitements sont efficaces à court terme, des phénomènes de tolérance finissent souvent par apparaître, conduisant le patient à augmenter ses posologies ou devoir changer de molécule active. Par ailleurs, ces mêmes traitements peuvent occasionner de nombreux effets indésirables dont certains peuvent être mortels. Suivant un phénomène de sensibilisation nerveuse, une mauvaise prise en charge de la douleur peut conduire à sa chronicisation, compliquant encore un peu plus cette prise en charge. Afin d'ajouter un niveau de complexité supplémentaire, la douleur chronique peut donner lieu à des troubles psychiatriques tels que l'anxiété ou la dépression, tant son impact physique et social peut être important. De plus, l'hétérogénéité des manifestations cliniques et les complexités de leur mécanisme physiopathologique sous-jacent ont fait de l'identification de nouvelles cibles potentielles un véritable défi. Ce constat a conduit au fait que la plupart des médicaments analgésiques en développement ont été et restent encore des molécules déjà validées par les autorités de régulation du médicament, faisant l'objet d'une reformulation, alors même que l'on n'en connaît déjà tout le potentiel et leurs limites.

Au regard de ce contexte, il existe un besoin réel pour de nouveaux analgésiques afin de soulager les patients de façon toujours plus sûre et plus efficace. Comme tout candidat médicament, ces produits font l'objet d'un développement clinique dont les études peuvent être consultables au travers de registres nationaux et internationaux. En étudiant ces essais cliniques grâce à ces bases de données, il est alors possible de décrire, analyser et dégager des tendances de développement, et plus particulièrement de développement industriel.

Dans ce travail, nous nous proposons ainsi d'étudier à différents niveaux les données recueillies dans ces registres concernant les études cliniques se rapportant à la douleur. Plus encore, ce travail propose une description du pipeline des analgésiques en 2023 au travers de ces mêmes données, afin d'identifier les candidats médicaments de demain.

## 1.1 Qu'est ce que la douleur ?

### 1.1.1 Évolution d'une perception au fil de l'Histoire

L'évolution de la perception et des définitions de la douleur à travers l'histoire offre un fascinant voyage à travers les civilisations, les croyances et les avancées médicales. Dans l'Antiquité, la compréhension de la douleur était souvent teintée de mysticisme et de philosophie. Les cultures grecque et romaine, par exemple, considéraient la douleur comme un châtement divin ou une manifestation des déséquilibres dans les humeurs corporelles, selon les enseignements d'Hippocrate et de Galien.

Au Moyen Âge, l'Église chrétienne influença fortement la perception de la douleur. Elle considérait souvent la souffrance physique comme une épreuve nécessaire et un moyen de racheter les péchés. Les pratiques de flagellation et d'autoflagellation étaient courantes dans ce contexte, exprimant une compréhension de la douleur profondément ancrée dans le cadre religieux.

La Renaissance marqua une transition vers une approche plus scientifique. Andreas Vesalius, au XVI<sup>e</sup> siècle, remit en question les idées héritées de Galien, soulignant l'importance d'une observation directe et d'une compréhension anatomique. Cependant, la perception de la douleur restait liée à des facteurs mystiques et religieux.

L'époque des Lumières apporta des changements significatifs dans la pensée médicale. Des penseurs tels que René Descartes contribuèrent à distinguer la douleur physique des émotions, suggérant que la douleur était une expérience sensorielle distincte. Cependant, l'idée persistait que la douleur était liée à des stimuli spécifiques dans les nerfs. Ainsi, René Descartes définissait la douleur au XVII<sup>e</sup> siècle comme :

*“ni plus ni moins qu'un système d'alarme dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle.”*

Au XIX<sup>e</sup> siècle, des progrès majeurs dans les sciences médicales influencèrent la compréhension de la douleur. Les travaux de Sir Charles Bell et François Magendie permirent de distinguer les voies sensorielles et motrices des nerfs, jetant les bases de la compréhension moderne de la transmission nerveuse. La découverte des opioïdes et l'utilisation de l'éther et du chloroforme pour l'anesthésie ouvrirent de nouvelles perspectives sur le contrôle de la douleur.

Le XX<sup>e</sup> siècle fut marqué par des avancées médicales significatives, mais aussi par des changements sociaux et culturels qui influencèrent la perception de la douleur. L'expérience de Beecher, menée pendant la Seconde Guerre mondiale par le médecin anesthésiste Henry K. Beecher, a été une étape cruciale dans cette compréhension de la douleur. Observant les blessés de guerre, Beecher constata que certains soldats semblaient ne pas ressentir de douleur intense malgré des blessures graves. Ses conclusions, publiées en 1946 dans le *Journal of the American Medical Association*, dévoilèrent le phénomène de l'“analgésie de combat”. Beecher avança l'idée que des facteurs psychologiques, tels que la détermination, la distraction, et la camaraderie, pouvaient atténuer la perception de la douleur. Cette étude influença considérablement la pensée médicale en soulignant le rôle crucial des aspects psychologiques

dans la modulation de la douleur, un concept qui continue de façonner la recherche et la gestion contemporaines de la douleur.

La création de l'[International Association for the Study of Pain \(IASP\)](#) en 1973 contribua à définir la douleur en 1979 [1] comme étant :

*“Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite en ces termes par le patient.”*

Cette nouvelle définition associe une dimension affective et cognitive à la sensation initialement réduite à son caractère organique, révolutionnant la manière dont la douleur était abordée tant sur le plan médical que psychologique.

Les découvertes en neurosciences modernes ont également élargi notre compréhension de la douleur. La théorie du « portillon » de Ronald Melzack et Patrick Wall, dans les années 1960, souligne le rôle des signaux inhibiteurs et facilitateurs dans la modulation de la douleur. Des avancées dans l'imagerie cérébrale ont permis d'observer les régions cérébrales impliquées dans la perception de la douleur, jetant ainsi une lumière nouvelle sur les mécanismes neurologiques.

Aujourd'hui, la douleur est reconnue comme une expérience complexe, influencée par des facteurs physiques, psychologiques et sociaux. Pour la première fois depuis 1979, sa définition est à nouveau mise à jour en 2020 pour inclure la douleur chez les individus non communiquant ou en situation ne permettant pas de la décrire [2] :

*“Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, **ou ressemblant à** celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle.”*

Ainsi, la douleur est toujours une expérience personnelle, influencée à des degrés divers par des facteurs biologiques (*e.g.*, âge, sexe), psychologiques et sociaux [3]. C'est la combinaison de ces facteurs qui conduit à l'état d'un individu, notion fondamentale à l'origine de la variabilité inter-, mais aussi intra-, individuelle de la sensation douloureuse. Les avancées dans la recherche et la prise en charge de la douleur s'inspirent d'une approche multidisciplinaire, intégrant des traitements pharmacologiques, des thérapies cognitivo-comportementales et des approches holistiques. L'évolution de la perception de la douleur reflète le cheminement de l'humanité, passant d'une compréhension teintée de mysticisme à une approche plus scientifique et humaine permettant d'en identifier quatre composantes principales (Fig. 1.1).

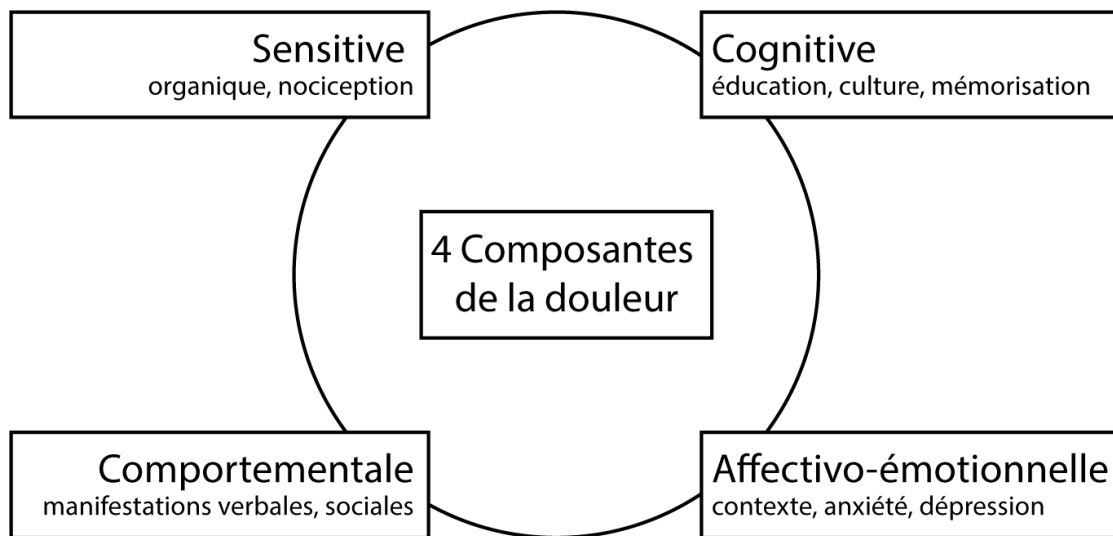


FIGURE 1.1 – Composantes de la douleur [4]

### 1.1.2 Classification des douleurs

Les douleurs peuvent être classées en différentes catégories selon leur évolution temporelle et/ou leur origine neurobiologique.

La classification temporelle permet de définir trois types de douleurs [5] :

- la **douleur transitoire**, qui résulte d'une activation des effecteurs nociceptifs en l'absence d'atteinte tissulaire. Il s'agit d'un type de douleur que nous ressentons tous dans la vie de tous les jours de façon plus ou moins intense comme une piqûre d'insecte ou un léger choc. Elle est rarement sujette à consultation médicale ;
- la **douleur aiguë**, qui résulte elle aussi d'une activation nociceptive, mais cette fois-ci en réponse à un dommage tissulaire. Plus longue que la douleur transitoire, elle comprend notamment les douleurs post-opératoires et traumatiques. Ce type de douleur est souvent motif à consultation, et bien souvent à l'origine d'une prise d'antalgiques pour la soulager ;
- la **douleur chronique**, qui est définie par l'[IASP](#) comme une douleur persistant au delà de trois mois. Elle traduit le phénomène de chronicisation d'une douleur aiguë, y compris après la disparition du stimulus douloureux d'origine. Elle comprend un grand nombre d'étiologies très diverses comme les douleurs du dos, les neuralgies post-herpétiques ou encore les fibromyalgies.

La classification neurobiologique divise, quant à elle, les douleurs en trois autres catégories [6] :

- les **douleurs nociceptives**, faisant suite à l'activation des neurones sensoriels nociceptifs en réponse à un stimulus intense dépassant un seuil d'activation. Le rôle de ce type de douleur est protecteur, entraînant une réponse immédiate de l'organisme comme le réflexe de flexion. Elle permet, par ailleurs, d'aider au

- processus de réparation de la lésion en encourageant à éviter d'utiliser la partie lésée.
- les **douleurs inflammatoires**, causées par l'activation du système immunitaire en réponse à un dommage tissulaire ou une infection. Ces douleurs ont elles aussi un rôle adaptatif et de protection. En abaissant le seuil de sensibilité suite à un dommage tissulaire, ce type de douleur aide également au processus de réparation en réduisant le risque de sur-blessure tout en promouvant la réparation.
  - les **douleurs pathologiques** sont elles aussi adaptatives, mais n'ont en revanche rien de protecteur. En effet, elles résultent d'une affection du système nerveux, ne représentant alors plus un symptôme d'une maladie, mais bien la maladie elle-même. Elles peuvent faire suite à une lésion du système nerveux, comme c'est le cas pour les **douleurs neuropathiques**. Dans le cas où le système nerveux n'est pas atteint, on parle de **douleurs dysfonctionnelles**, qui regroupent des pathologies comme la fibromyalgie, la céphalée de tension, ou encore la colopathie fonctionnelle.

Il est à noter que ces deux classifications ne sont pas indépendantes mais bien complémentaires. Avant de nous intéresser aux différentes méthodes permettant de soulager, contrôler ou atténuer la douleur, penchons nous de plus près sur sa première origine neurobiologique : la nociception.

### 1.1.3 À l'origine de la douleur : la nociception

La nociception (du latin *nocere*, nuire) est un processus physiologique du système nerveux somato-sensitif par lequel le corps détecte, transmet et interprète les stimuli potentiellement nocifs, tels que la chaleur excessive, le froid intense, la pression intense, ou des substances chimiques irritantes [7]. C'est un mécanisme de survie essentiel qui permet au corps de réagir aux situations dangereuses en générant une réponse défensive adaptée, tant au plan physiologique que comportemental [8]. La nociception joue donc un rôle crucial en alertant l'organisme sur des stimuli susceptibles de causer des dommages tissulaires.

Le processus de nociception se divise en trois étapes, grâce à trois neurones organisés en relais. La première commence par la stimulation de récepteurs spécialisés localisés à l'extrémité périphérique du premier neurone appelés nocicepteurs. Ces nocicepteurs sont situés dans divers tissus du corps, y compris la peau, les muqueuses, les muscles, les viscères, les os, les articulations et d'autres organes internes [9, 10, 11]. Ils sont sensibles à des signaux spécifiques suffisamment extrêmes d'origine mécanique (*e.g.*, coupure, écrasement), thermique ( $< 10^{\circ}\text{C}$  /  $> 45^{\circ}\text{C}$ ), ou encore chimique (*e.g.*, inflammation, capsaïcine). Ils permettent ainsi de localiser, caractériser et quantifier l'intensité du signal nociceptif. La spécificité de ces récepteurs pour un type de stimulus permet d'en distinguer trois types :

- les mécanorécepteurs associés aux fibres  $A\delta/C$ ;
- les thermorécepteurs également associés aux fibres  $A\delta/C$ ;
- les récepteurs de type polymodal, associés aux fibres C, pouvant être activés par

les trois types de stimuli, mécaniques, thermiques et chimiques.

Lorsqu'un stimulus nocif est détecté par ces nocicepteurs, ceux-ci génèrent un influx nerveux, qui est transmis le long des nerfs périphériques vers la corne dorsale de la moelle épinière. À ce niveau, les signaux nociceptifs sont relayés au deuxième neurone qui se charge de transmettre le signal jusqu'au thalamus où est effectué le relais avec le troisième neurone qui transmet le signal vers les aires corticales où la perception consciente de la douleur se produit (Fig. 1.2). Cette voie de la douleur peut donc être schématiquement résumée selon les 3 étapes de (i) détection, (ii) transmission, (iii) interprétation/perception [12, 13].

Ainsi, de façon opposée à la nature objective des autres neurones sensoriels de l'organisme, cette dernière étape de perception donne à la douleur son caractère hautement individuel et subjectif, son interprétation à partir de la détection pouvant être diminuée par le stress, ou à l'inverse exacerbée par l'anticipation. Il est important de noter que la nociception ne constitue pas nécessairement une expérience douloureuse; elle représente simplement le processus de détection des stimuli potentiellement nocifs.

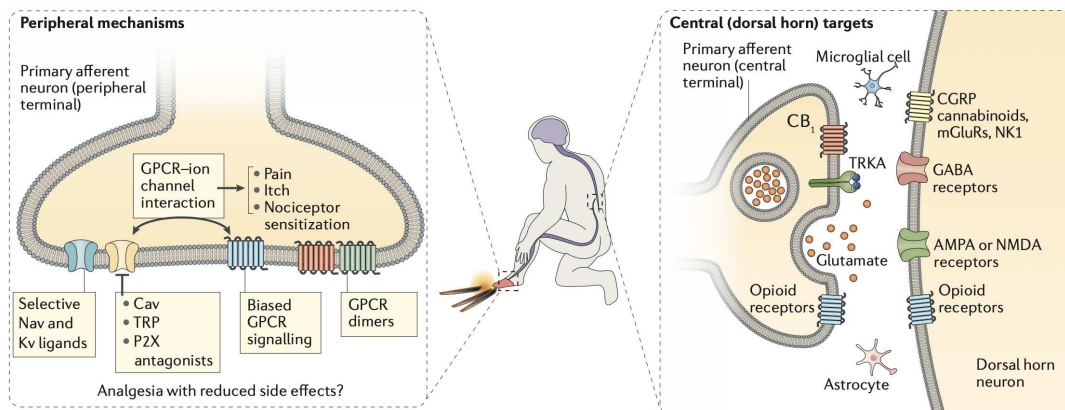


FIGURE 1.2 – Mécanismes pharmacologiques de la nociception (tiré de YEKKIRALA, ROBERSON, BEAN et al. [11])

La nociception peut être modulée aux différentes étapes de son processus de signalisation [14]. Des mécanismes de régulation physiologiques peuvent se mettre en place pour intensifier ou atténuer la transmission des signaux nociceptifs en fonction du contexte et de la gravité du stimulus. Parmi ces mécanismes, on distingue :

1. **L'inhibition pré-synaptique dans la moelle épinière :** Au niveau de la moelle épinière, les premiers neurones nociceptifs transmettent des signaux aux seconds neurones qui les relaient ensuite au cerveau. Certains neurones inhibiteurs, appelés interneurons inhibiteurs, peuvent libérer des neurotransmetteurs inhibiteurs (comme la sérotonine et la noradrénaline) au niveau de la synapse nociceptive de la moelle. Cela diminue la libération de neurotransmetteurs excitateurs et réduit ainsi la transmission des signaux nociceptifs.

2. **La porte de contrôle de la douleur (Gate Control Theory)** : Cette théorie suggère que des signaux non nociceptifs (tels que le toucher léger) peuvent fermer virtuellement la “porte” de transmission des signaux nociceptifs à la moelle épinière. En stimulant les fibres tactiles, il est alors possible d’atténuer la perception de la douleur. Cette théorie a des implications importantes dans la gestion de la douleur, notamment par des techniques telles que le massage ou la stimulation tactile.
3. **L’inhibition post-synaptique centrale** : Au niveau du cerveau, certaines régions, comme le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal, jouent un rôle dans l’inhibition post-synaptique centrale. Ces régions peuvent moduler l’activité des centres de traitement de la douleur, influençant ainsi la perception de la douleur.
4. **Contrôles descendants de la douleur** : Le corps produit différents peptides analgésiques comme les endorphines, qui sont des opioïdes endogènes, ou encore les endocannabinoïdes. Ces substances chimiques agissent comme des analgésiques naturels en se liant à leurs récepteurs (le plus souvent des **RCPG**) dans le cerveau et la moelle épinière, atténuant ainsi la transmission des signaux nociceptifs.
5. **L’adaptation et l’habituation** : Le système nerveux peut également s’adapter à des stimuli répétés. Cela se traduit par une diminution de la perception de la douleur au fil du temps, un phénomène connu sous le nom de “tolérance” ou “habituation”. Cette adaptation peut se produire à différents niveaux, allant des récepteurs périphériques aux centres cérébraux supérieurs.
6. **La modulation émotionnelle** : Comme évoqué dans la définition de la douleur, les états émotionnels, tels que le stress ou l’anxiété, peuvent en influencer la perception. Les neurotransmetteurs liés aux émotions, tels que la sérotonine et la dopamine, peuvent interagir avec les voies nociceptives, modulant ainsi la manière dont la douleur est ressentie.

Bien que la nociception soit un mécanisme vital de défense pour le corps, elle peut aussi parfois être excessive ou mal régulée. On distingue ainsi des états douloureux comme par exemple l’**hyperalgie**, correspondant à une réponse exagérée à un stimulus douloureux en raison d’une hyperexcitabilité neuronale, et l’**allodynie** qui correspond à un signal nociceptif en réponse à un stimulus considéré normalement comme non douloureux. D’autres dysfonctionnements de ce système sont à l’origine de la douleur que nous avons qualifiée plus haut de pathologique. C’est par exemple le cas de la mutation entraînant un gain de fonction du canal ionique NaV1.7 causant des douleurs paroxystiques extrêmes, ou encore de la lésion d’un nerf entraînant des douleurs neuropathiques.

Comprendre les mécanismes de la nociception est donc crucial pour le développement de stratégies de gestion de la douleur efficaces et plus particulièrement pour le développement de nouveaux analgésiques. Le centre d’investigation clinique de Leiden aux Pays-Bas propose ainsi une liste de modèles d’évaluation de la douleur chez le volontaire sain de façon à s’assurer du mécanisme d’action de ces nouveaux produits (Fig. 1.3) [15]. Dans le cas où la douleur n’est pas contrôlée, la persistance de

l'activation de cette voie de signalisation nerveuse peut conduire à des phénomènes de sensibilisation pouvant eux même conduire à la chronicisation de la douleur aiguë.

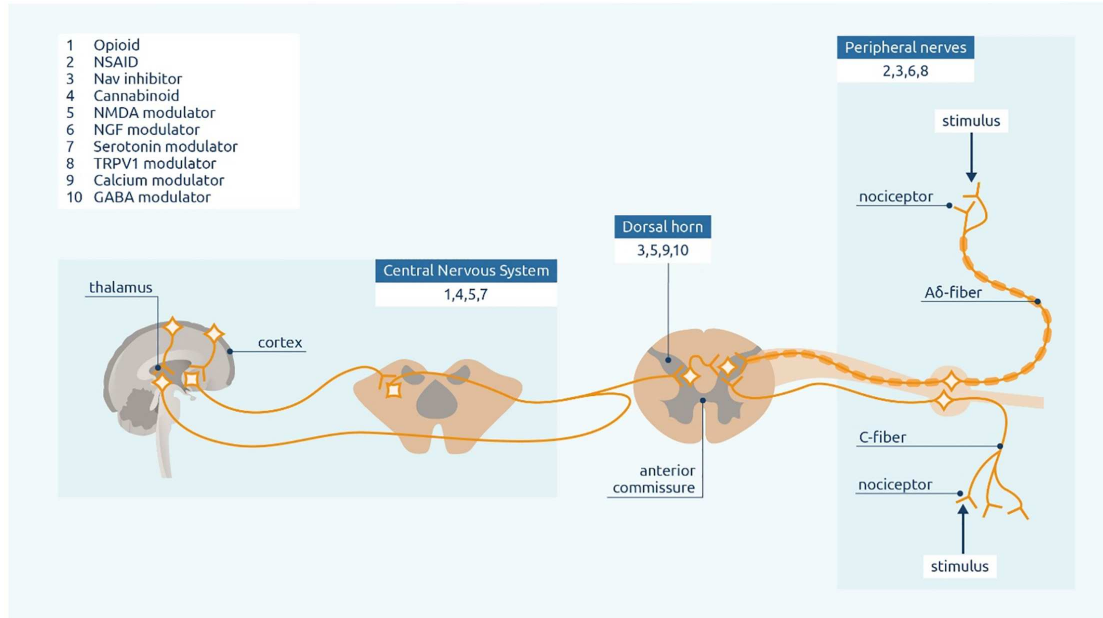


FIGURE 1.3 – Cibles pharmacologiques de la nociception (tiré de HIJMA et GROENEVELD [15])

### 1.1.4 De la sensibilisation à la chronicisation

L'exposition répétée à des stimulus nociceptifs entraîne un phénomène dit de sensibilisation. Celui-ci peut avoir lieu au niveau central ou au niveau périphérique [14]. Au niveau périphérique, elle correspond à une diminution du seuil d'activation des neurones nociceptifs et à une augmentation de l'amplitude de leur réponse. Ce phénomène de sensibilisation est la conséquence de la libération de médiateurs pro-inflammatoires en réponse à la lésion. On retrouve parmi ces médiateurs des prostaglandines, la bradykinine, la sérotonine, l'ATP, des protons et du potassium. Les nocicepteurs ainsi stimulés vont en retour libérer, dans leurs branches collatérales et ce de manière antidromique, de la substance P et de la **Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)** sous la forme d'un réflexe axonique. La substance P et la **CGRP** vont à leur tour favoriser l'œdème et activer d'autant plus les nocicepteurs par le biais de l'histamine, c'est ce qu'on appelle l'inflammation neurogène. La douleur va s'étendre autour de la lésion, ce phénomène participe à l'hyperalgésie primaire. Elle permet ainsi le rôle protecteur de la douleur en empêchant de se blesser à nouveau au même endroit. Toutefois, cette sensibilisation peut persister alors qu'elle ne devrait normalement être présente que pendant le temps de guérison avant de s'atténuer. C'est le phénomène de chronicisation.



### 1.1.5 Méthodes d'évaluation de la douleur

Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, la douleur est une sensation particulièrement subjective, pouvant prendre différentes formes perçues par un tiers extérieur comme par exemple des plaintes, des grimaces, ou encore des postures destinées à soulager [16]. Si la parole permet d'exprimer une sensation douloureuse, elle ne le permet pas pour des populations particulières comme la pédiatrie, chez des personnes avec certains handicaps, ou même parfois chez les personnes âgées. La communication étant essentielle au diagnostic, certains outils ont été développés pour mesurer l'intensité de la douleur, suivre son évolution et ainsi faciliter la relation soignant-patient. Ces outils sont nombreux et se distinguent en deux catégories : (i) les outils d'**auto-évaluation** d'une part, et (ii) les outils d'**hétéro-évaluation** d'autre part. Parmi les outils d'auto-évaluation, on retrouve différentes échelles, validées par la HAS [17] avec parmi les plus connues :

- **l'échelle visuelle analogique (EVA)**, permettant de quoter sur une règle l'intensité de la douleur (Fig. 1.4) ;
- **l'échelle numérique (EN)**, permettant de quoter numériquement cette intensité ;
- **l'échelle verbale simple (EVS)**, permettant de qualifier la douleur selon 5 critères (i.e., absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense)

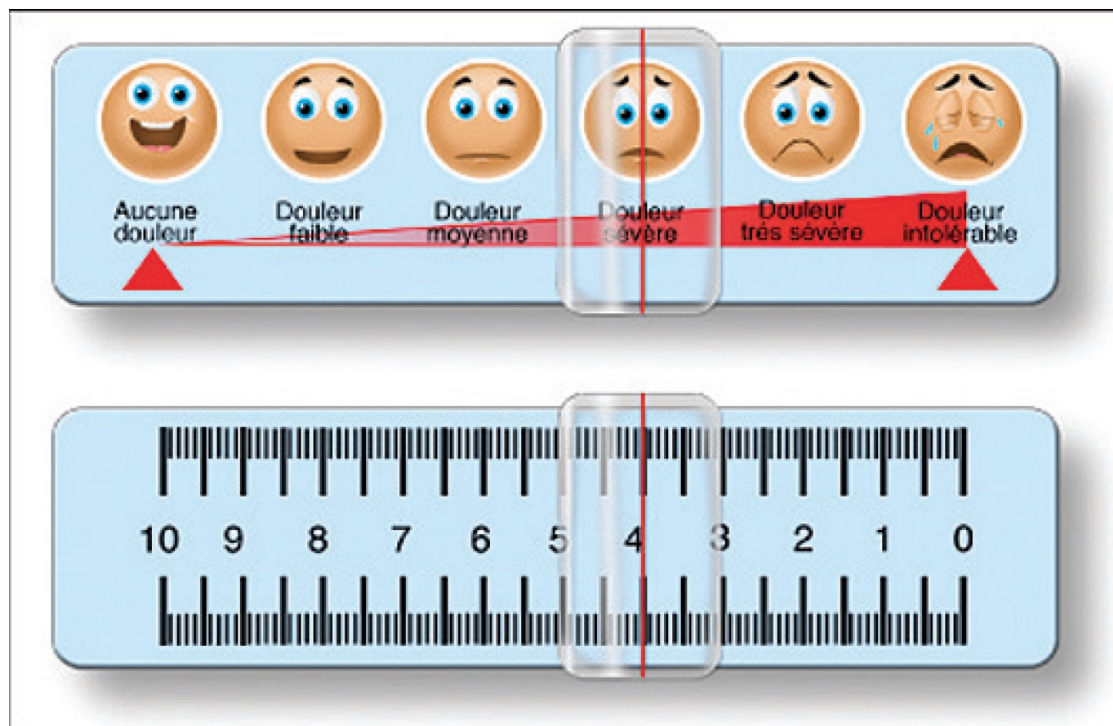


FIGURE 1.4 – Exemple d'échelle visuelle analogique. [18]

## 1.2 Épidémiologie : un enjeu majeur de santé publique

La douleur, premier motif de consultation médicale, serait à l'origine de près de deux tiers des consultations médicales [19]. Ainsi, la gestion de la douleur constitue un enjeu majeur de santé publique en raison tout d'abord de son impact sur la qualité de vie des patients, mais aussi de ses implications socio-économiques. Les personnes algiques voient souvent leur capacité à mener une vie normale compromise, les activités quotidiennes, le sommeil et les interactions sociales pouvant en être gravement perturbées. Une mauvaise prise en charge peut donc entraîner une fatigue persistante, une diminution de la mobilité, et même des troubles du sommeil, contribuant ainsi à un cercle vicieux de détérioration de la qualité de vie. Sur le plan émotionnel, la douleur peut générer du stress, de l'anxiété, voire une dépression, exacerbant ainsi les souffrances des patients. Les relations sociales peuvent également être affectées, car la douleur peut limiter la participation à des activités sociales et entraîner une diminution de la qualité des interactions. Ainsi, la douleur peut aller au-delà de son impact physique immédiat, pour affecter profondément le bien-être global des individus, soulignant l'importance cruciale d'une gestion efficace de la douleur pour améliorer la qualité de vie des patients.

Par ailleurs, les coûts pour la société associés à la douleur ne se limitent pas à sa seule prise en charge médicale, mais comprennent également son retentissement socio-professionnel, pouvant mener à des incapacités à long terme, des absences au travail et une diminution globale de la productivité. En investissant dans des approches efficaces de gestion de la douleur, les systèmes de santé visent ainsi non seulement à améliorer la vie des patients, mais aussi à réduire les coûts de santé. Une prise en charge adéquate de la douleur revêt donc une importance cruciale pour la santé publique, favorisant le bien-être individuel et contribuant à la durabilité des systèmes de soins de santé.

### 1.2.1 A l'échelle nationale : une succession de plans

En France depuis plus de 20 ans, différents plans nationaux visant à améliorer la prise en charge des douleurs se sont succédés. Le premier plan triennal (1998-2000) a mis l'accent sur (*i*) la prise en compte de la demande du patient, (*ii*) le développement de la lutte contre la douleur dans les structures de santé et des réseaux de soins, et enfin (*iii*) la formation et l'information des professionnels de santé [20].

Un second plan national de lutte contre la douleur (2002-2005) a inscrit à nouveau l'amélioration de la prise en charge de la douleur chronique comme prioritaire. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et la qualité du système de santé a permis d'inscrire l'article L1110-5 au code de la santé publique reconnaissant comme droit fondamental de toute personne à

*“... recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte...”*

## 1 Introduction – 1.2 Épidémiologie : un enjeu majeur de santé publique

Elle sera suivie de la loi relative à la santé publique du 9 août 2004 qui inscrira le soulagement de la douleur parmi les objectifs à atteindre. Par ailleurs, trois orientations nouvelles ont été développées :

- la douleur provoquée par les soins et la chirurgie,
- la douleur de l'enfant et la prise en charge de la douleur chronique,
- la formation des professionnels de santé en incitant les établissements de santé à s'engager dans un programme de lutte contre la douleur.

Ces orientations ont permis, trois ans plus tard, l'adoption de l'[article R6144-2](#) venant renforcer cette mesure en inscrivant la prise en charge de la douleur dans la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins élaborée par les commissions médicales d'établissement.

Enfin, le troisième plan quinquennal (2006 - 2010), et dernier en date, s'est orienté autour de quatre priorités :

- la structuration de la filière de soins,
- l'amélioration de la prise en charge des douleurs des populations les plus vulnérables notamment des enfants et des adolescents, des personnes polyhandicapées, des personnes âgées et en fin de vie,
- la formation initiale et continue des professionnels de santé,
- une meilleure utilisation des traitements médicamenteux et des méthodes non pharmacologiques.

Si ces plans ont montré l'engagement fort des pouvoirs publics autour de cette thématique, le quatrième plan national (2013 - 2017) n'a jamais vu le jour. Celui-ci aurait dû être axé autour :

- de l'amélioration de l'évaluation de la douleur et la prise en charge des patients en sensibilisant les acteurs de premier recours,
- de la prise en charge de la douleur lorsque le patient est hospitalisé à domicile,
- de l'aide aux patients rencontrant des difficultés de communication (nourrissons, personnes souffrant de troubles psychiatriques ou de troubles envahissants du développement, etc.) à mieux exprimer les douleurs ressenties afin d'améliorer leur soulagement.

Ainsi, comme le déplore la [Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur \(SFETD\)](#) [21] :

*Depuis 2013, aucun plan, aucun programme, aucune action gouvernementale n'ont été mis en œuvre autour de la douleur alors qu'il s'agit d'un des premiers postes budgétaires en Santé publique. La SFETD milite pour une nouvelle sensibilisation de tous les acteurs de soins mais aussi de la population autour des douleurs et de leurs prises en charge. Le gouvernement doit être le vecteur de ce vaste plan d'actions dont un des axes concerne l'usage et le mésusage des antalgiques.*

### 1.2.2 A l'échelle internationale

La prise en charge de la douleur représente également un problème à l'échelle mondiale [22]. Certaines estimations suggèrent une prévalence mondiale de la dou-

leur au sens large de l'ordre de 20%, associée à une incidence annuelle de 10% des douleurs chroniques. Malgré le fait que la douleur touche toutes les populations sans considération d'âge, de sexe, ou d'ethnie, celle-ci n'est pas distribuée uniformément. Cette distribution inégale peut s'expliquer de plusieurs façons. Une première explication épidémiologique serait un manque de recueil de données des pays les moins représentés. Une seconde, plus médicale, part du constat que certaines pathologies, propices à l'apparition de douleurs chez les patients, sont plus fortement représentées dans les pays dits "développés", comme par exemple le cancer ou le diabète.

Par ailleurs, on ne peut bien sûr pas parler d'épidémiologie mondiale de la douleur sans évoquer la crise des opioïdes aux États-Unis. Ce problème de santé publique majeur est lié à la sur-consommation de médicaments analgésiques opioïdes, et plus particulièrement l'oxycodone. Nous discuterons de l'origine de cette crise un peu plus loin dans ce manuscrit.

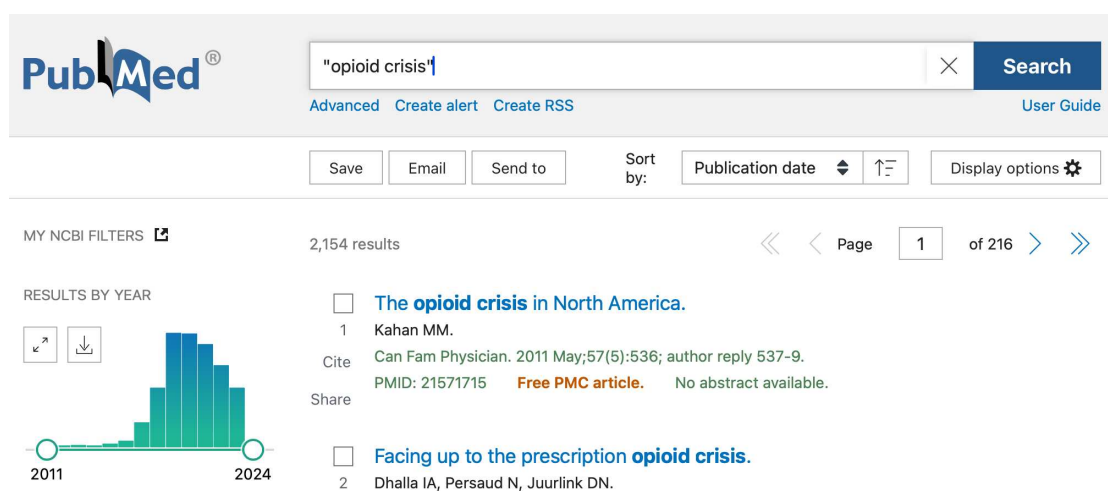


FIGURE 1.5 – Evolution des publications se rapportant à la “crise des opioïdes”

Enfin, une étude de l'épidémiologie de la douleur dans 52 pays du monde conforte ce constat d'un problème de santé publique à cette échelle [23]. La conclusion de ses auteurs est sans appel : le problème de la douleur doit être traité à l'échelle internationale comme une priorité de santé publique.

## 1.3 Recommandations de prise en charge de la douleur en France

### 1.3.1 Douleur aiguë de l'adulte

De façon générale, l'objectif de la prise en charge de tous les types de douleurs est de diminuer son intensité. Dans le cas des douleurs aiguës qui peuvent être anticipées, comme par exemple lors de douleurs induites par les soins (e.g., chirurgie programmée), il est recommandé de les prévenir avec un traitement adapté afin d'éviter toute

chronicisation. Ainsi, cette prévention passe par l'utilisation d'anesthésiques locaux ou généraux, ou de MEOPA - mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote - en inhalation. Il existe un autre gaz inhalé disposant d'une AMM en France : le méthoxyflurane. Toutefois, ce médicament n'est indiqué qu'en cas d'urgence dans les douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des adultes conscients. Par ailleurs, ce médicament est destiné à être administré sous la supervision d'une personne formée à son administration.

Le traitement de la douleur aiguë doit être adapté à son étiologie. Ainsi, le traitement médicamenteux d'une exacerbation de douleur neuropathique ou dysfonctionnelle ne sera pas le même que pour des douleurs nociceptives. Les douleurs neuropathiques et dysfonctionnelles faisant l'objet d'une prise en charge spécifique, nous ne les présenterons pas ici, mais dans un paragraphe dédié. On distingue 3 paliers d'antalgiques pour la prise en charge des douleurs, en fonction de leur activité analgésique.

### 1.3.1.1 Antalgiques de palier 1 : non-opioïdes

Les antalgiques de palier 1 sont des médicaments utilisés pour traiter des douleurs légères à modérées, ne possédant pas de mécanisme d'action de type opioïde. On retrouve dans cette catégorie :

- le **paracétamol**, analgésique de référence à utiliser en première intention en raison de son rapport efficacité/risque favorable. En effet, le paracétamol présente une excellente tolérance aux doses thérapeutiques qu'il convient de ne pas dépasser pour éviter sa toxicité hépatique. Toutefois, comme l'indique le Vidal, *“le mécanisme précis des propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol reste à établir. Il implique des actions centrales et périphériques.”*
- le **néfopam**, antalgique d'action centrale appartenant à la famille des benzoxazocines, dont la structure s'apparente à celle de la diphénhydramine. Là encore, le mécanisme d'action exact du néfopam n'est pas complètement élucidé, même si ses propriétés anti-nociceptive et antihyperalgésique ont été démontrées. Dénué de toute activité anti-inflammatoire et/ou antipyrétique, il possède toutefois une activité anticholinergique qui contre-indique son utilisation chez certains patients.
- les **AINS**, constituant une classe majeure d'agents analgésiques largement utilisés dans la gestion de la douleur, en particulier pour les affections associées à une inflammation, comme l'arthrite et les blessures musculo-squelettiques.

### 1.3.1.2 Focus sur l'inflammation et les anti-inflammatoires non stéroïdiens

La douleur est l'un des quatre signes cardinaux de l'inflammation. La physiopathologie des douleurs inflammatoires est étroitement liée à la réponse immunitaire et inflammatoire du corps à un stimulus perçu comme nocif, tel qu'une infection, une blessure, un cancer, ou une maladie auto-immune. Elle contribue au phénomène de sensibilisation en ayant comme conséquence la suractivation des canaux ioniques

responsables de la transduction du signal nociceptif aux extrémités périphériques des neurones sensitifs.

Ce type de douleur résulte d'une cascade complexe de réponses cellulaires et moléculaires visant à éliminer la cause sous-jacente de l'inflammation.

1. **Déclenchement de l'inflammation** : En réponse à un signal nocif, les cellules présentes dans un tissu infecté ou lésé, telles que les phagocytes mononucléés résidents (macrophages et cellules dendritiques) et les mastocytes, sont activées. En réponse à cette activation, elles libèrent de nombreux médiateurs de l'inflammation pour permettre le recrutement de cellules circulantes, l'élimination du pathogène s'il y a lieu, et *in fine* la réparation de la lésion. Ces médiateurs sont de plusieurs types parmi lesquels on retrouve :
  - l'histamine, amine vasoactive libérée par les mastocytes et les basophiles permettant la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire pour favoriser le recrutement cellulaire, ainsi que la contraction locale de muscles lisses (*e.g.*, pulmonaire, utérin, intestinal). Pouvant être libérée également par des neurones, elle fait partie des neurotransmetteurs les plus étudiés, tant ses implications dans les processus physiopathologiques sont variées (*e.g.*, cycle éveil-sommeil, homéostasie, plasticité synaptique, apprentissage). De façon tout à fait antagoniste, l'histamine est un médiateur anti-nociceptif au niveau du système nerveux central, tandis qu'elle a un rôle pro-nociceptif au niveau du système nerveux périphérique [24]. En se fixant aux récepteurs polymodaux, elle contribue à l'initiation locale du signal douloureux.
  - les cytokines pro-inflammatoires, protéines sécrétées permettant la communication entre les cellules du système immunitaire. Les principales cytokines pro-inflammatoires sont le **TNF- $\alpha$** , l'**IL-1 $\beta$**  et l'**IL-6** ayant la capacité de stimuler différents récepteurs à l'origine de l'initiation et de la transmission du signal nociceptif [25].
  - les chimiokines, cytokines de recrutement cellulaire.
  - d'autres médiateurs de l'inflammation comme les leucotriènes, les prostaglandines, la **Protéine C réactive (CRP)**, ou encore la bradykinine. Les prostaglandines sont des médiateurs lipidiques clés de la douleur inflammatoire. Elles sont produites à partir d'un acide gras appelé l'acide arachidonique, libéré lors de la réponse inflammatoire. Les prostaglandines sensibilisent les nocicepteurs et augmentent la transmission du signal de douleur à la moelle épinière.
2. **Activation des nocicepteurs** : Comme nous venons brièvement de l'évoquer, certains médiateurs inflammatoires sont en mesure d'activer les nocicepteurs [25]. Cette activation résulte de changements dans leur seuil d'excitabilité, augmentant ainsi leur sensibilité aux stimuli, même normalement non douloureux. Cette sensibilisation contribue à la perception accrue de la douleur.
3. **Recrutement et infiltration immunitaire** : Les médiateurs chimiotactiques de l'inflammation attirent des cellules immunitaires supplémentaires vers la zone affectée. Ces cellules libèrent à leur tour des médiateurs inflammatoires, contri-

buant à une amplification de la réponse inflammatoire locale et à l'activation continue des nocicepteurs. Dans le cas de maladies auto-immunes, ces cellules peuvent attaquer les tissus sains, contribuant ainsi à une inflammation chronique et à une douleur persistante.

4. **Formation de l'œdème** : L'œdème est également un des quatre signes cardinaux de l'inflammation. Ses médiateurs vasoactifs entraînent la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire, conduisant à la formation d'œdème. Cela peut exercer une pression sur les structures environnantes, stimulant davantage les nocicepteurs et contribuant à la sensation de douleur.
5. **Plasticité Neuronale** : L'activité nociceptive chronique peut induire des changements dans la plasticité neuronale, altérant la transmission du signal douloureux. Cela peut conduire à une amplification de la douleur, même en l'absence de stimulus nocif persistant.

Le mécanisme d'action des AINS repose sur l'inhibition des enzymes **Cyclo-oxygénases (COX)** de type 1 et de type 2, responsables de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines pro-inflammatoires. En réduisant la production de prostaglandines, ces médicaments atténuent ainsi l'inflammation, la douleur et la fièvre. Alors que la **COX-1** est présente dans de nombreux tissus (constitutive), la **COX-2** est induite principalement en réponse à une inflammation (inductible). C'est pourquoi certains AINS, dits sélectifs de la **COX-2**, visent spécifiquement cette enzyme, réduisant ainsi les effets secondaires gastro-intestinaux associés à l'inhibition de la **COX-1**. Les AINS peuvent être classés en deux catégories : non sélectifs (tels que l'ibuprofène, le naproxène et l'acéclofénac) et sélectifs de la **COX-2** (famille des -COXIB).

Outre leur action anti-inflammatoire, les AINS possèdent des propriétés antalgiques en agissant directement sur les voies de la douleur. Cependant, leur utilisation prolongée peut être associée à des effets indésirables, tels que des troubles gastro-intestinaux, des problèmes rénaux et des risques cardiovasculaires. En effet, les prostaglandines sont des composés importants pour la protection de la muqueuse gastrique. La réduction de leur synthèse par inhibition de la **COX-1** augmente ainsi le risque d'ulcérations et de saignements gastro-intestinaux. Par ailleurs, les prostaglandines jouent un rôle crucial dans le maintien de la perfusion rénale et de la fonction rénale. En inhibant les **COX**, les AINS peuvent réduire la synthèse de prostaglandines rénales, entraînant une vasoconstriction des artères rénales. Cela peut provoquer une diminution du débit sanguin glomérulaire, une rétention de sodium et d'eau, et potentiellement conduire à une insuffisance rénale, en particulier chez les patients présentant une fonction rénale préalablement compromise. Enfin, les prostaglandines, produites par les **COX**, exercent des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire en dilatant les vaisseaux sanguins, en diminuant l'agrégation plaquettaire et en modulant la fonction des cellules endothéliales. L'inhibition des prostaglandines par les AINS, en particulier la **COX-2**, peut entraîner une vasoconstriction, une augmentation de la pression artérielle et une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires. C'est pourquoi certains AINS ont été associés à des avertissements concernant les risques cardiovasculaires, et leur utilisation est souvent contre-indiquée chez les

patients présentant des antécédents. Ainsi, la prescription d'**AINS** nécessite une évaluation minutieuse des risques et des avantages, adaptée à chaque patient, soulignant l'importance d'une gestion clinique personnalisée dans l'utilisation de cette classe thérapeutique courante.

### 1.3.1.3 Antalgiques de palier 2 : opioïdes faibles

Les antalgiques de palier 2 sont composés de 4 composés actifs (*i*) la codéine, (*ii*) son dérivé hydrogéné de synthèse la dihydrocodéine, (*iii*) le tramadol, et enfin (*iv*) la poudre d'opium. Si certaines de ces molécules actives sont disponibles seules, elles sont le plus souvent associées au paracétamol, mais aussi parfois à des **AINS**. Si ces composés sont des agonistes sélectifs des récepteurs opioïdes  $\mu$  (**MOR**), il est à noter que le tramadol présente en plus d'autres propriétés pharmacologiques.

En effet, le tramadol est composé d'un mélange racémique de deux énantiomères, chacun contribuant à son effet analgésique par un mécanisme différent mais synergique [26]. Ainsi, la forme dextrogyre (+) agit à la fois comme agoniste des **MOR** et comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine; tandis que la forme levogyre (-) agit comme inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. Cette action sur la recapture de neuromédiateurs va être à l'origine d'effets indésirables propres au tramadol, venant s'ajouter à ceux de l'agonisme opioïde que nous détaillerons dans le paragraphe suivant.

### 1.3.1.4 Antalgiques de palier 3 : opioïdes forts

Les médicaments opioïdes, dérivés de *Papaver somniferum*, sont des analgésiques puissants couramment utilisés dans la prise en charge de la douleur modérée à sévère. Ces substances agissent en se liant aux récepteurs opioïdes du système nerveux central, modifiant ainsi la transmission des signaux de douleur entre les neurones. Leur mécanisme d'action principal repose sur la liaison à trois types principaux de récepteurs opioïdes présents dans le cerveau et la moelle épinière : les récepteurs  $\mu$  (**MOR**), (**DOR**) et (**KOR**). Lorsque les opioïdes se lient à ces récepteurs, cela déclenche une cascade d'événements biochimiques qui inhibent la libération de neurotransmetteurs excitatoires et réduisent la perception de la douleur. En plus de leur effet analgésique, les opioïdes peuvent également provoquer une sensation de bien-être et une sédation, ce qui peut contribuer à améliorer la tolérance à la douleur.

Cependant, l'utilisation prolongée d'opioïdes est associée à des risques potentiels, tels que la dépendance, la tolérance et des effets indésirables tels que la constipation et la somnolence. Ainsi, les molécules ciblant ces récepteurs présentent des effets secondaires communs :

1. **Respiratoires** : L'activation des récepteurs opioïdes dans le cerveau peut supprimer la réponse du centre respiratoire, entraînant une dépression respiratoire. Cela se traduit par une diminution de la fréquence respiratoire et peut représenter un risque, en particulier à des doses élevées ou chez les personnes sensibles, pouvant entraîner une hypoventilation, voire un arrêt respiratoire.



## 1 Introduction – 1.3 Recommandations de prise en charge de la douleur en France

- 2. Gastro-intestinaux** : Les opioïdes ont un effet inhibiteur sur les contractions musculaires dans le tube digestif, ce qui peut entraîner une constipation sévère. Cette constipation est due à la diminution de la motilité intestinale, ainsi qu'à une augmentation de l'absorption d'eau et à une réduction des sécrétions.
- 3. Centraux** : Les opioïdes peuvent provoquer une sédation, une confusion mentale et des altérations de la cognition en affectant différentes régions du cerveau. Ces effets peuvent être accentués chez les personnes âgées ou chez celles prenant d'autres médicaments ayant des effets sédatifs.
- 4. Dépendance et tolérance** : L'activation répétée des récepteurs opioïdes peut conduire à une tolérance, nécessitant des doses plus élevées pour obtenir le même effet analgésique. De plus, l'utilisation prolongée d'opioïdes comporte un risque de dépendance, avec des manifestations de sevrage lors de l'arrêt du médicament.
- 5. Psychologiques** : Les opioïdes peuvent provoquer des effets psychologiques, tels que l'euphorie ou la dysphorie, qui contribuent à leur potentiel d'abus et de dépendance.

Au vu de ces effets indésirables potentiellement graves, leur prescription et leur utilisation nécessitent une évaluation minutieuse du professionnel de la santé, en tenant compte des bénéfices analgésiques potentiels, des risques associés et de la nécessité d'une gestion attentive pour minimiser les effets indésirables [27]. Les opioïdes sont donc souvent réservés aux situations où d'autres options de traitement de la douleur se sont révélées inefficaces, et leur utilisation fait l'objet d'un suivi étroit pour assurer une prise en charge sûre et efficace de la douleur.

TABLEAU 1.1 – Table d'équianalgésie des opioïdes

Analgésiques	Équivalents posologiques	Rapport d'analgésie
Codéine	60 mg = 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol	50 mg = 10 mg de morphine orale	1/5
Morphine VO	référence étalon	1
Morphine SC	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Morphine IV	3,3 mg = 10 mg de morphine orale	3
Méthadone	10 mg = 10 mg de morphine orale	1
Oxycodone VO	10 mg = 20 mg de morphine orale	2
Nalbuphine SC	5 mg = 10 mg de morphine orale	2
Hydromorphone	4 mg = 30 mg de morphine orale	7,5
Buprénorphine	0,2 mg = 6 mg de morphine orale	30
Fentanyl TD	25 µg/h = 60 mg de morphine orale par jour	100 à 150

### 1.3.2 Douleurs chroniques

Comme nous l'avons vu plus haut, le caractère chronique de la douleur ne représente que sa dimension temporelle et non sa dimension neurobiologique. Elles sont le plus souvent la conséquence du phénomène de chronicisation d'une douleur aiguë. La première des recommandations thérapeutiques concernant ces douleurs vise donc à les prévenir avec une prise en charge optimale de son origine (Fig. 1.6).

## 1 Introduction – 1.3 Recommandations de prise en charge de la douleur en France



FIGURE 1.6 – Recommandation HAS : Délais pour une prise en charge médicalement adaptée des douleurs [28]

A la différence des douleurs aiguës pour lesquelles les traitements visent à réduire **rapidement** leur intensité par différents modes d'action, les traitements des douleurs chroniques doivent être adaptés à l'origine de la douleur, sur la base d'un **traitement de fond**, visant à améliorer la qualité de vie des patients en minimisant l'impact de la maladie et du traitement sur la vie sociale et professionnelle. Ainsi les douleurs chroniques nociceptives seront traitées par les mêmes médicaments que ceux de la douleur aiguë, tout en gardant à l'esprit qu'un usage prolongé de ces traitements peut occasionner des phénomènes de tolérance et de dépendance, comme c'est le cas pour les opioïdes. Pour faire face à ce phénomène, une alternance des molécules utilisées appelée la rotation des opioïdes est utilisée [29].

Dans le cas où la douleur chronique est neuropathique, le traitement sera adapté

en conséquence comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

### 1.3.3 Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs induites par une lésion du système nerveux, central ou périphérique, ou à une maladie affectant le système nerveux somatosensoriel. D'un point de vue symptomatique, ces douleurs peuvent être associées à des troubles de la sensibilité, tels que des picotements, des brûlures, des décharges électriques ou des engourdissements. La douleur est constituée par un fond douloureux permanent avec des crises paroxystiques. Les affections telles que les neuropathies diabétiques et la névralgie post-herpétique sont des exemples courants de troubles pouvant entraîner ce type de douleurs.

Leur prise en charge est complexe, reposant sur des traitements non médicamenteux comme la psychothérapie et la neurostimulation (centrale ou périphérique), mais aussi sur des traitements pharmacologiques. Ces traitements médicamenteux reposent sur l'utilisation de différentes classes dont l'utilisation est répartie en 3 niveaux d'intention (Fig. 1.7) [30].

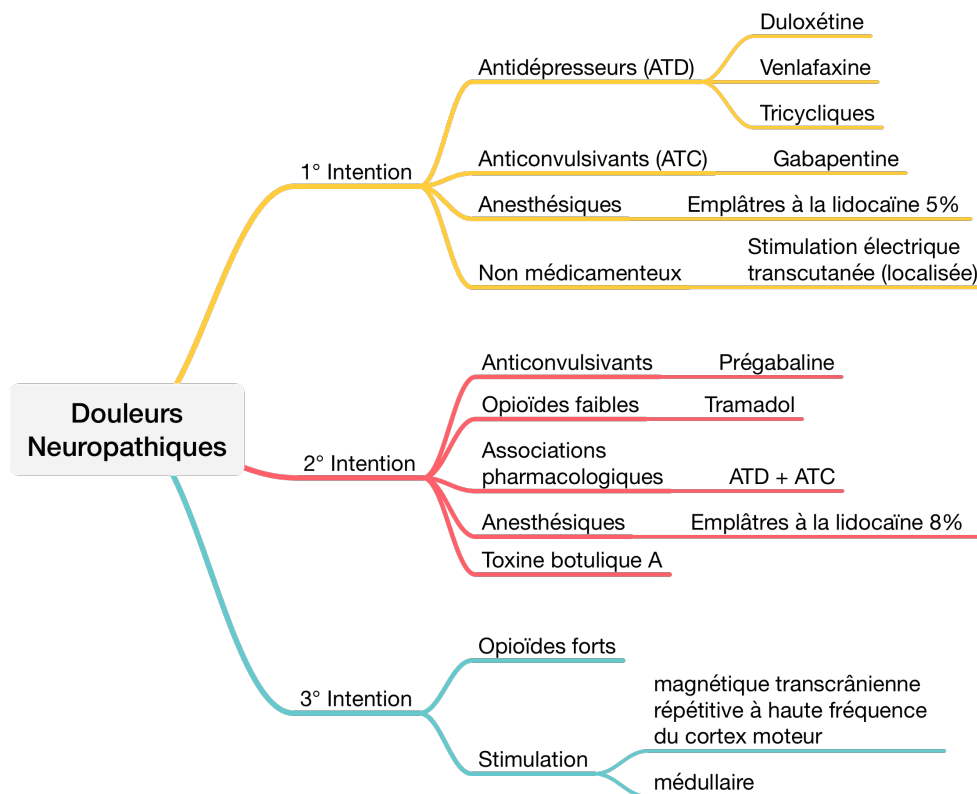


FIGURE 1.7 – Stratification de la prise en charge des douleurs neuropathiques [30]

Les antiépileptiques gabapentinoïdes sont principalement utilisés pour réduire les accès névralgiques, mais présentent également une efficacité sur la douleur de fond. D'après la recommandation de la SFETD, la **gabapentine** est à utiliser en première intention en raison de sa bonne tolérance et de sa facilité d'utilisation en comparaison aux autres antiépileptiques. Elle est suivie de la **prégabaline** recommandée en deuxième intention notamment en raison de sa contre-indication chez la femme enceinte et de ses nombreux effets indésirables. On remarquera l'absence de la carbamazépine et de la phénytoïne dans la figure 1.7 en raison de l'évolution des recommandations d'utilisation de la HAS. En effet, la phénytoïne était indiquée dans la névralgie du trijumeau, mais ses effets indésirables fréquents ont conduit la commission de transparence en 2013 à conclure que celle-ci n'avait plus sa place dans la stratégie thérapeutique de cette affection [31]. Ainsi, le traitement médicamenteux de référence de la névralgie du trijumeau est la **carbamazépine**, qui dispose également d'une AMM dans les douleurs neuropathiques de l'adulte malgré un faible niveau de preuve [30].

La **lidocaïne** est un anesthésique local qui agit en bloquant sélectivement les canaux sodiques voltage-dépendants (NaV ou Voltage-gated Sodium Channels), inhibant ainsi la transmission du signal douloureux le long des fibres nerveuses. En se liant aux canaux sodiques et en empêchant l'entrée des ions sodium, la lidocaïne empêche la dépolarisation membranaire, ce qui perturbe la génération et la propagation des influx nerveux responsables de la perception de la douleur. Cette action inhibitrice est bénéfique dans le traitement des douleurs neuropathiques, où l'excitabilité neuronale est souvent augmentée. La lidocaïne peut être administrée sous différentes formes, notamment par voie topique ou injection locale. Dans le contexte des douleurs neuropathiques, l'application topique de crèmes ou de patchs contenant de la lidocaïne permet d'offrir un soulagement ciblé. Les injections locales de lidocaïne, parfois associées à des corticostéroïdes, peuvent être utilisées pour traiter des zones spécifiques présentant une sensibilité accrue. Les perfusions intraveineuses de lidocaïne sont parfois envisagées pour des douleurs neuropathiques plus généralisées. L'utilisation de la lidocaïne dans le traitement des douleurs neuropathiques témoigne de son rôle crucial dans la modulation des voies de la douleur, offrant ainsi aux patients une option thérapeutique efficace pour atténuer leur inconfort.

La **toxine botulique de type A**, souvent désignée sous le nom de Botox, est un médicament qui agit en inhibant la libération d'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires. Bien que son utilisation soit plus connue pour ses applications esthétiques dans la réduction des rides, la toxine botulique A a également démontré des propriétés bénéfiques dans le traitement des douleurs neuropathiques. Son mécanisme d'action dans ce contexte implique une modulation des signaux nerveux et une réduction de l'hyperexcitabilité neuronale. La toxine botulique A bloque sélectivement la libération d'acétylcholine, en empêchant la fusion des vésicules contenant le neuromédiateur avec la membrane plasmique, ce qui diminue la transmission des signaux de douleur au niveau des terminaisons nerveuses périphériques. Cette propriété peut être particulièrement utile dans le traitement de certaines formes de douleurs neuropathiques, telles que la névralgie trigéminal, mais aussi des migraines

chroniques. L'injection ciblée de cette molécule peut apporter un soulagement significatif en atténuant la sensibilité des nerfs impliqués dans la genèse de la douleur neuropathique. Cependant, il est important de souligner que l'utilisation de la toxine botulique A dans le contexte des douleurs neuropathiques nécessite une évaluation attentive par des professionnels de la santé spécialisés pour déterminer l'indication appropriée et la posologie optimale.

La **capsaïcine**, un composé naturellement présent dans les piments rouges, est largement reconnue pour ses propriétés analgésiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose principalement sur son interaction agoniste avec les récepteurs vanilloïdes de type 1 (**TRPV1**) situés sur les fibres nerveuses périphériques responsables de la transmission de la douleur [32]. En plus de cette action principale, la capsaïcine possède également la capacité de réduire les quantités de substance P des ganglions rachidiens en perturbant le transport du **Nerve Growth Factor (NGF)** [33, 34]. Lorsqu'elle est appliquée localement, la capsaïcine active d'abord ces récepteurs, provoquant une sensation de chaleur intense. Cependant, avec une exposition continue, elle entraîne la désensibilisation des fibres nerveuses, réduisant ainsi la libération de neurotransmetteurs responsables de la transmission de la douleur. Dans le contexte des douleurs neuropathiques, l'application topique de préparations contenant de la capsaïcine, comme les crèmes ou les patches, s'est révélée bénéfique. Elle est souvent utilisée pour traiter des affections telles que la neuropathie diabétique, la douleur post-zostérienne et d'autres formes de douleurs neuropathiques périphériques. Bien que l'efficacité de la capsaïcine puisse varier d'un individu à l'autre, son utilisation offre une nouvelle alternative pharmacologique pour le soulagement des douleurs neuropathiques, évitant ainsi certains effets secondaires associés aux médicaments traditionnels.

### 1.3.4 Douleurs du cancer

Les cancers sont fréquemment à l'origine de douleurs [35]. En effet, malgré la non-innervation des tumeurs ou de leurs métastases, celles-ci peuvent comprimer les structures adjacentes en grossissant, à l'origine d'une première cause de douleur cancéreuse. Par exemple, une tumeur pulmonaire peut provoquer des douleurs nociceptives dans le dos en cas de métastases vertébrales. Mais les cancers peuvent également être à l'origine de douleurs neuropathiques lorsqu'elles sont localisées au niveau d'un nerf. Enfin, les soins associés au traitement des cancers peuvent également être la cause des douleurs chez le patient atteint de cancer. Quand cela est possible, la chirurgie est une des premières techniques utilisées pour retirer physiquement la tumeur, occasionnant ainsi des douleurs post-opératoires que nous traiterons dans le paragraphe suivant. La radiothérapie, également très utilisée pour le traitement de certains cancers peut aussi occasionner des dommages tissulaires à l'origine d'une inflammation. Enfin, les chimiothérapies sont bien connues pour leur manque de spécificité vis à vis des cellules cancéreuses. En s'attaquant aux cellules saines, certains de ces médicaments peuvent entraîner des aphtes, des stomatites, et des diarrhées à l'origine de douleurs aiguës, mais aussi s'attaquer aux nerfs occasionnant

ainsi des douleurs neuropathiques. Les médicaments utilisés pour traiter les douleurs cancéreuses sont ceux de l'arsenal thérapeutique que nous venons de décrire dans les paragraphes précédents.

### 1.3.5 Douleurs post-opératoires

En 2022, la [SFETD](#) publiait avec la [SFAR](#) le Livre Blanc de la douleur, portant sur la chronicisation des douleurs post-chirurgicales. Avec plus de 300 millions d'actes chirurgicaux réalisés chaque année dans le monde, ces interventions sont une source importante de douleurs de par leur caractère invasif. Parmi ce chiffre, 10 millions concernent la France, dont 60% des patients opérés subissent une douleur post-opératoire d'intensité modérée à sévère [36]. Sa prévention passe par l'utilisation de produits anesthésiques, bloquant ainsi la transmission du signal douloureux. Une fois l'effet anesthésique estompé, un relais par les médicaments présentés dans les douleurs aiguës peut être instauré si nécessaire.

La douleur post-opératoire est une entité très spécifique qui n'est pas liée à la seule réponse inflammatoire ou celle de lésions nerveuses isolées, mais représente généralement une combinaison des deux, même si la douleur post-opératoire n'implique pas systématiquement de lésion nerveuse [36]. Toutefois, il arrive que ces douleurs post-opératoires se chronicisent, formant alors une nouvelle entité désignée comme [douleur chronicisée post-chirurgicale \(DCPC\)](#) [36].

Comme on peut le lire dans ce livre blanc, *“la DCPC revêt une importance toute particulière chez les personnes âgées car elle impacte fortement les possibilités de récupération somatique autant que cognitive, la qualité de vie et la morbi-mortalité. [...] Elle entraîne ainsi de multiples conséquences délétères : souffrance, isolement social et consommation accrue de soins et médicaments, ces derniers pouvant eux-mêmes aggraver le tableau par l'importance et l'incidence de leurs effets adverses”*.

Au vu de son origine aux étiologies neurobiologiques multiples, la prise en charge de ces douleurs constitue un défi majoré par la nécessité d'une prise en charge adaptée pour prévenir sa chronicisation.

### 1.3.6 Céphalées et migraines

Les céphalées, que l'on appelle trivialement “mal à la tête”, sont des douleurs présentant une localisation spécifique au niveau du crâne et/ou de la nuque. Elles possèdent une classification à part, la Classification Internationale des Céphalées (International Classification of Headache Disorders) publiée par la Société internationale des céphalées (International Headache Society), approuvée par l'OMS. La dernière mise à jour de cette classification ([ICHD-3](#)) [37], remontant à 2018, comporte pas moins de 14 types de céphalées, elles-mêmes pouvant être découpées en sous catégories (Fig. 1.8). On retrouve par exemple dans le deuxième niveau de classification des migraines, les migraines chroniques, les crises migraineuses, elles-mêmes subdivisées en fonction de la présence ou l'absence d'aura ou encore du caractère unilatéral ou bilatéral [38].

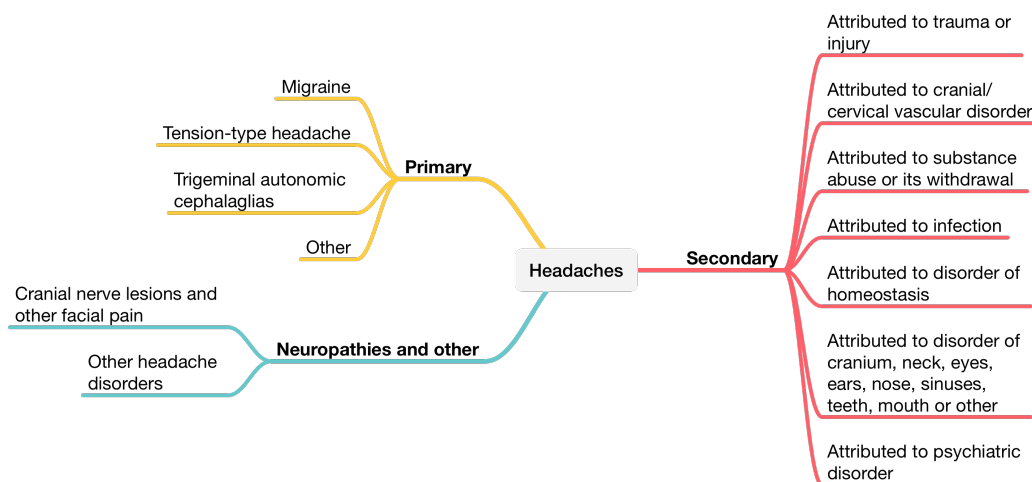


FIGURE 1.8 – Premier niveau de classification des céphalées selon l'ICHD-3

La physiopathologie de la migraine est un processus complexe impliquant des changements neurovasculaires et neurochimiques qui conduisent à des attaques récurrentes de maux de tête sévères. Un événement clé dans la migraine est la vasodilatation des vaisseaux sanguins cérébraux, bien que la compréhension moderne suggère que la vasodilatation n'est pas la cause initiale, mais plutôt un phénomène associé. L'hypothèse vasculaire est maintenant complétée par l'implication des voies neuronales et des neurotransmetteurs, le dysfonctionnement des voies sérotoninergiques jouant un rôle central. Initialement, il y a une phase de vasoconstriction suivie d'une vasodilatation qui entraîne une inflammation locale et la libération de neuropeptides tels que la substance P et le CGRP. Ces neuropeptides provoquent une inflammation et une sensibilisation des nerfs périphériques, contribuant à la douleur migraineuse. De plus, l'activation des voies trigéminales, le système nerveux parasympathique, et la libération de substances inflammatoires dans le cerveau sont également impliquées. Ces mécanismes complexes s'entrelacent pour déclencher et perpétuer la cascade d'événements qui caractérisent la migraine. Les avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la migraine ont conduit au développement de médicaments ciblant spécifiquement ces mécanismes, notamment les antagonistes de CGRP, offrant ainsi de nouvelles options de traitement.

Ainsi, dans le cas des migraines, on distingue les traitements de la crise des traitements de fond. Les premiers peuvent être (i) des traitements non-spécifiques comme les antalgiques de la douleur aiguë précédemment présentés, ou (ii) des traitements spécifiques représentés par les triptans et les dérivés ergotés. Ces traitements spécifiques ont un mécanisme d'action agoniste des récepteurs 5HT<sub>1B/D</sub> de la sérotonine, inhibant ainsi l'inflammation neurogène et la vasodilatation à l'origine de la céphalée migraineuse.

Concernant les traitements de fond, ceux-ci sont composés de différentes classes pharmacologiques à savoir :

- des bêta-bloquants, le **métoprolol** et le **propranolol** étant les seuls à disposer d’une autorisation dans cette indication, et d’autres antihypertenseurs comme le candésartan ;
- des antidépresseurs comme l’**amitriptyline** (antidépresseur tricyclique avec AMM dans l’indication) et la venlafaxine (ISRNa, utilisation hors AMM) ;
- des anticonvulsivants ayant une AMM dans l’indication comme le **topiramate**, ou hors AMM comme le valproate de sodium et la gabapentine ;
- des anticorps monoclonaux inhibiteurs du récepteur de **CGRP**, dont la compréhension de l’implication dans la physiopathologie a permis le développement de l’**erenumab**, premier antagoniste de ce peptide approuvé par les agences de régulation du médicament en 2018 [39, 40].

### 1.3.7 Lombalgies

Au même titre que les céphalées, les lombalgies se caractérisent par une douleur dont la localisation est spécifique, entre la jonction thoraco-lombaire et le pli fessier inférieur [41]. Elle peut s’accompagner d’une radiculalgie, engendrant une douleur dans un ou les deux membres inférieurs, correspondant à un ou plusieurs dermatomes. La lombalgie commune se réfère à une douleur lombaire sans présence de signes d’alerte. La HAS définit ainsi 4 types de “drapeaux” à identifier permettant d’optimiser la prise en charge des patients atteints de lombalgie (Fig. 1.9).

Les drapeaux rouges correspondent à des signes devant orienter vers une pathologie sous-jacente nécessitant une prise en charge spécifique et/ou urgente. En parallèle de ces drapeaux rouges, la HAS recommande également la recherche de “drapeaux jaunes”, représentant des facteurs de risque psychosociaux pouvant mener à une prise en charge inadaptée, augmentant ainsi le risque de passage à la chronicité.

Comme partagé avec bon nombre de maladies y compris d’autres types de douleurs, le caractère chronique de la lombalgie est défini par une durée dépassant les trois mois. Ainsi, la HAS recommande d’adopter les termes suivants :

- “poussée aiguë de lombalgie” pour englober les douleurs aiguës avec ou sans fond préexistant nécessitant une intensification temporaire des traitements ou entraînant une diminution temporaire des capacités fonctionnelles ;
- “lombalgie à risque de chronicité” pour les patients présentant une lombalgie de moins de trois mois avec un risque élevé de persistance (présence de drapeaux jaunes) ;
- “lombalgie récidivante” en cas de reprise de la lombalgie dans les 12 mois, à considérer comme une lombalgie à risque de chronicité.

Au regard de ces drapeaux, la prise en charge des lombalgies doit donc être pluridisciplinaire, l’objectif principal étant là encore de soulager le patient tout en prévenant la chronicisation de la douleur. Celle-ci doit être avant tout non médicamenteuse, l’exercice physique adapté étant le traitement de première intention, mais peut aussi s’accompagner de traitements médicamenteux avec l’utilisation en première intention des antalgiques de palier 1 (paracétamol, AINS), puis en deuxième intention des opioïdes, antidépresseurs (tricycliques ou ISRNa), ou encore des gabapentinoïdes.



## 1 Introduction – 1.3 Recommandations de prise en charge de la douleur en France



FIGURE 1.9 – Recommandations HAS : recherche des “drapeaux” dans la prise en charge des lombalgies [41].

### 1.3.8 Douleurs musculosquelettiques

Les douleurs musculosquelettiques englobent un large spectre de troubles douloureux affectant les muscles, les os, les articulations, les tendons, les ligaments et d'autres structures de ce système. Elles peuvent résulter de diverses causes telles que des lésions, des traumatismes, des troubles inflammatoires, des sur-sollicitations, des infections ou des conditions médicales sous-jacentes. Les symptômes associés aux douleurs musculosquelettiques incluent souvent des douleurs localisées, des raideurs, des enflures, des limitations de la mobilité et une sensibilité accrue dans la zone affectée.

Les affections courantes comprennent l'arthrose, et les douleurs musculotendinoligamentaires. Ces dernières peuvent découler de diverses causes telles que des lésions (entorses), des contractions musculaires excessives (courbatures), des tensions ou des inflammations au niveau des tendons (tendinites) et des ligaments. Elles peuvent être aiguës ou chroniques, et sont souvent associées à des activités physiques intenses, à des traumatismes, à des troubles posturaux ou à des conditions médicales spécifiques.

L'arthrose, quant à elle, est une affection dégénérative des articulations caractérisée par la dégradation progressive du cartilage qui recouvre les extrémités des os au sein des articulations pour amortir les chocs et faciliter leur mouvement. Elle fait intervenir des phénomènes constitutionnels (âge, sexe, obésité, hérédité), des facteurs mécaniques locaux (déformations, séquelles traumatiques, dysplasie de hanche, méniscectomie, etc.) et des altérations biochimiques du cartilage, de la synoviale et du liquide articulaire. Le cartilage s'use avec l'évolution de la maladie, perd de son élasticité et devient plus mince, exposant ainsi les os sous-jacents ce qui entraîne une friction accrue entre eux, provoquant une inflammation, des douleurs, des raideurs articulaires et éventuellement des déformations. L'arthrose peut affecter n'importe quelle articulation, mais elle est plus fréquente dans les genoux (gonarthrose), les hanches (coxarthrose), les mains et la colonne vertébrale. A la différence des douleurs musculotendinoligamentaires, les douleurs arthrosiques sont généralement chroniques, avec parfois des exacerbations de douleur aiguë.

La gestion des douleurs musculosquelettiques implique souvent des approches multidisciplinaires, combinant repos et activité physique adaptée, thérapie physique, médicaments analgésiques, et parfois des techniques complémentaires telles que la physiothérapie ou la massothérapie. Ces douleurs étant très largement d'origine inflammatoire, les antalgiques de première intention seront systématiquement le paracétamol puis les AINS. En cas de contre-indication à ces derniers, les antalgiques de palier 2 peuvent être considérés.

### 1.3.9 Douleur de l'enfant et du sujet âgé

La gestion de la douleur présente des particularités distinctes dans les populations pédiatriques et gériatriques par rapport à la population générale. Dans le contexte pédiatrique, il est essentiel de prendre en compte le développement de l'enfant, son seuil de tolérance à la douleur et ses capacités de communication. Les approches

doivent être adaptées à l'âge, avec des paliers à 4 et 6 ans, en privilégiant autant que possible des méthodes non pharmacologiques telles que le réconfort, la distraction et les techniques ludiques. Dans le cas d'un traitement pharmacologique, la posologie des médicaments analgésiques doit être adaptée au poids et à l'âge de l'enfant, en mettant l'accent sur la sécurité, ce qui souvent en restreint le choix. Parmi ces médicaments, tous les analgésiques des 3 paliers peuvent être utilisés chez l'enfant, moyennant cette adaptation. En revanche, dans le cas des antiépileptiques et antidépresseurs utilisés pour traiter les douleurs neuropathiques, aucun n'a d'AMM dans la prise en charge de cette indication.

D'autre part, chez les personnes âgées, la gestion de la douleur est complexe en raison de la prévalence des comorbidités médicales, de la polymédication et des modifications physiologiques liées au vieillissement. Les seuils de tolérance à la douleur peuvent être altérés, et les symptômes peuvent être masqués ou mal interprétés. La prise en compte des interactions médicamenteuses, la prévention des effets secondaires et la personnalisation des stratégies de gestion sont cruciales. Une communication adaptée et empathique est également essentielle, car la présence fréquente de troubles cognitifs peut rendre difficile l'expression des douleurs chez les personnes âgées. Du fait de la rareté des essais thérapeutiques chez les personnes âgées de plus de 75 ans, les règles de prescription sont extrapolées à partir des études disponibles chez l'adulte plus jeune et sont corrigées par les données de la pharmacovigilance [42]. Il est donc nécessaire là encore d'adapter les traitements pharmacologiques au contexte, en considérant le risque accru d'effets secondaires et de surdosage, et leurs repercussions sur les fonctions cognitives, l'autonomie et l'équilibre sociofamilial. Si le paracétamol reste là encore l'analgésique le plus sûr, l'utilisation des AINS chez le sujet âgé doit être particulièrement prudente en raison du risque de toxicité rénale et digestive.

Dans l'ensemble, la gestion de la douleur doit être individualisée, prenant en considération les spécificités de chaque groupe d'âge pour assurer des soins optimaux et améliorer la qualité de vie des patients.

### 1.3.10 Syndrome douloureux régional complexe

Le **syndrome douloureux régional complexe (SDRC)** est un syndrome douloureux polymorphe articulaire et périarticulaire associé à des modifications variées de la sensibilité, des modifications vasomotrices, sudoromotrices, musculaires et trophiques, survenant généralement après un traumatisme, même mineur [43]. Son évolution est imprévisible et souvent disproportionnée dans la durée et dans son intensité par rapport à l'éventuel traumatisme déclenchant la persistance de la douleur, avec un impact important sur la fonction et la qualité de vie. Les douleurs sont souvent sévères représentées par des douleurs mécaniques, des douleurs spontanées, permanentes, ou paroxystiques, des douleurs provoquées, ou encore des douleurs de type neuropathique. Le diagnostic de SDRC est donc clinique, reposant sur un diagnostic d'exclusion malgré l'utilisation des critères de Budapest (Fig. 1.10) validés par l'IASP [43].

## 1 Introduction – 1.3 Recommandations de prise en charge de la douleur en France

Tableau 2 Diagnostic clinique, critères de Budapest
<b>Critères de Budapest</b>
<b>1. Douleur</b> continue, disproportionnée par rapport à n'importe quel élément déclenchant
<b>2. Présence signalée par le patient d'au moins un des symptômes dans au moins trois des quatre catégories suivantes</b> a- <b>Troubles sensoriels</b> : hyperalgésie et/ou allodynie b- <b>Troubles vasomoteurs</b> : asymétrie thermique et/ou modifications de la couleur de la peau et/ou asymétrie de la coloration cutanée c- <b>Troubles sudoromoteurs/œdème</b> : œdème et/ou sudation modifié(e) et/ou sudation asymétrique d- <b>Troubles moteurs/trophiques</b> : diminution de la mobilité et/ou troubles moteurs (faiblesse, tremblement, dystonie) et/ou troubles trophiques portant sur les poils, les ongles ou la peau
<b>3. Présence constatée à l'examen au moment de l'évaluation d'au moins un signe dans deux ou plus des catégories suivantes</b> a- <b>Troubles sensoriels</b> : hyperalgie (à la piqûre) et/ou allodynie (à l'effleurement léger ou à la pression somatique profonde) b- <b>Troubles vasomoteurs</b> : asymétrie thermique et/ou changements de la coloration cutanée, et/ou asymétrie de la coloration cutanée c- <b>Troubles sudoromoteurs/œdème</b> : œdème et/ou sudation modifié(e) et/ou sudation asymétrique d- <b>Troubles moteurs/trophiques</b> : diminution de la mobilité et/ou troubles moteurs (faiblesse, tremblement, dystonie), et/ou troubles trophiques (cheveux, ongles, peau)
<b>4. Les signes et symptômes ne sont pas expliqués par un autre diagnostic</b>

FIGURE 1.10 – Recommandations SFETD : critères de Budapest pour le diagnostic du SDRC [43]

Les options thérapeutiques médicamenteuses pour la prise en charge de ce syndrome sont minces. Il est possible d'utiliser malgré l'absence de preuve, des antalgiques de palier 1 / 2, dont le choix de la molécule doit être adapté pour avoir une balance bénéfique/risque favorable. En revanche, l'utilisation d'analgésiques de palier 3 n'a pas montré d'amélioration significative de la douleur, et est associée à des effets secondaires importants et un risque de mésusage, conduisant à une balance bénéfique/risque défavorable ne permettant pas leur utilisation dans le traitement de ce syndrome. Comme leurs symptômes douloureux sont communs, il est cependant possible d'utiliser des traitements pour les douleurs neuropathiques comme les antidépresseurs tricycliques ou les anticonvulsivants que sont la gabapentine et la prégabaline. De plus, ces médicaments présentent l'avantage de pouvoir avoir une action sur d'autres comorbidités associées à ce syndrome. Enfin, une dernière classe médicamenteuse pourrait être utilisée dans la prise en charge de ce trouble. En effet, les biphosphonates semblent avoir démontré une certaine efficacité sur l'amélioration de la douleur et des capacités fonctionnelles, sans pour autant que le mécanisme d'action sous-jacent n'ait pu être élucidé.

### 1.3.11 Fibromyalgie

La première mention de la fibromyalgie daterait de 1815 pour désigner la douleur généralisée d'un « rhumatisme musculaire », avant d'être reconnue comme une pathologie par l'OMS en 1992 en tant que "autres affections des tissus mous, non classées ailleurs". D'après le rapport de l'Inserm publié en 2020 [44], une définition plus formelle serait la suivante :

*La fibromyalgie est une forme de **douleur chronique** diffuse qui est définie comme un syndrome fait de symptômes chroniques, d'intensité modérée à sévère, incluant des douleurs **diffuses** avec sensibilité à la **pression**, de la*

*fatigue, des troubles du sommeil, des troubles cognitifs et de nombreuses plaintes somatiques.*

À ce jour, les causes de ce syndrome douloureux sont encore mal connues, occasionnant une errance médicale importante. Au vu de ces éléments, on comprend qu'il s'agit d'une entité hétérogène sur le plan clinique avec une grande variabilité du nombre et de l'intensité des symptômes. De plus, l'évolution de cette affection n'est pas linéaire mais se caractérise par une grande fluctuation intra- et inter-individuelle.

Devant l'absence de signes biomédicaux ne permettant pas d'identifier une cible moléculaire ou une voie de signalisation, le traitement de cette affection touchant majoritairement des femmes est symptomatique. Il repose sur l'utilisation des antalgiques comme le paracétamol et les opioïdes, mais aussi d'antidépresseurs comme la duloxétine et le milnacipran (ISRN), ou d'anticonvulsivants comme la prégabaline et la gabapentine. Toutefois, aucun de ces traitements médicamenteux n'a aujourd'hui d'indication spécifique dans la fibromyalgie en France.

### 1.3.12 Endométriose

L'endométriose possède une définition histologique, caractérisée par la présence de glandes ou de stroma endométrial en dehors de l'utérus, pouvant être sub-divisée en 3 catégories :

1. L'endométriose superficielle, se limitant au péritoine ;
2. L'endométriose profonde, infiltrant l'espace rétropéritonéal ou les viscères adjacents (e.g., rectum, vagin, utérus, vessie, uretère, intestin grêle) ;
3. L'endométriose ovarienne, caractérisée par la présence d'un kyste endométriosique de l'ovaire.

Les principaux symptômes évocateurs et localisateurs de l'endométriose sont (i) des dysménorrhées intenses, (ii) des dyspareunies profondes (NP2), (iii) des douleurs à la défécation et ou des signes fonctionnels urinaires à recrudescence cataméniale, (iv) une infertilité [45]. Cependant, de par le caractère histologique de sa définition, l'endométriose peut également être observée chez des femmes fertiles ne présentant pas de douleurs. Ainsi, les recommandations de la HAS stipulent de prendre en charge cette affection quand celle-ci a un retentissement fonctionnel (douleur, infertilité), ou qu'elle entraîne une altération du fonctionnement d'un organe [45].

Cette prise en charge est là encore pluridisciplinaire reposant sur :

1. L'utilisation d'un traitement hormonal à base de médicaments de contraception par des œstroprogestatifs, des progestatifs, ou des agonistes de la GnRH (GnRHa) ;
2. L'utilisation de médicaments analgésiques, malgré un manque criant de données évaluant ces produits (i.e., paracétamol, opioïdes, gabapentine, amitriptyline) dans cette indication particulière ;
3. Un traitement chirurgical adapté à la localisation et l'étendue de l'endométriose, pouvant aller jusqu'à l'hystérectomie.

### 1.3.13 Prise en charge non médicamenteuse

La prise en charge de la douleur ne se limite pas exclusivement aux traitements médicamenteux, et diverses approches non médicamenteuses s'avèrent essentielles, offrant une réponse complète aux besoins des patients souffrant de douleurs chroniques. La prise en charge psychologique représente une composante incontournable, notamment dans les douleurs chroniques souvent associées à des troubles psychoaffectifs. L'utilisation de techniques de thérapie cognitive ou comportementale, accompagnée, le cas échéant, d'un avis psychiatrique, joue un rôle crucial dans la gestion de ces douleurs complexes.

Parallèlement, diverses approches non médicamenteuses se révèlent particulièrement efficaces selon les besoins et les préférences des patients. Les manipulations physiques et les exercices de rééducation, tels que la kinésithérapie, l'ostéopathie, le tai chi ou le qi gong, visent à réduire la douleur, à accroître la mobilité et à renforcer la confiance en soi en diminuant la peur et l'anxiété. Le massage et le toucher thérapeutique sont également des alternatives prisées par les patients pour leur efficacité perçue.

Les méthodes de physiothérapie, dont l'acupuncture et l'électro-acupuncture, ainsi que les techniques cognitives et comportementales telles que la relaxation, la sophrologie et l'art thérapie, ajoutent des dimensions variées à la palette de traitements non médicamenteux. La neurostimulation périphérique, utilisant des électrodes cutanées et bénéficiant d'une quasi-innocuité, se positionne comme une option privilégiée, notamment pour les douleurs liées à des lésions nerveuses périphériques.

Par ailleurs, la neurostimulation centrale intervient dans les douleurs neuropathiques plus profondes, impliquant des lésions nerveuses plus substantielles. Réalisée par des équipes spécialisées, elle peut cibler la moelle épinière ou même le cortex cérébral moteur pour des douleurs affectant principalement la face. Ces techniques, bien que nécessitant un environnement neurochirurgical, offrent des alternatives significatives pour la gestion de la douleur.

Enfin, la chirurgie de la douleur, adaptée en fonction du type et de la localisation de la douleur, ainsi que la radiothérapie analgésique, jouent également un rôle important dans le spectre des traitements non médicamenteux, soulignant l'importance d'approches multidisciplinaires pour offrir des solutions diversifiées et personnalisées aux patients souffrant de douleurs chroniques.

En conclusion de ce chapitre, nous comprenons bien que la prise en charge de la douleur est une problématique extrêmement complexe. En raison de sa subjectivité importante, celle-ci doit être adaptée individuellement au patient. Les classes médicamenteuses de l'arsenal disponible aujourd'hui sont redondantes et peuvent manquer d'efficacité, source de iatrogénie. En effet, une douleur non soulagée peut inciter les patients à augmenter leurs posologies sans avis médical, pouvant entraîner des effets indésirables graves, voire mortels. Par ailleurs, quelle que soit l'étiologie de la douleur aiguë, celle-ci peut se chroniciser conduisant à davantage de comorbidités.

*1 Introduction – 1.3 Recommandations de prise en charge de la douleur en France*

Ces observations soulignent donc l'importance de la recherche dans le domaine des antalgiques, pour permettre de soulager les douleurs de façon sûre et efficace.

## 2 Méthodologie : utilisation de la programmation Python

L'ensemble de ce travail d'analyse a été réalisé grâce au langage de programmation Python. S'il existe de nombreux langages de programmation, tous ne se prêtent pas de façon optimale à la même utilisation. Par exemple, le langage R est particulièrement approprié pour des analyses statistiques, SQL pour travailler sur des bases de données relationnelles, ou encore le JavaScript utilisé dans des pages web interactives.

Python est un langage de programmation interprété qui peut s'utiliser dans de nombreux contextes, et s'adapter à tout type d'utilisation grâce à des bibliothèques, véritables boîtes à outils spécialisées, aussi appelés packages. Ainsi, des bibliothèques comme Request, Pandas ou encore Matplotlib, permettent respectivement d'envoyer une requête à un serveur internet pour en extraire des données, les manipuler et analyser au format tabulaire, et enfin de créer des graphiques pour en visualiser le contenu.

L'utilisation de la programmation pour ce type d'analyse permet d'en garantir la répliquabilité en mettant à disposition le code et le jeu de données utilisé. Par ailleurs, elle permet de mettre à jour facilement les résultats de cette étude, en récupérant à nouveau les données des bases mises à jour. Enfin, elle permet aux personnes initiées de venir étudier le processus d'analyse pour l'améliorer et/ou en détecter les éventuelles failles.

Ce chapitre décrit donc la méthodologie employée dans cette étude, sans entrer dans des notions trop avancées de programmation, de l'acquisition au traitement des données.

### 2.1 Acquisition des données : NCT et ICTRP

Nous avons utilisé pour ce travail deux bases de données : (i) la base du [National Institute of Health \(NIH\) ClinicalTrials.gov \(NCT\)](#), et (ii) l'[International Clinical Trials Registry Platform \(ICTRP\)](#) de l'OMS (Fig. 2.1). Ces données ont été récupérées en accord avec les conditions d'utilisation de chacune des bases, à la date du 09 Novembre 2023 pour NCT et du 18 Novembre 2023 pour l'ICTRP. Ces registres d'essais cliniques sont respectivement mis à jour quotidiennement et de façon hebdomadaire.





FIGURE 2.1 – Registres d’essais cliniques utilisés.

Ces deux bases de données offrent la possibilité de récupérer les données des essais cliniques déclarés dans chacune de celles-ci au format XML. Ce format est un langage de balisage, similaire au HTML retrouvé sur les pages web, permettant de structurer l’information à l’aide de “balises”. Grâce à ces balises de structuration, il est possible d’extraire le contenu de chaque fichier de façon filtrée et organisée. Il est à noter toutefois que la plateforme [NCT](#) a fait peau neuve au cours de l’année 2023, modifiant ainsi le formatage des données lors de l’extraction. Si les deux versions sur site existent toujours à ce jour, la récupération des données ne se fera désormais plus au format XML mais au format JSON, un autre type de langage de balisage. Ces deux langages présentent des similitudes sur leur caractère hiérarchique. Toutefois, le format JSON est plus court et donc plus efficient dans sa lecture et son écriture par les ordinateurs. Les figures 2.2 et 2.3 présentent la façon respective de ces deux langages d’encoder la même information. Ainsi, s’il était impossible de télécharger plus de 10,000 enregistrements d’essais cliniques au format XML sur l’ancienne version de [NCT](#), cette limitation n’existe plus avec ce nouveau format.

```
<employees>
  <employee>
    <firstName>John</firstName> <lastName>Doe</lastName>
  </employee>
  <employee>
    <firstName>Anna</firstName> <lastName>Smith</lastName>
  </employee>
  <employee>
    <firstName>Peter</firstName> <lastName>Jones</lastName>
  </employee>
</employees>
```

FIGURE 2.2 – Format XML

```
{"employees": [
  { "firstName": "John", "lastName": "Doe" },
  { "firstName": "Anna", "lastName": "Smith" },
  { "firstName": "Peter", "lastName": "Jones" }
]}
```

FIGURE 2.3 – Format JSON

PAIN a été le premier mot clé recherché comme “Condition or disease” dans la base NCT, retournant alors un total de 28 138 études. Au moment de commencer à travailler sur ce projet en 2022, le nouveau format JSON de NCT n’existait pas encore. Étant donc limité à la récupération d’un maximum de 10 000 études, un affinage des recherches dans la base a été nécessaire. Les filtres suivant ont donc été appliqués :

1. uniquement des études de type “Interventionnelles” correspondant aux essais cliniques ;
2. uniquement des études dont la phase de développement est caractérisée à savoir :
  - Early Phase 1, Phase 1, Phase 2, Phase 3, Phase 4.

Ces filtres ont alors permis de passer sous la barre des 10 000, avec un total de 9 275 études pour le mot clé PAIN en “Condition or disease”. Toutefois, ce mot clé manque d’exhaustivité quant au nombre d’essais se rapportant à l’étude de la douleur. C’est pourquoi nous avons répété la même procédure de récupération des données avec les mots clés suivants en “Condition or disease” : (i) ALLODYNIA, (ii) HYPERALGESIA, (iii) ANALGESIA. Si l’ajout de ces mots aura permis d’augmenter le nombre d’études incluses dans notre analyse, il est important de garder en tête que certaines pathologies douloureuses comme la fibromyalgie, l’endométriose, ou encore l’algie vasculaire de la face, sont parfois associées à un mot clé spécifique dans la base. Malheureusement, il ne nous était pas possible de réaliser une recherche pleinement exhaustive, ceci justifiant du choix de ces mots-clés. Par ailleurs, la recherche du mot-clé PAIN dans “Other terms” de la base retourne un total de 25 161 études - incluant automatiquement les synonymes comme painful, AChE, Dolor - malgré les filtres de type d’études et de phases précédemment présentés. Maintenant que la limite des 10 000 études est levée avec le format JSON, il pourra donc être intéressant de renouveler l’acquisition de données.

La base ICTRP n’impose, quant à elle, pas de limite dans la récupération de ses données. Ainsi, la requête avec les mots-clés PAIN OR ALLODYNIA OR HYPERALGESIA OR ANALGESIA, pour toutes les phases de développement aura retourné un total de 39 699 études.

## 2.2 Préparation des données

Une fois les données récupérées, celles-ci ont été décortiquées pour générer une table à partir de chaque base, grâce à un programme original codé en Python. Toutefois, l’encodage hétérogène de l’information entre les deux bases ne permet pas de fusionner simplement les deux tables. Ainsi, il sera fait référence dans la suite de ce manuscrit aux notions de variables et de valeurs. Les variables correspondent à chaque colonne du tableau pouvant prendre des valeurs discrètes à chaque ligne de celui-ci. Elles possèdent certains attributs tel que leur type, ou classe, pouvant être numérique (*e.g.*, nombre de patients inclus dans l’étude), textuelle (*e.g.*, le type d’intervention, les critères d’évaluation), ou encore des dates. Le tableau 2.1 présente

la différence d'identification de ces variables entre les bases. Il est intéressant de noter que ces registres ne détaillent pas les informations de la même façon. Par exemple, le design des études est détaillé en plusieurs variables dans la base **NCT** alors qu'il correspond à une seule variable `Study_design` dans celle de l'**OMS**. A l'inverse, les critères d'inclusion et d'exclusion sont identifiés par des variables uniques avec l'**ICTRP**, alors qu'ils sont regroupés dans la variable `criteria` dans **NCT**. Une étape préliminaire d'homogénéisation de cette identification a donc dû être nécessaire avant de procéder à la fusion.

TABLEAU 2.1 – Identification des variables des bases ICTRP et NCT.

NCT	WHO
<code>download_date</code>	<code>Export_date</code>
<code>url</code>	<code>web_address</code>
<code>nct_id</code>	<code>TrialID</code>
<code>brief_title</code>	<code>Public_title</code>
<code>official_title</code>	<code>Scientific_title</code>
<code>sponsors</code>	<code>Primary_sponsor</code>
<code>source</code>	<code>Source_Support</code>
<code>overall_status</code>	<code>Recruitment_Status</code>
<code>start_date</code>	<code>Date_enrollement</code>
<code>completion_date</code>	<code>results_date_completed</code>
<code>phase</code>	<code>Phase</code>
<code>study_type</code>	<code>Study_type</code>
<code>allocation</code>	<code>Study_design</code>
<code>intervention_model</code>	<code>Study_design</code>
<code>primary_purpose</code>	<code>Study_design</code>
<code>masking</code>	<code>Study_design</code>
<code>number_of_arms</code>	<code>Study_design</code>
<code>primary_outcome</code>	<code>Primary_outcome</code>
<code>secondary_outcome</code>	<code>Secondary_outcome</code>
<code>enrollment</code>	<code>Target_size</code>
<code>condition</code>	<code>Condition</code>
<code>intervention_name</code>	<code>Intervention</code>
<code>criteria</code>	<code>Inclusion_Criteria</code>
<code>criteria</code>	<code>Exclusion_Criteria</code>
<code>healthy_volunteers</code>	<code>Inclusion_Criteria OR Title OR Intervention OR outcomes</code>
<code>gender</code>	<code>Inclusion_gender</code>
<code>minimum_age</code>	<code>Inclusion_agemin</code>
<code>maximum_age</code>	<code>Inclusion_agemax</code>
<code>location_countries</code>	<code>Countries</code>
<code>results_reference</code>	<code>results_url_link</code>
<code>last_update_posted</code>	<code>Last_Refreshed_on</code>

## 2.3 Filtres sur les données : constitution du jeu de travail

Une fois nos deux bases de données fusionnées, certains filtres ont été appliqués pour ne se concentrer que sur certains types d'études cliniques.

La base **ICTRP** de l'**OMS** est constituée par l'agrégation de plusieurs registres d'essais cliniques. Les fournisseurs de données (*i.e.*, Data Providers) de celle-ci sont à ce jour au nombre de 20 (Table 2.2). Il est intéressant de noter que la base **NCT** fait également partie de cette liste de fournisseurs.

TABLEAU 2.2 – Registres d’essais cliniques alimentant la base [ICTRP](#).

Gestion	Registre	Origine des essais	Mise à jour
Australie / Nouvelle Zélande	<a href="#">ANZCTR</a>	Tous pays	01-11-2022
Brésil	<a href="#">ReBec</a>	Tous pays	
Pays-Bas	<a href="#">CCMO</a>		
Chine	<a href="#">ChiCTR</a>	Tous pays	
Chine	<a href="#">ITMCTR</a>	Tous pays	29-03-2022
Corée du Sud	<a href="#">CRiS</a>	République de Corée	
États-Unis	<a href="#">ClinicalTrials.gov</a>	Tous pays	
Union Européenne	<a href="#">CTIS</a>		
Union Européenne	<a href="#">EU-CTR</a>	Tous pays avec au moins 1 centre UE	27-01-2023
Inde	<a href="#">CTRI</a>	Inde + pays sans registre	27-09-2023
Cuba	<a href="#">RPCEC</a>	Tous pays	17-03-2023
Allemagne	<a href="#">DRKS</a>	Approuvés par UE/Suisse	12-06-2023
Iran	<a href="#">IRCT</a>	Tous pays	19-02-2023
Royaume-Uni (BMC)	<a href="#">ISRCTN</a>	Tous pays	04-11-2022
Japon	<a href="#">JPRN/jRCT</a>	Japon	26-10-2023
Liban	<a href="#">LBCTR</a>	Liban	
Afrique	<a href="#">PACTR</a>	Tous pays africains	
Pérou	<a href="#">REPEC</a>	Tous pays	10-02-2023
Sri Lanka	<a href="#">SLCTR</a>	Tous pays	07-07-2023
Thaïlande	<a href="#">TCTR</a>	Tous pays	

La première étape de nettoyage des données a consisté à vérifier l’absence de duplicatas lors de la fusion des bases, grâce à l’identifiant unique attribué à chaque essai clinique. Sans surprise, cette première analyse aura permis l’identification de 5709 doublons (Fig. 2.4). Il est tout de même étonnant de noter que toutes les études de la base [NCT](#) n’étaient pas identifiées dans le registre [ICTRP](#), justifiant de la nécessité de travailler sur les deux jeux de données pour plus d’exhaustivité. Par ailleurs, si l’acquisition des données de [NCT](#) permet de filtrer les études interventionnelles, l’[ICTRP](#) ne donne pas cette possibilité. Le second filtre appliqué l’aura donc été pour se concentrer uniquement sur ce type d’études. Enfin, ce travail se consacrant à l’étude du Pipeline des analgésiques, il a été fait le choix de ne se concentrer que sur les études avec un sponsor non-académique. Le flowchart (Fig. 2.4) résume ce processus de sélection et le nombre d’études utilisées pour la suite de cette étude (Industrial sponsors).

## 2.4 Nettoyage de la base de données

De la même façon que pour l’identification des variables, un travail d’homogénéisation de la base de données a été nécessaire. En effet, si la différence de déclaration de l’information entre les registres semble intuitive, il existe au sein d’un même registre des différences d’encodage de l’information. Par exemple, une variable de type “date” peut être renseignée suivant plusieurs formats comme ceci :

- 16-10-2019
- 16/10/2019
- 2019.10.16
- October 16, 2019...

Ainsi, les variables suivantes ont fait l’objet de ce travail d’homogénéisation pour permettre de compter le nombre d’occurrences dans notre jeu de données.

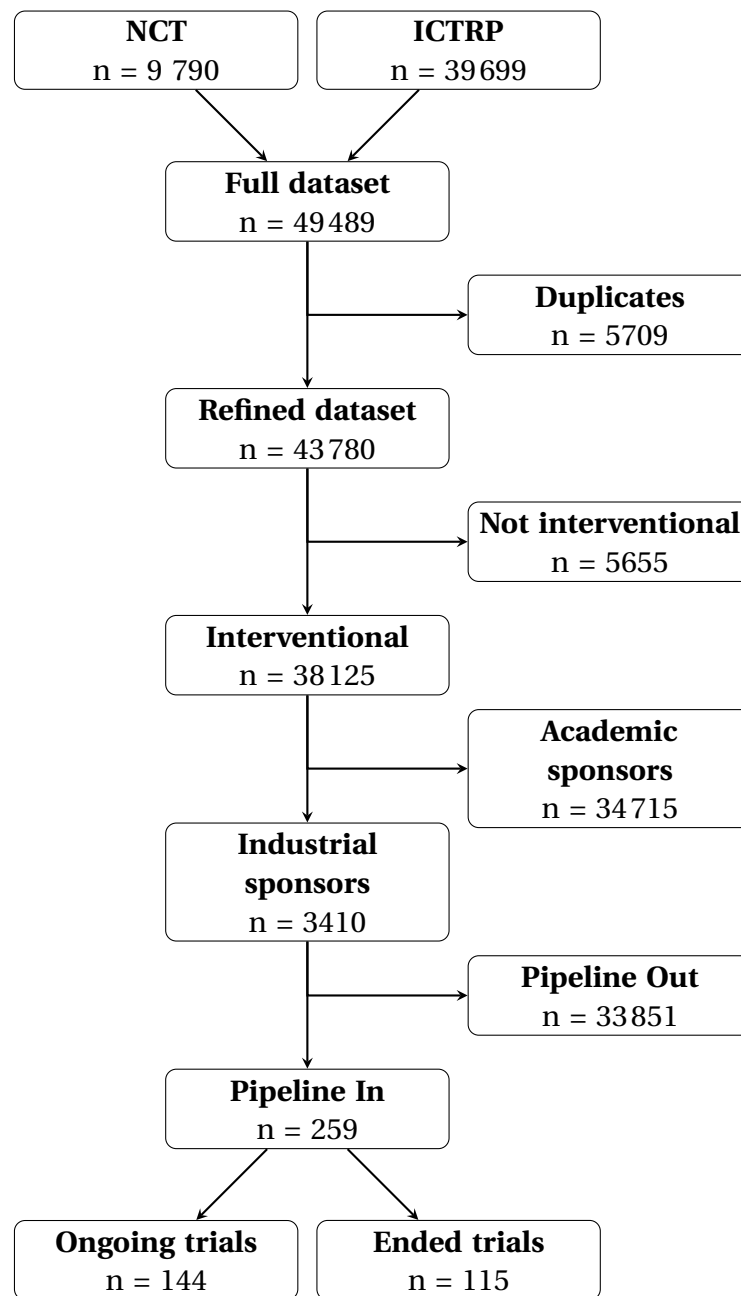


FIGURE 2.4 – Flowchart de description du jeu de données.

### 2.4.1 Statut de l'étude

La base **NCT** recense de façon parfaitement claire et précise le statut des études qui y sont enregistrées. Celui-ci peut ainsi prendre différentes valeurs selon que l'étude soit à la recherche ou non de participants. Celles-ci sont présentées dans le tableau 2.3, et séparées en fonction de leur caractère "terminé" (ended) ou "en cours" (ongoing).

En revanche, ce statut est beaucoup plus restreint dans la base **ICTRP** ne pouvant

TABLEAU 2.3 – Valeurs de la variable "Statut d'étude" de NCT.

Ongoing	Ended
Not yet recruiting	Completed
Recruiting	Terminated
Active, not recruiting	Suspended
Enrolling by invitation	Withdrawn
Unknown	

prendre comme valeur uniquement :

- Recruiting
- Not recruiting ou Not Recruiting (à noter l'importance de la capitalisation des lettres pour l'harmonisation)
- Authorised

Si le statut Recruiting est commun aux deux bases, il a donc été nécessaire de détailler ce statut Not recruiting. Pour ce faire, une approximation quant à la durée de chaque étude et la présence ou non de résultats déclarés a été réalisée comme présentée dans le tableau 2.4. Ainsi, les études présentant des résultats ont toutes été étiquetées comme Completed. Ce même statut a été appliqué aux études dont les résultats ne sont pas présents mais qui ont débuté il y a plus de 5 ans. Par élimination, le statut de Active, not recruiting a été appliqué aux études dont les résultats sont absents et qui ont débuté il y a moins de 5 ans.

TABLEAU 2.4 – Caractérisation du statut "Not recruiting" de la base ICTRP.

Start date	Results?	
	YES	NO
<5 years	Completed	Active, not recruiting
>5 years	Completed	Completed

## 2.4.2 Phases et Sponsors

Les variables de phases et de sponsors des études ont également nécessité un travail d'harmonisation. En effet, avant nettoyage, il n'existait pas moins de 76 types de phases différentes, alors que nous n'aurions dû avoir que tout au plus les sept suivants :

1. Early phase 1
2. Phase 1
3. Phase 1b/2a
4. Phase 2
5. Phase 2b/3a
6. Phase 3
7. Phase 4 (Pharmacovigilance)

Pour comprendre ce nombre, prenons par exemple les études de phase 1. La valeur “Phase 1” est renseignée dans notre jeu de données de 7 façons différentes : “1”, “I”, “Phase 1”, “Phase I”, “Phase-1”, “I (Phase I study)”, “Phase1”. Par ailleurs, un découpage plus fin de ces phases d’essais cliniques a été réalisé quand cela était possible, en considérant les phases 1b/2a et 2b/3a comme des phases intermédiaires.

De la même façon, l’identification de certains sponsors a dû être retravaillée. Par exemple, le laboratoire Pfizer était identifié comme “Pfizer”, ou “Pfizer Industry”, ou encore “Pfizer’s Upjohn has merged with Mylan to form Viatrix Inc. Industry”.

En dehors de ces considérations textuelles et sémantiques, aucune approximation n’a été nécessaire pour cette homogénéisation.

### 2.4.3 Classification des douleurs

Comme nous l’avons vu en introduction, il existe plusieurs types de douleurs. Afin d’apporter un éclairage sur les données récoltées, une classification des douleurs en 11 groupes a été réalisée en analysant la condition évaluée dans chaque étude, grâce à une recherche textuelle partielle (Tableau 2.5).

TABLEAU 2.5 – Expressions partielles de classification des types de douleur.

Douleurs	Expressions partielles associées
Aigues	“acute”
Chroniques	“chronic”
Neuropathiques	“radiculopathy”, “neuralgia”, “diabet”, “neuropath”, “herpes”, “paresth”
Traumatiques	“fracture”, “sprain”, “trauma”
Musculo-squelettiques	“knee”, “arthri”, “arthra”, “arthro”, “join”, “discogenic”, “bunion”, “mandibular”
Cancéreuses	“tumor”, “myelodysplas”, “cancer”, “myeloma”, “carcinoma”, “chemotherap”, “malignancy”, “fibroma”
du dos	“back”
Migraines	“migraine”, “headache”
de la Femme	“endometriosis”, “pelvic”, “pregnancy”, “vaginal”, “vulva”, “mentrual”, “cyclical”, “dysmenorrh”, “breastfeeding”, “labor”, “labour”
Post-opératoires	“plasty”, “cesarean”, “caesarean”, “extraction”, “otomy”, “ectomy”, “surgical”, “surgery”, “operative”, “procedural”, “orthodont”
Cardiaques	“angina”, “arrythmia”, “heart”

### 2.4.4 Extraction des interventions médicamenteuses

L’extraction des interventions médicamenteuses utilisées dans les essais cliniques a probablement été un des défis les plus importants de ce travail. L’objectif de cette extraction était d’isoler le nom, ou code, identifiant le médicament évalué. Cette étape repose sur ce que l’on appelle les “Expressions régulières”, ou “Regex” pour les plus initiés, permettant de “typer” une information textuelle. Ces Regex reposent sur des métacaractères, des séquences spéciales, et des combinaisons. Par exemple, pour retrouver l’expression “The rain in spain”, il est possible d’utiliser l’expression “`^The.*Spain$`” qui peut être décortiquée comme suit :

- l’expression commence par (^) “The”,
- suivie de n’importe quel caractère (.),

- répété 0 ou plusieurs fois (\*),
- et se termine par (\$) “Spain”.

Cette notion d’expression régulière peut paraître particulièrement complexe de prime abord, mais il ne s’agit en réalité que d’une façon logique de décortiquer une chaîne de caractères. Aussi, cet exercice nécessite donc n’avoir une bonne compréhension du résultat que l’on cherche à obtenir.

### 2.4.5 Récupération des données pharmacologiques

Les données de pharmacologie ont été récupérées manuellement à partir du site internet [Adis Insight](#) de l’éditeur Springer. Malheureusement, mes compétences informatiques à la réalisation de ce travail ne m’ont pas permis d’automatiser le processus de récupération de ces informations. Ainsi, cette étape a été réalisée sur le sous-ensemble de données des données du pipeline, comme défini ci-après.

## 2.5 Définition du Pipeline

Un pipeline de médicaments correspond au nombre de molécules en développement par un laboratoire ou pour une indication donnée. Son étude repose ainsi sur les essais cliniques, qui peuvent être analysés à partir des registres de déclaration présentés au début de ce chapitre. Si les molécules en cours d’étude avec un statut “Ongoing” font intuitivement partie de ce pipeline, l’intégration des molécules dont les études sont achevées demande certains critères. La manière exhaustive de traiter ces molécules aurait été de consulter les sites internet et communiqués de presse de chaque industriel pour en connaître le sort (*i.e.*, en cours de développement ou arrêté). Cependant, au vu du grand nombre de données récoltées et de l’objectif d’automatisation de ce type d’analyse, une stratégie a été mise en place pour traiter ces études. Nous avons donc défini comme appartenant au pipeline les molécules évaluées dans des études ayant un statut Completed et :

- de phase 1 et 1b/2a ayant commencé il y a moins de deux ans,
- de phase 2 et 2b/3a ayant commencé il y a moins de trois ans,
- de phase 3 ayant commencé il y a moins de cinq ans.

En effet, le nombre croissant de patients inclus au cours de l’avancement du développement clinique des médicaments impose nécessairement un allongement de la durée de ces études. Ainsi, ces critères d’inclusion permettent de différencier de façon grossière les molécules en attente de passage à la phase supérieure des molécules dont le développement a été arrêté.



# 3 Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur

## 3.1 Panorama historique

La récupération des registres sans distinction de date nous a permis d'effectuer une première analyse de données à un niveau macroscopique. Ainsi, cette première partie du travail aura permis de réaliser une sorte de panorama historique des essais cliniques associés à la douleur. Ce panorama a pour but de répondre aux quatre questions suivantes :

- Comment a évolué le nombre d'études au cours du temps depuis la première étude enregistrée dans la base de données?
- Quelle a été leur répartition géographique?
- Quels sont les industriels qui ont le plus investi?
- Sur quel type de douleur?

### 3.1.1 Évolution au cours du temps

Notre jeu de données comporte quatre variables temporelles que sont *(i)* la date de début d'étude (`start_date`), *(ii)* la date de fin de l'étude (`completion_date`), *(iii)* la date de dernière mise à jour de l'étude dans le registre (`Last_Refreshed_on`), et *(iv)* la date de récupération des données (`export_date`). Ainsi, les variables `start_date` et `completion_date` nous permettent d'évaluer cette première question relative à l'évolution des études cliniques se rapportant à la douleur. Nous avons fait le choix de nous concentrer sur les dates de début d'études pour y répondre, démontrant l'intérêt pour l'amélioration de la prise en charge des douleurs. Ainsi, la figure 3.1 représente le nombre d'études cliniques ayant ou allant démarrer par année sur le jeu de données "Interventional". Si cette distribution est impressionnante quant à son caractère exponentiel, il est intéressant de noter la faible proportion relative de ces études ayant un sponsor industriel.

Cette différence s'explique par la différence d'évaluations entre industriels et académiques. Les industriels apportent l'innovation dans les traitements grâce à de nouvelles molécules, formulations galéniques, ou encore dispositifs médicaux; tandis que les académiques ont plutôt tendance à évaluer de nouveaux protocoles et stratégies de prise en charge, celle-ci représentant un véritable enjeu pour les équipes soignantes. Ces protocoles peuvent être de nouvelles techniques d'interventions chirurgicales moins invasives pour les patients, de nouveaux schémas de traitement

### 3 Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur – 3.1 Panorama historique

permettant de garantir l'efficacité des médicaments tout en limitant le mésusage, ou encore des médecines dites "douces" notamment en anesthésiologie avec l'hypnose [46, 47] ou l'acupuncture [48, 49].

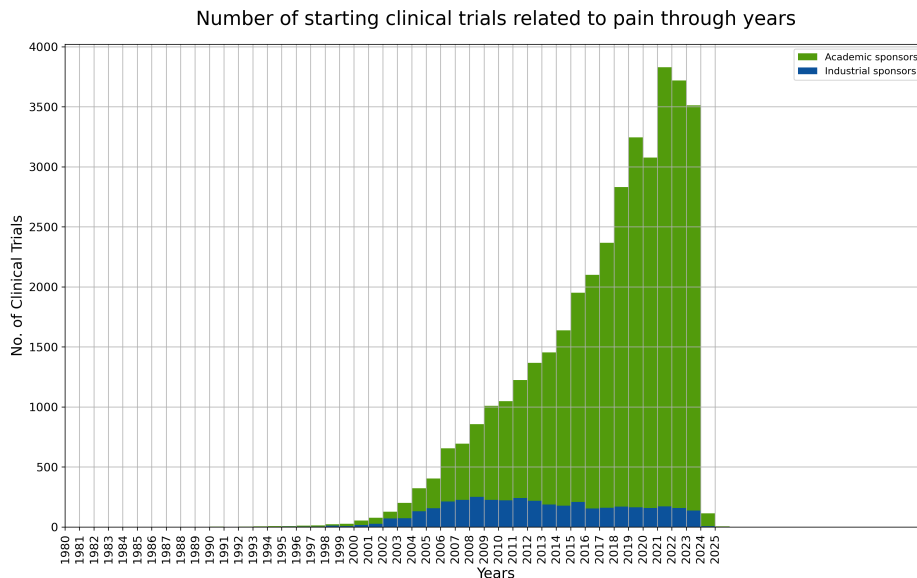


FIGURE 3.1 – Nombre d’essais cliniques sur la douleur initiés par année tous sponsors confondus.

La distribution des études académiques écrasant fortement celle des industriels, la figure 3.2 représente un zoom sur cette dernière. Elle semble également présenter une croissance exponentielle dans sa première portion, avec un pic entre 2007 et 2013 suivi d’une légère baisse qui semble se stabiliser en plateau depuis 2017. La partie croissante de cette courbe peut s’expliquer de deux façons : (i) l’augmentation de l’intérêt des industriels pour la douleur, et/ou (ii) l’augmentation du nombre d’enregistrement des études dans les bases de données informatiques.

### 3 Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur – 3.1 Panorama historique

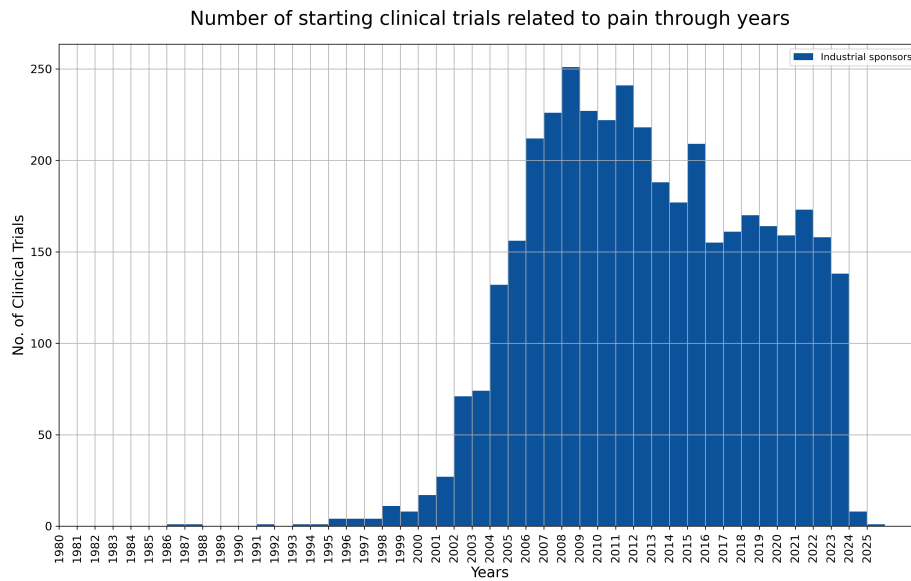
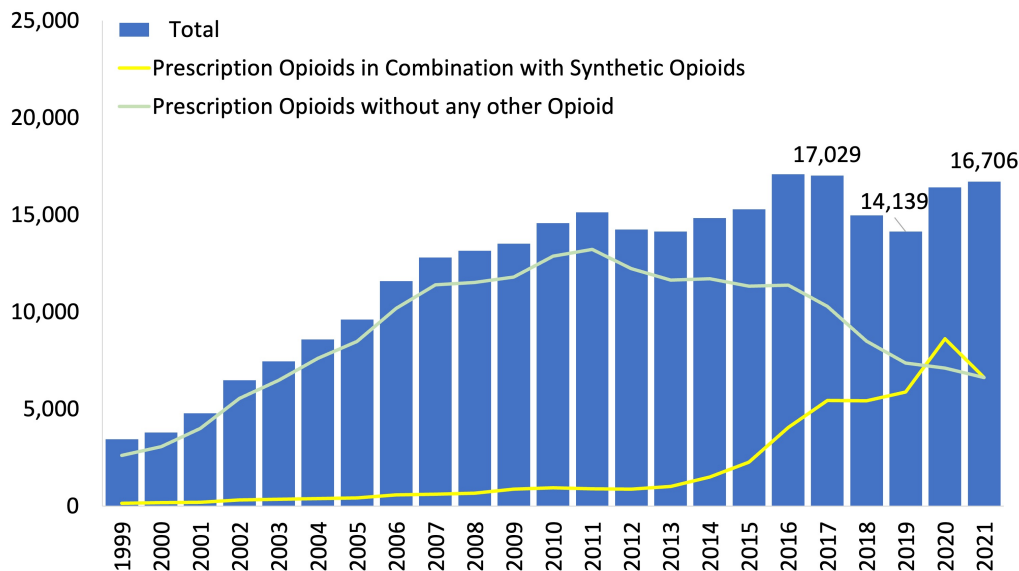


FIGURE 3.2 – Nombre d’essais cliniques sur la douleur initiés par année dont le sponsor est industriel.

Dans le premier cas, l’augmentation de la fin des années 90 au milieu des années 2000 est à mettre en perspective avec la chronologie d’activités sélectionnées et d’événements importants concernant la mauvaise utilisation et l’abus d’opioïdes [50]. En mai 1987, la morphine sulfate est approuvée par la FDA qui sera suivie trois ans plus tard par le fentanyl transdermique (Durogesic®). Il faudra attendre 1998 pour l’approbation du fentanyl par voie orale (Actiq®), suivant celle de l’oxycodone (OxyContin® LP) deux ans auparavant. L’augmentation inquiétante des cas d’overdose (Fig. 3.3), essentiellement à cause de l’oxycodone, conduira l’agence américaine du médicament à publier une lettre d’avertissement au laboratoire Purdue Pharma commercialisant le produit pour des publicités mensongères. En effet, la communication du laboratoire autour du produit minimisait voire omettait les risques associés à l’utilisation du médicament. Par la suite, de nombreuses mesures seront prises par la FDA pour tenter d’endiguer le phénomène, mais malheureusement sans succès. Celui-ci sera qualifié de “crise des opioïdes”, termes repris par la suite à la fois par la communauté scientifique et médicale, et la presse généraliste (Fig. 1.5).

Figure 4. National Overdose Deaths Involving Prescription Opioids\*, Number Among All Ages, 1999-2021



\*Among deaths with drug overdose as the underlying cause, the prescription opioid subcategory was determined by the following ICD-10 multiple cause-of-death codes: natural and semi-synthetic opioids (T40.2) or methadone (T40.3). Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2021 on CDC WONDER Online Database, released 1/2023.

FIGURE 3.3 – Évolution du nombre de décès associés à la prescription d’opioïdes aux États-Unis entre 1999 et 2021 [51].

Cette crise révèle un problème majeur dans la prise en charge des douleurs intenses à modérées, qui reposait jusqu’alors sur l’utilisation exclusive de produits dérivés des opioïdes, avec l’obligation de développer de nouvelles stratégies de gestion de la douleur, sûres et efficaces. La corrélation de l’augmentation des études cliniques réalisées par des industriels avec cette crise semble montrer leur engagement dans cette voie.

### 3.1.2 Répartition géographique historique

La crise des opioïdes ayant une dimension particulièrement importante aux États-Unis, il n’est pas surprenant de constater que la distribution géographique des études cliniques soit inégale, avec un tropisme fort dans ce pays (Fig. 3.4). Toutefois, ce constat doit être pondéré par la provenance de la base américaine NCT de la majorité des données de notre étude. L’Europe et l’Australie arrivent en deuxième position, avec un nombre d’études déclarées bien inférieur. Au sein de l’Europe, on peut remarquer une légère distinction de l’Allemagne et du Royaume-Uni.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que certains pays d’Amérique - Cuba, le Belize, le Nicaragua, le Guyana et le Suriname, la Bolivie, le Paraguay et l’Uruguay - ne présentent aucun essai clinique dans notre jeu de données. Il en est de même

pour la très grande majorité des pays d’Afrique et du Moyen-Orient. Cette absence de données peut s’expliquer de deux façons : (i) soit il n’y a effectivement pas d’études sur la douleur dans ces pays, (ii) soit celles-ci ne sont simplement pas déclarées dans ces registres. Le plus probable serait qu’il existe bien des études, mais que celles-ci ne soient pas enregistrées dans les bases de données que nous avons exploitées.

Overall global repartition of cumulated clinical trials against pain

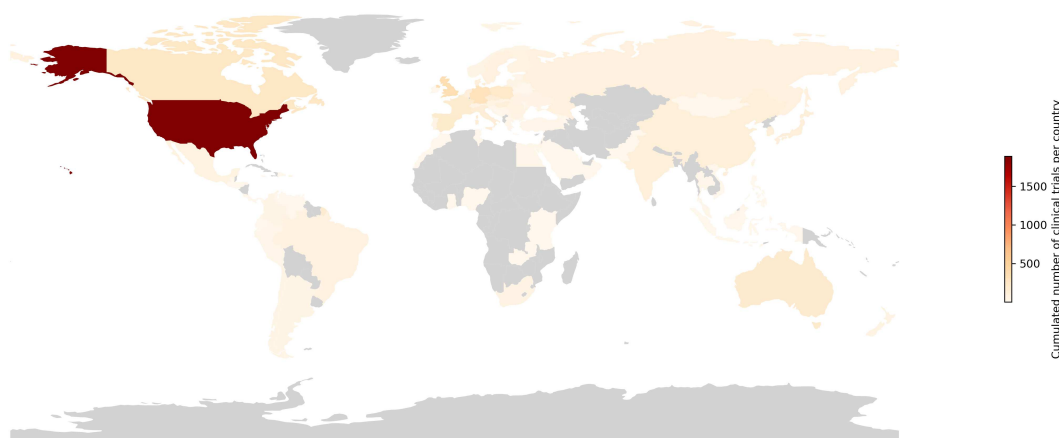


FIGURE 3.4 – Répartition géographique des essais cliniques sponsorisés par des industriels.

### 3.1.3 Quels promoteurs (sponsors) ?

Analyser la répartition des essais cliniques en lien avec la gestion de la douleur parmi différentes entreprises pharmaceutiques fournit des informations sur l’engagement de l’industrie à répondre à ce besoin médical (Fig. 3.5). De plus, il est intéressant d’analyser cette répartition au regard de la capitalisation de ces entreprises (Table. 3.1)

TABLEAU 3.1 – Origine et capitalisation des industriels ayant réalisé le plus d’essais cliniques relatifs à la douleur.

Société	Pays d’origine	Capitalisation
Pfizer	États-Unis	\$163.24 milliards
GlaxoSmithKline	Royaume-Uni	\$74.42 milliards
Eli Lilly	États-Unis	\$554.43 milliards
Bayer	Allemagne	\$33.14 milliards
AstraZeneca	Royaume-Uni	\$201.99 milliards
Pacira Biosciences Inc	États-Unis	\$1.29 milliards
Purdue Pharma	États-Unis	Faillite
Grünenthal	Allemagne	\$1.85 milliards
Novartis	Suisse	\$223.98 milliards
Merck	États-Unis	\$262.17 milliards

### 3 Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur – 3.1 Panorama historique

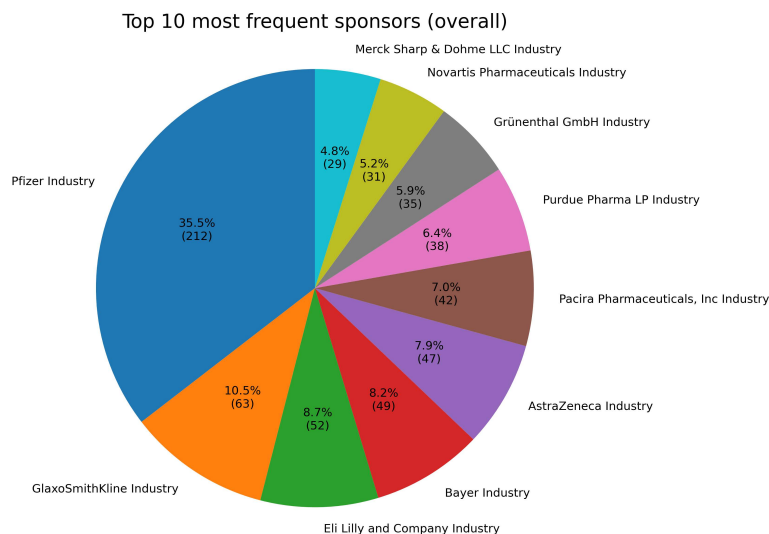


FIGURE 3.5 – Top 10 des industriels ayant sponsorisé le plus d’essais cliniques relatifs à la douleur.

Pfizer se démarque comme un leader en la matière, avec un investissement substantiel dans 212 essais, représentant une impressionnante part de 35% des 10 entreprises ayant réalisé le plus d’études sur la douleur dans notre jeu de données. Cet engagement solide souligne l’engagement de Pfizer à faire progresser la recherche sur la douleur et plus particulièrement dans le domaine des douleurs chroniques [52]. Le [pipeline de Pfizer](#) comprend aujourd’hui deux molécules, l’inclacumab (PF-07940370) actuellement en phase 3, possédant la désignation orpheline US pour le traitement des maladies drépanocytaires, et le zavegepant actuellement en phase 2 pour la prévention des migraines [53]. Par ailleurs, cet engagement s’est traduit par un accord avec Eli Lilly en 2015 pour l’avancée du développement du tanezumab [54]. En effet, si la société Lilly n’arrive qu’en troisième position de ce Top 10, elle fait partie des “Big Pharma” investissant massivement dans la recherche sur la douleur. Le [pipeline de Lilly](#) comporte aujourd’hui 4 candidats médicaments pour le traitement des douleurs au sens large, parmi de nombreux produits d’immunologie pour le traitement notamment de la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Verneuil ou encore la dermatite atopique [55]. S’intercalant entre ces deux entreprises, le laboratoire GSK arrive en deuxième position dans cette comparaison du nombre d’études cliniques. Le [pipeline de GSK](#) ne comporte aujourd’hui qu’un seul candidat médicament (GSK3858279) dans les douleurs de l’arthrose [56]. Ainsi Pfizer, Eli Lilly et GSK montrent des contributions significatives, avec respectivement 212 essais (35,5%), 52 essais (8,7%) et 63 essais (10,5%). Ces entreprises, connues pour leurs pipelines de recherche complets, dirigent manifestement une partie de leurs ressources vers la compréhension et le traitement de la douleur. De plus, le laboratoire GSK a publié en 2020 les résultats de la 4<sup>e</sup> édition de son étude “Global Pain Index”, consistant à évaluer à l’échelle internationale l’im-

### 3 Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur – 3.1 Panorama historique

fact de la douleur sur les individus [57]. Bayer, AstraZeneca et Pacira Pharmaceuticals font également des investissements importants, ayant réalisé chacun un nombre substantiel d'essais, allant de 47 à 49, contribuant de 7,9% à 8,2% de ce Top 10 [58, 59, 60].

Ce groupe diversifié d'entreprises reflète l'effort au sein du secteur pharmaceutique pour explorer des approches diverses en matière de gestion de la douleur. Il est à noter que Pacira Biosciences Inc, une entreprise axée spécifiquement sur des solutions de gestion de la douleur sans opioïdes, se distingue avec 42 essais, démontrant un engagement à aborder la douleur par des moyens alternatifs, s'alignant sur la tendance plus large de l'industrie à explorer de nouvelles options non opioïdes.

Les données mettent également en lumière la participation de Purdue Pharma à la recherche sur la douleur, avec 38 essais (6,4%). Toutefois, cette participation est entachée du scandale lié à la commercialisation et à la promotion de l'oxycodone, identifié comme l'un des déclencheurs de la crise des opioïdes aux États-Unis, qui a entraîné une augmentation massive de la dépendance aux opioïdes, des surdoses et des décès liés à ces médicaments. En 2007, Purdue Pharma et trois de ses dirigeants ont plaidé coupables d'accusations criminelles liées à la commercialisation de l'OxyContin® et ont accepté de payer une amende de plus de 600 millions de dollars [61]. Cependant, les critiques ont estimé que cette sanction n'était pas suffisamment dissuasive, donnant suite à de nombreuses poursuites judiciaires de la part de gouvernements fédéraux et étatiques, ainsi que de milliers de plaignants, alléguant des dommages causés par la crise des opioïdes. En septembre 2019, l'entreprise a déposé une demande de protection contre la faillite dans le cadre d'un accord de règlement proposé visant à résoudre les poursuites. Cette demande a été rejetée en première instance [62], avant d'être finalement acceptée par la Cour d'Appel selon le Chapitre 11 de la loi sur les faillites des États-Unis [63]. Cette loi protège les entreprises en faillite en leur permettant de se restructurer tout en continuant ses activités pour élaborer un plan de remboursement des créanciers. En raison de cette restructuration, Purdue Pharma va cesser d'exister pour laisser place à Knoa Pharma qui aura une mission unique d'utilité publique, s'attachant à réparer les dommages causés.

Enfin, Grünenthal, Novartis Pharmaceuticals et Merck Sharp & Dohme complètent la liste, contribuant chacun entre 4,8% et 5,9% des essais [64, 65, 66]. Ces entreprises, bien que représentant une part légèrement plus petite, montrent un engagement constant à faire progresser la compréhension et le traitement de la douleur.

En conclusion, la répartition des essais cliniques en gestion de la douleur parmi ces géants pharmaceutiques reflète un effort collectif de l'industrie pour aborder les complexités de la douleur et développer des solutions efficaces, sûres et innovantes. Les stratégies diverses et les domaines de focalisation à travers ces entreprises suggèrent une approche multifacette pour relever les défis associés à la douleur, avec pour objectif ultime d'améliorer les résultats et la qualité de vie des patients.

### 3.1.4 Quels types de douleur ?

L'analyse de la répartition des étiologies douloureuses dans notre jeu de données d'essais cliniques permet d'appréhender les tendances actuelles en matière de recherche sur la douleur, en particulier en ce qui concerne la fréquence des essais cliniques dans chaque catégorie (Fig. 3.6). Examinons cet ordre du moins au plus fréquent à la lumière des dernières données du marché de la douleur.

1. **Douleurs Traumatiques** : Ce classement commence par les douleurs traumatiques, présentant le moins d'études cliniques associées à cette catégorie. Toutefois, cette place ne montre en rien le désintérêt pour ce type de douleurs qui pourraient aussi bien appartenir à la classe des douleurs aiguës, les faisant ainsi passer devant les douleurs chroniques. De plus, ce faible nombre relatif d'études de cette catégorie peut s'expliquer par la difficulté de recrutement des patients. En effet, on peut facilement imaginer qu'un patient se présentant aux urgences avec une fracture demandera à être soulagé de sa douleur immédiatement, sans risque de se voir administrer un placebo.
2. **Douleurs d'Origine Cardiaque** : La présence des douleurs d'origine cardiaque en deuxième position peut être analysée à la lumière de l'augmentation des troubles cardiovasculaires à l'échelle mondiale, et plus particulièrement dans les pays riches. Cette étiologie bien spécifique de douleur explique certainement ce nombre d'études relativement restreint. Cependant, il est tout de même intéressant de souligner que ces essais ne portent pas sur le trouble cardiovasculaire en lui-même, mais bien sur la douleur qui peut y être associée. Cela pourrait refléter donc l'attention accrue portée aux comorbidités cardiovasculaires dans la gestion de la douleur.
3. **Douleurs Aiguës et Douleurs Chroniques** : Dans ce classement, ces douleurs aiguës correspondent aux études n'ayant pas spécifié l'étiologie de la douleur évaluée, la condition renseignée étant simplement "Acute, Pain" ou "Chronic, Pain". Si leur position dans le classement peut paraître faible, elle doit en réalité être complétée par d'autres types de douleurs présentant ce caractère aigu (*e.g.*, traumatiques, post-opératoires) ou chronique (*e.g.*, lombalgies, arthrose).
4. **Migraines** : Les douleurs migraineuses arrivent en 5<sup>e</sup> position de ce classement. Au même titre que pour les douleurs d'origine cardiaque, il s'agit d'une étiologie douloureuse bien particulière dont la compréhension en partie expliquée continue d'être explorée [67]. Cette exploration permet d'identifier de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques, mais ralentit par la même occasion la vitesse de développement de nouveaux médicaments. Ainsi, le marché des médicaments de la migraine est stable depuis de nombreuses années (largement générique), mais s'apprête à se transformer avec la renaissance des thérapies ciblant le **CGRP** [68].
5. **Douleurs Cancéreuses** : Les douleurs cancéreuses occupent une position importante dans le classement, avec un nombre d'études quasi-équivalent aux douleurs du dos et gynécologiques. La gestion de la douleur chez les patients



atteints de cancer repose classiquement sur l'utilisation d'opioïdes quand les antalgiques de palier I ne suffisent plus. Cela pourrait refléter une évolution dans les approches de soins palliatifs, avec un focus tout particulier sur ce type de douleurs.

6. **Douleurs du Dos (Lombalgies)** : Les douleurs chroniques du dos, forment un groupe de douleurs à part entière dans notre classification malgré leurs origines multiples (*e.g.*, nociceptive, neuropathique) qui parfois se chevauchent [69]. La lombalgie a la prévalence la plus élevée au monde parmi les affections musculo-squelettiques et constitue la principale cause d'invalidité dans le monde [70]. Malgré une augmentation significative de l'incidence avec l'âge, les personnes de tout âge peuvent souffrir de lombalgie, y compris les enfants et les adolescents. Ainsi, la lombalgie chronique est une cause majeure de perte de travail, de restriction de participation et de qualité de vie réduite dans le monde. Compte tenu de sa forte prévalence, la lombalgie contribue à un énorme fardeau économique pour les sociétés qui doit être considéré comme un problème de santé publique mondial qui nécessite une réponse appropriée par l'OMS [70].
7. **Douleurs de la Femme** : Les affections douloureuses affectant les femmes ont un impact mondial significatif [71]. Pourtant, il existe encore un manque de sensibilisation/reconnaissance des problèmes de douleurs qui touchent les femmes [72]. La douleur chronique touche une proportion plus élevée de femmes que d'hommes dans le monde; cependant, les femmes sont moins susceptibles de recevoir un traitement. La recherche a montré que les femmes ressentent généralement des douleurs plus récurrentes, plus intenses et plus durables que les hommes. Beaucoup de gens ignorent que certaines douleurs sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes. Par exemple, la fibromyalgie, une affection caractérisée par une douleur chronique généralisée, est significativement plus répandue chez les femmes (80 à 90 % des cas diagnostiqués sont des femmes). D'autres affections qui touchent de manière disproportionnée les femmes comprennent le syndrome du côlon irritable (SCI), la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire, les douleurs pelviennes chroniques et les migraines.
8. **Douleurs Arthritiques** : L'arthrose est l'un des principaux contributeurs aux années vécues avec un handicap parmi les affections musculo-squelettiques. Au même titre que les lombalgies, elle est plus répandue chez les personnes âgées (environ 70 % ont plus de 55 ans). Sa prévalence mondiale devrait donc augmenter avec le vieillissement des populations dans les prochaines années. Environ 60 % des personnes souffrant d'arthrose sont des femmes. Son caractère le plus souvent chronique justifie de l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour ce type de douleurs.
9. **Douleurs Neuropathiques** : De la même façon que pour l'arthrose, l'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les douleurs neuropathiques est significatif et s'explique par plusieurs facteurs. Les douleurs neuropathiques résultent de l'atteinte ou de la dysfonction du système nerveux, et elles peuvent être associées

à diverses conditions médicales (e.g., les neuropathies diabétiques, la névralgie post-herpétique, la sclérose en plaques, les lésions nerveuses traumatiques). Elles sont souvent chroniques, débilitantes et difficiles à traiter, avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients. En raison de la complexité de ces douleurs liées au système nerveux, les traitements disponibles sont souvent limités, ce qui crée une demande pour des solutions plus efficaces. En effet dans de nombreux cas, les options de traitement actuelles ne parviennent pas à fournir un soulagement adéquat aux patients souffrant de douleurs neuropathiques. Cela crée un besoin médical non satisfait, incitant l'industrie pharmaceutique à développer de nouveaux médicaments pour répondre à cette demande. Étant donné la prévalence croissante de conditions telles que le diabète, les maladies neurologiques et d'autres affections liées au système nerveux, le marché potentiel pour les médicaments traitant les douleurs neuropathiques est substantiel. Les investissements dans la recherche et le développement de médicaments pour ces conditions offrent des opportunités importantes aussi sur le plan commercial. En raison des préoccupations croissantes liées à l'abus d'opioïdes et à la dépendance évoquées précédemment, il y a un intérêt croissant pour le développement de traitements non opiacés pour les douleurs neuropathiques. Comme nous le verrons, les entreprises pharmaceutiques s'efforcent de trouver des solutions alternatives pour répondre à cette exigence.

10. **Douleurs Post-opératoires** : L'avant-OxyContin® dernière catégorie de douleurs caractérisées concerne les douleurs post-opératoires. Comme leur nom le laisse suggérer, ces douleurs surviennent après une intervention chirurgicale et peuvent être aiguës, modérées ou chroniques, nécessitant une gestion appropriée pour assurer le bien-être du patient. Les douleurs post-opératoires sont courantes après de nombreuses interventions chirurgicales, allant du retrait des dents de sagesse aux chirurgies orthopédiques les plus invasives. En raison du grand nombre d'actes de chirurgies pratiquées chaque année dans le monde (313 millions par an [73]), la gestion efficace de la douleur post-opératoire représente un défi important, mais également une opportunité commerciale. La gestion efficace de la douleur post-opératoire est essentielle pour améliorer le confort du patient et favoriser une récupération rapide, tout en prévenant sa chronicisation.
11. **Autres Douleurs** : La catégorie des autres douleurs témoigne de la diversité des origines de la douleur qui doivent nécessiter une attention spécifique, soulignant la complexité du domaine de la gestion de la douleur. Si nous avons réussi à en distinguer la majorité, la première place de ce classement sont les études présentant ce statut "Other" défini par simple exclusion. Un survol des douleurs classées dans ce groupe nous a confirmé la difficulté d'être exhaustif dans cette répartition, allant de la crise vaso-occlusive des patients drépanocytaires [74], aux symptômes douloureux de la maladie de Fabry [75], en passant par le syndrome douloureux vésical [76].

En conclusion, cet ordre de fréquence dans les essais cliniques reflète une approche

équilibrée de la recherche sur la douleur, mettant en lumière la diversité des problèmes de douleur et la nécessité de solutions adaptées à des contextes cliniques spécifiques. Il s’aligne également avec la tendance croissante vers une approche personnalisée de la gestion de la douleur, où chaque étiologie est abordée de manière spécifique en fonction de ses caractéristiques uniques.

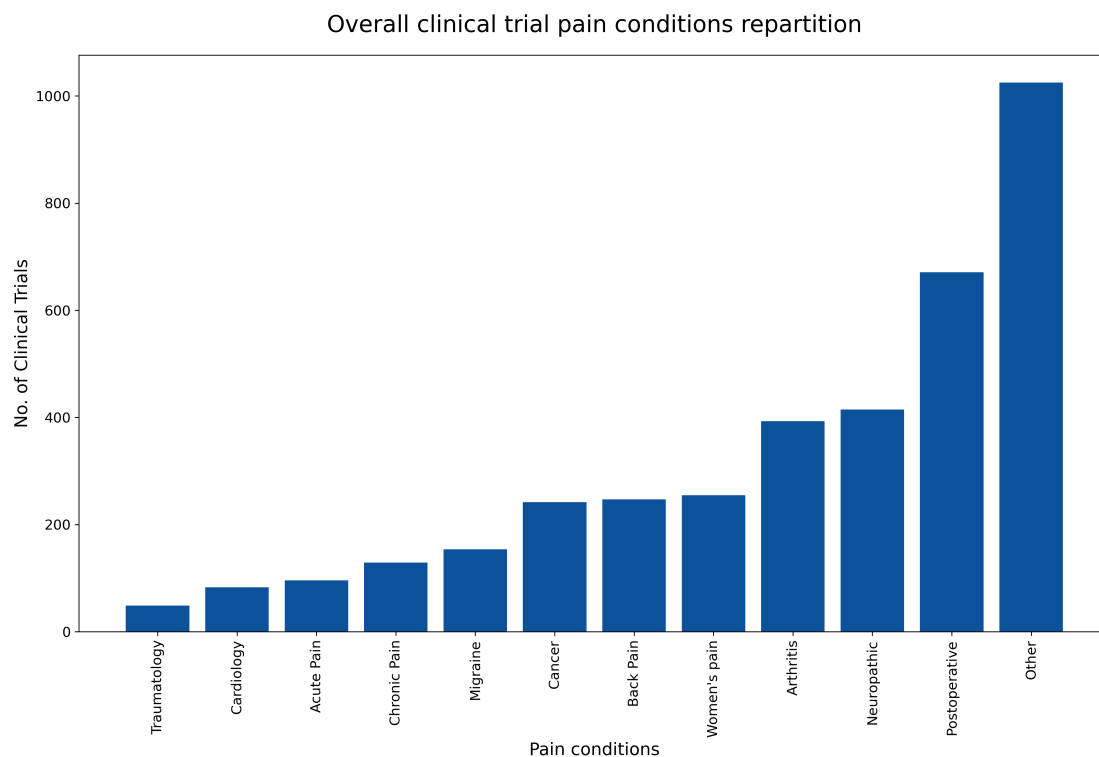


FIGURE 3.6 – Distribution des essais cliniques sponsorisés par les industriels par types de douleurs.

## 3.2 Etudes cliniques en cours

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés aux études catégorisées comme en cours (“Ongoing”). Pour rappel, il s’agit des études ayant un statut :

- Not yet recruiting
- Recruiting
- Active, not recruiting
- Enrolling by invitation

### 3.2.1 Répartition par phases

Les phases d’essai clinique font partie du processus de développement d’un nouveau médicament, chacune d’entre elles ayant des objectifs spécifiques. Les essais

### 3 Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur – 3.2 Etudes cliniques en cours

cliniques sont des études menées sur des volontaires humains dans le but d'évaluer l'efficacité, la sécurité, la tolérabilité et d'autres aspects liés à l'utilisation d'un traitement médical.

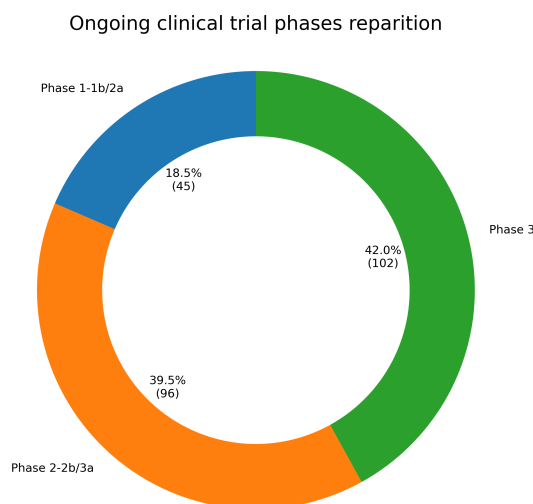


FIGURE 3.7 – Distribution des phases d'essais cliniques en cours sponsorisés par des industriels.

#### 3.2.1.1 Études de Phase 1

Les études de phase 1 sont le premier jalon du développement clinique, où la sécurité et la tolérabilité d'un nouveau médicament sont évaluées chez un petit groupe, en général de volontaires sains. Dans le cadre du développement de nouveaux analgésiques, il est également possible de commencer à évaluer l'efficacité d'un produit en même temps que sa sécurité. Cette mesure d'efficacité chez les volontaires sains passe par l'évaluation standardisée de la réponse à stimulus douloureux. Ce stimulus ne sera pas le même en fonction du signal douloureux que l'on cherche à évaluer (Fig. 3.8).

### 3 Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur – 3.2 Etudes cliniques en cours

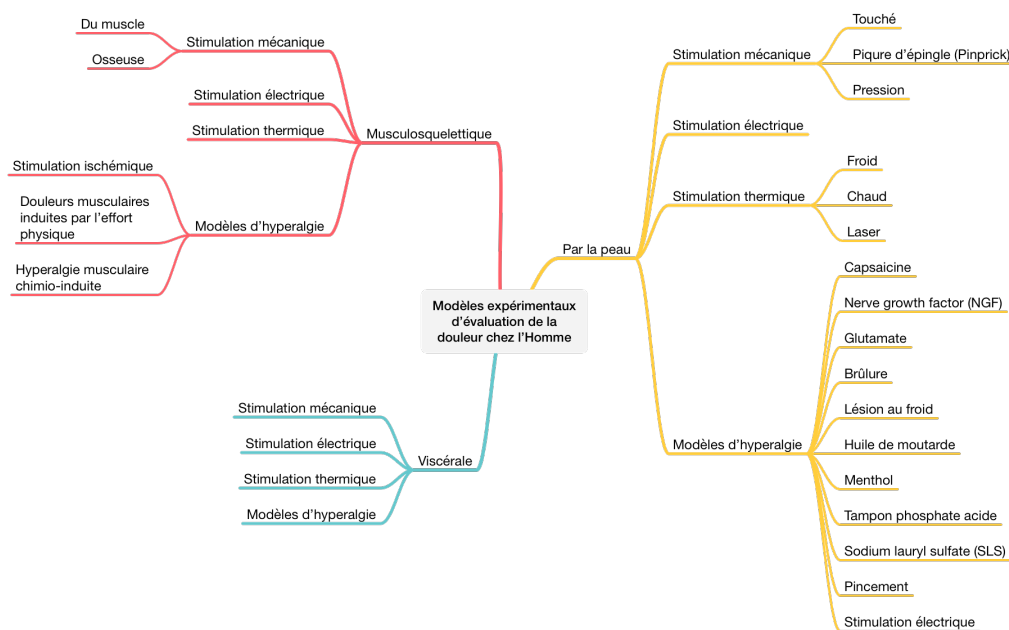


FIGURE 3.8 – Méthodes d'évaluation de l'efficacité analgésique chez le volontaire sain (adapté de OLESEN, ANDRESEN, STAAHL et al. [77])

Il existe 45 études de phase 1 et 1b/2 dans notre jeu de données, soit un taux de 18,5%. La transition vers des études combinant les phases 1b/2a suggère un accent sur l'efficacité préliminaire en plus de la sécurité, marquant une étape cruciale pour sélectionner les composés les plus prometteurs.

#### 3.2.1.2 Études de Phase 2

La phase 2 implique une expansion de la taille de l'échantillon et une évaluation plus approfondie de l'efficacité et de la sécurité du médicament chez des patients atteints de la maladie cible. Il s'agira par exemple de patients atteints d'arthrose, ou subissant une intervention chirurgicale comme le retrait des dents de sagesse, ou encore de patients diabétiques présentant une neuropathie. Il existe 96 études de phase 2 et 2b/a dans notre jeu de données, soit un taux de 39,5%. L'inclusion des phases 2b-3a suggère une stratégie de développement continue, visant à recueillir des données toujours plus solides sur l'efficacité du produit tout en se préparant à la transition vers les études de phase 3.

#### 3.2.1.3 Études de Phase 3

La phase 3 est la dernière étape des essais cliniques avant l'approbation réglementaire. Elle implique une évaluation étendue de l'efficacité, de la sécurité et des effets indésirables chez un grand nombre de patients. La majorité des études en cours (102,

42%) en phase 3 souligne une concentration considérable sur la confirmation de l'efficacité des analgésiques candidats. L'importance du nombre d'études de phase 3 indique aussi la proximité de la soumission de ces médicaments aux autorités réglementaires en vue de leur approbation, soulignant l'augmentation potentielle du nombre de ces composés sur le marché.

Ainsi, à la date de fin novembre 2023, cette photographie des essais cliniques en cours dans la douleur montrent une forte proportion d'études de produits directement chez les patients (80%), contre seulement 20% potentiellement chez le volontaire sain (Fig. 3.7).

### 3.2.2 Répartition géographique des études cliniques en cours

A nouveau et sans grande surprise, les États-Unis dominent quant au nombre d'études en cours dans le domaine de la douleur. Cependant, il est intéressant de noter que cette répartition géographique ne se superpose pas exactement à celle de l'ensemble de nos données (Fig. 3.4). En effet, les pays d'Asie comme l'Inde et la Chine présentent un nombre important d'études cliniques liées à la douleur, équivalent à celui de l'Europe. Ceci peut être dû au fait que les industries pharmaceutiques ont un intérêt croissant à réaliser leurs essais cliniques en Asie, pour plusieurs raisons :

1. **Croissance du Marché en Asie** : La région Asie-Pacifique connaît une croissance soutenue en tant que hub pour les essais cliniques, avec une augmentation de 10% au cours des cinq dernières années [78]. En 2022, l'Asie-Pacifique a surpassé toutes les autres régions en termes d'essais cliniques de phase I précoce [79]. Cette croissance est principalement attribuée à des pays comme le Japon, devenu une destination privilégiée pour le lancement de nouveaux médicaments, et à d'autres pays offrant des environnements favorables pour des domaines thérapeutiques spécialisés tels que l'oncologie, les maladies rares et la thérapie cellulaire et génique.
2. **Avantages de la région Asie-Pacifique** [80] : La vaste population et la diversité ethnique de la région offrent une opportunité unique de mener des essais sur un large éventail de groupes de patients, améliorant la généralisabilité des résultats. De plus, les pays de la région disposent aujourd'hui d'institutions médicales renommées et d'investigateurs expérimentés, favorisant un environnement collaboratif propice à l'innovation et à l'échange scientifique.
3. **Approbatons rapides et voies réglementaires facilitées** : Plusieurs pays de la région, dont la Thaïlande, la Malaisie et Singapour, ont mis en place des voies réglementaires facilitées pour accélérer l'approbation de certains produits, raccourcissant ainsi les délais de revue réglementaire et améliorant l'efficacité réglementaire.
4. **Géopolitique globale** : En raison de la situation géopolitique mondiale, en particulier le conflit en Russie/Ukraine, les entreprises pharmaceutiques recherchent des alternatives pour garantir la sécurité des participants et la continuité de leurs

### 3 Panorama historique et actuel des essais cliniques de la douleur – 3.2 Etudes cliniques en cours

études. Les sites d'essais en Asie-Pacifique sont devenus cruciaux pour répondre aux exigences de diversité fixées par la FDA américaine et assurer l'achèvement en temps voulu des essais.

5. **Partenariats Stratégiques** : En raison des complexités liées aux processus réglementaires locaux et à la rareté de ressources locales, l'importance de partenariats stratégiques est soulignée. Ces partenariats peuvent aider à naviguer dans le paysage des essais cliniques en Asie-Pacifique et à surmonter les variations dans le développement de stratégies locales.

En conclusion, l'intérêt des industries pharmaceutiques pour la réalisation d'essais cliniques en Asie-Pacifique réside dans les avantages inhérents à la région, tels qu'une population diversifiée, des chercheurs expérimentés, des différences saisonnières favorables, des approbations rapides et des voies réglementaires facilitées. Ces facteurs, combinés à des partenariats stratégiques, renforcent la position de l'Asie-Pacifique en tant que destination privilégiée pour la recherche clinique, stimulant ainsi le progrès scientifique et améliorant les résultats de la santé mondiale.

Global repartition of ongoing clinical trials against pain

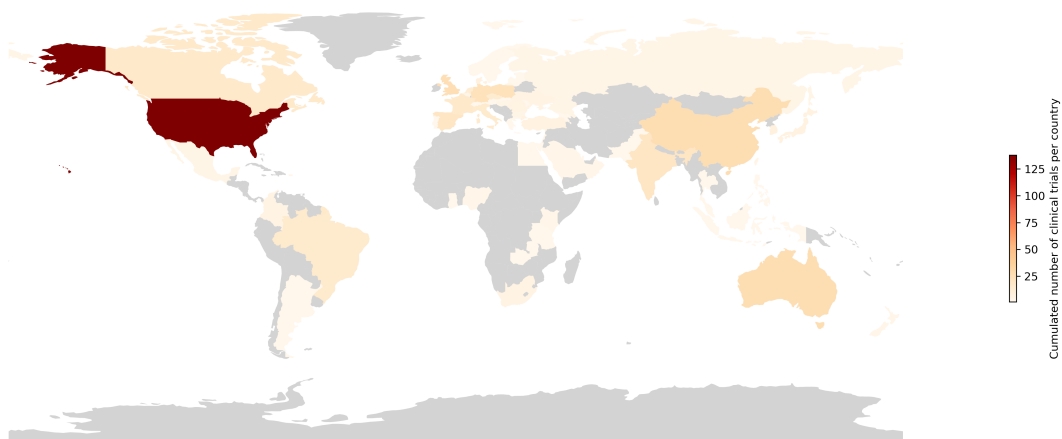


FIGURE 3.9 – Répartition géographique des essais cliniques en cours sponsorisés par des industriels.

# 4 Le pipeline des analgésiques en 2023

## 4.1 Quels types de douleur ?

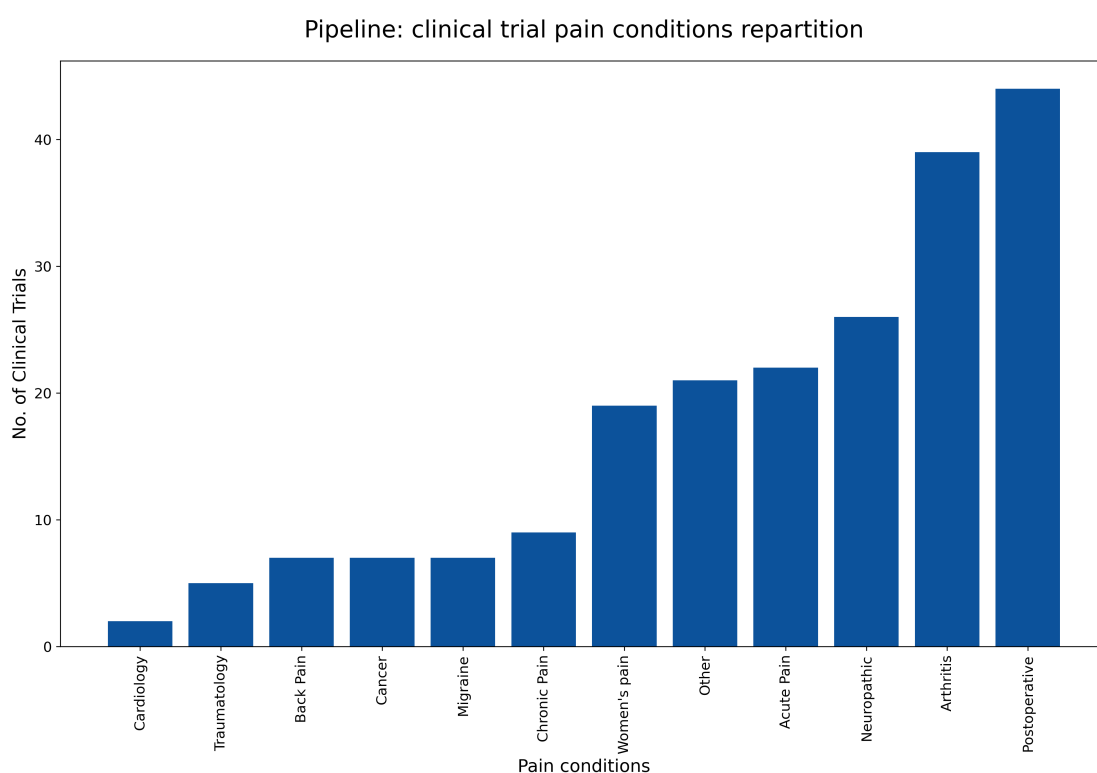


FIGURE 4.1 – Distribution des types de douleurs visés par le pipeline des analgésiques en 2023.

L'adaptation de la figure 3.6 aux données du pipeline (Fig. 4.1) permet de rebattre légèrement l'ordre de priorité donné aux indications douloureuses évaluées.

Le premier élément notable est le glissement de la catégorie “Autres douleurs”, qui trônait en tête de classement sur l'ensemble des données, à la 5<sup>e</sup> position avec un nombre d'études identique à celui des études sur les douleurs gynécologiques. Ceci s'explique par l'analyse humaine, et non machine, du jeu de données “Pipeline” bien moins conséquent ayant permis un affinage manuel des indications visées. C'est ce même nettoyage qui fait grimper l'évaluation des douleurs aiguës de la 10<sup>e</sup> à la 4<sup>e</sup>



position, grâce à l'analyse détaillée des protocoles cliniques des essais, permettant de mieux caractériser l'indication visée lorsque celle-ci n'est pas clairement établie.

Le déclassement de la catégorie "Autres" permet aux douleurs post-opératoires d'en prendre la tête. Ainsi, le Top 3 des indications reste sensiblement identique à l'ensemble du jeu de données, confirmant la tendance à l'évaluation (*i*) des douleurs post-opératoires, (*ii*) des douleurs arthrosiques, et (*iii*) des douleurs neuropathiques. Il est intéressant de noter que les évaluations dans les douleurs de la Femme continuent d'occuper une place intermédiaire similaire aux "Autres douleurs" et aux douleurs aiguës.

Enfin, un dernier cluster de douleurs se dessine en bas de classement, composé des douleurs chroniques, des migraines, des douleurs cancéreuses, des lombalgies, des douleurs traumatiques et enfin, des douleurs cardiaques.

## 4.2 Quels promoteurs (sponsors) ?

Avant de présenter les candidats-médicaments qui composent le pipeline des analgésiques en 2023, attardons nous sur les industriels qui en financent le développement. Rappelons nous de la figure 2.4, que le nombre d'essais cliniques composant ce pipeline est de 208. L'analyse des sponsors révèle que parmi ces 208 essais, 48 sont concentrés autour de 10 entreprises (Fig. 4.2).

Ce résultat montre à la fois la diversité des acteurs dans le développement de nouveaux analgésiques, et la plus grande implication de certains d'entre-eux. Ainsi, on retrouve dans ce pipeline certains des acteurs historiques présentés précédemment (*i.e.*, Pfizer, Lilly, Novartis et Grünenthal), mais également de "nouvelles" entreprises dont la capitalisation reste encore modeste en comparaison à ces mastodontes (Table 4.1).

Ce classement de la figure 4.2 place en tête Apurano Pharmaceuticals, une entreprise relativement jeune en comparaison aux acteurs historiques, fondée en 2014 [81]. Toutefois, ce classement est biaisé par la distinction de Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd et de Shanghai Hengrui Medicine Co., Ltd, cette dernière étant une filiale en charge de la recherche et du développement de la précédente. Ainsi, en considérant Hengrui Medicine comme une seule entité, cette entreprise chinoise se hisse en tête du classement des industriels avec un total de 5 composés pour 9 études dans le pipeline.

## 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

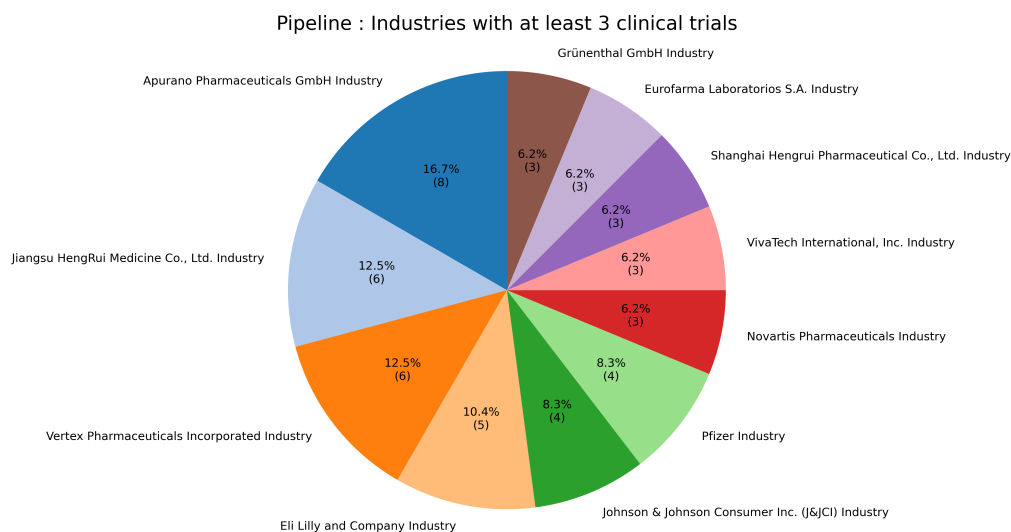


FIGURE 4.2 – Industriels avec le plus d’essais cliniques dans le pipeline.

TABLEAU 4.1 – Présentation des sponsors des études cliniques en cours.

Société	Pays d’origine	Capital/Revenue
Apurano	Allemagne	\$99,039.71
Hengrui	Chine	\$42.95 Billions
Vertex	USA	\$90.44 Billions
Eli Lilly	USA	\$423.2 Billions
Johnson & Johnson	USA	\$366.17 Billions
Pfizer	USA	\$287.62 Billions
Novartis	Suisse	\$198,345 Millions
VivaTech	USA	
Eurofarma	Brésil	\$8 Billions
Grünenthal	Allemagne	\$1.7 Billion

### 4.3 Quels candidats médicaments ?

Une représentation fréquemment retrouvée pour illustrer un pipeline de développement de médicaments est celle du Bull’s eye Chart. Elle permet en une illustration de positionner les candidats médicaments, des essais thérapeutiques, ou encore des brevets, sur une cible. Les cercles concentriques de cette cible représentent les différentes phases de développement des candidats médicaments, et ses différents secteurs : une indication, un mécanisme d’action, ou une technologie. Chaque point peut représenter un candidat médicament ou, dans notre cas, un essai clinique d’un candidat, qui peut prendre une couleur et une forme qui lui est propre pour qualifier le statut et l’étude et le mécanisme d’action du produit. Grâce à cette représentation, il est ainsi possible de représenter sur un même graphique 5 variables que sont : (i) l’avance-

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

ment de développement clinique, (ii) le type de douleur visé, (iii) la pharmacologie employée, (iv) le statut de l'étude clinique et (v) le nom du candidat médicament.

Bien sûr, cette cible a vocation à être dynamique, évoluant au fur et à mesure que les registres d'essais cliniques sont mis à jour. C'est pourquoi une partie de ce travail a mis l'accent sur la génération automatique de ce type de figure, à partir des données traitées, grâce à un code original en python. Ce caractère évolutif rend la programmation particulièrement intéressante pour ce type d'analyse, permettant en un clic d'actualiser ce pipeline sur un nouveau jeu de données.

Ainsi, la figure 4.3 présente ce Bull's eye du pipeline des analgésiques de 2023. Il est toutefois important de rappeler que certaines données ont été exclues manuellement de notre jeu de données lors de la constitution du dataset "Pipeline". En effet, les paramètres de filtrage permettant de définir le pipeline donnent un total de 259 essais cliniques (Fig. 2.4). L'analyse approfondie de ces études a montré la variété des mesures évaluées pour améliorer la prise en charge des douleurs. Dans l'optique de ce travail, un focus sur les candidats médicaments visant à soulager les douleurs a été réalisé, excluant ainsi les différents dispositifs médicaux. Par ailleurs, certains médicaments comme le trametinib ou encore le retatrutide ont été retirés de notre jeu de données car n'ayant pas d'action analgésique intrinsèque, bien que leur impact sur la douleur ait été évaluée au cours de leur étude. Ce retrait manuel des données a finalement conduit à un total de 209 études dont les molécules actives ont été analysées. Ces produits spécifiques de maladies se sont retrouvés dans notre jeu de données récolté car la douleur faisait partie des conditions évaluées, en gardant à l'esprit que ces médicaments peuvent soulager les douleurs associées à une maladie en la traitant tout en étant dénués d'activité antalgique.

## 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

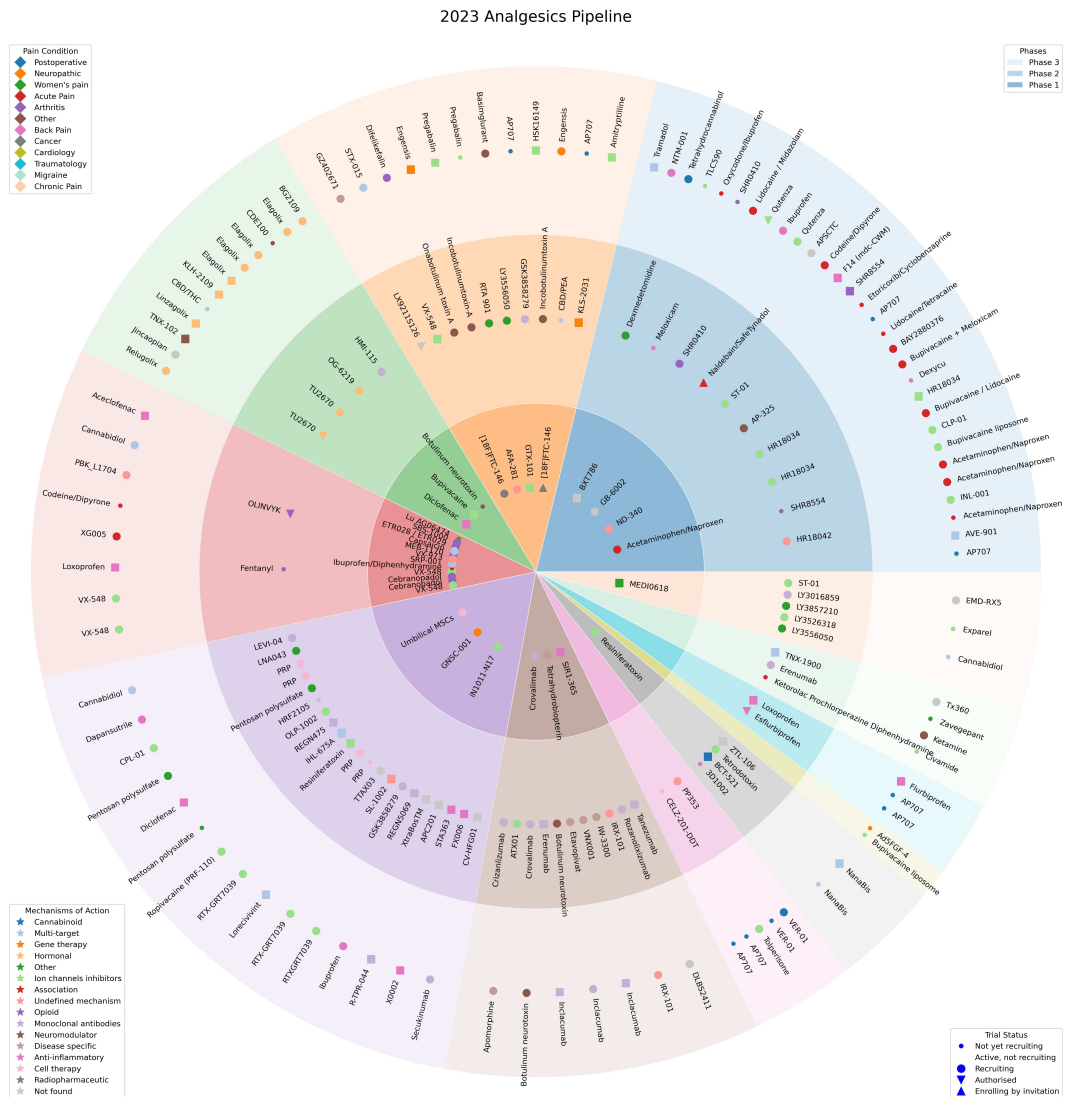


FIGURE 4.3 – Bullseye plot : Présentation des candidats médicaments du pipeline des analgésiques en 2023.

Toujours dans une optique de classification pour gagner en lisibilité, nous avons distingué 10 catégories de produits dans notre jeu de données (Fig. 4.4).

## 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

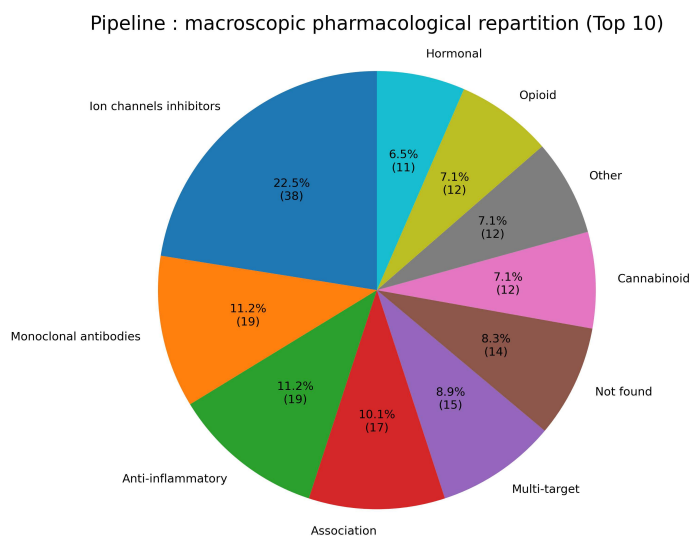


FIGURE 4.4 – Répartition des mécanismes pharmacologiques du pipeline des analgésiques en 2023.

Voyons ensemble les candidats médicaments qui composent ce pipeline.

### 4.3.1 Nouvelles associations de molécules commerciales

Le pipeline peut être divisé en deux catégories de produits : les nouvelles molécules ne disposant pas d'une AMM d'une part, et les molécules déjà commercialisées d'autre part. Ces dernières apparaissent dans le pipeline essentiellement en raison d'une nouvelle formulation et/ou voie d'administration. Par ailleurs, on dénombre également pas moins de 10 nouvelles associations de molécules déjà commercialisées en cours de développement clinique (Table 4.2).

En regardant de plus près la composition de ces associations, nous pouvons distinguer 3 grandes catégories. La première consiste en la combinaison d'un anti-inflammatoire avec d'autres molécules actives. Ces anti-inflammatoires sont majoritairement représentés par les AINS du groupe des propioniques (*i.e.*, ibuprofène, naproxène) avec un seul représentant de la classe des coxibs. Les molécules associées sont, quant à elles, (*i*) des analgésiques (*i.e.*, paracétamol, oxycodone), (*ii*) des GABAergiques (prégabaline) et histaminergiques (diphenhydramine), (*iii*) la cyclobenzaprine, molécule myorelaxante ne disposant pas d'AMM en France, et (*iv*) la caféine. En comparaison avec les médicaments autorisés en France et aux États-Unis, il est intéressant de noter que certaines de ces associations sont plus originales que d'autres. En effet, la combinaison du paracétamol ou de la caféine [82] à des AINS est déjà retrouvée dans des produits commerciaux. En revanche, l'association à un opioïde fort ou encore à un anticonvulsivant est totalement nouvelle, tout en restant justifiée d'un point de vue pharmacologique au regard de la population étudiée.

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

TABLEAU 4.2 – Nouvelles associations de molécules commercialisées.

Association	Population visée/évaluée	Sponsor
naproxen + acetaminophen	Douleur aiguës, douleurs orthodontiques, douleurs post-opératoires (bunionectomie)	Johnson & Johnson
naproxen + caféine	Douleurs aiguës post-chirurgie dentaire	Bayer
naproxen + pregabalin	Douleurs aiguës chez des patients subissant une bunionectomie	Xgene Pharmaceutical
etoricoxib + cyclobenzaprine	Douleurs intenses à modérées post extraction dentaire	Eurofarma Laboratorios
ibuprofen + oxycodone	Douleurs intenses à modérées post extraction dentaire	Eurofarma Laboratorios
ibuprofen + diphenhydramine	Douleurs aiguës associées à une insomnie	Overseas Pharmaceuticals
codeine + dipyron	Douleurs intenses à modérées post extraction dentaire	Eurofarma Laboratorios
nalbuphine + acetaminophen	Douleurs intenses à modérées post opératoires (chirurgie du genou)	Sinew Pharma
lidocaïne + midazolam	Nébulisation intranasale chez des enfants subissant la pose d'une sonde naso-gastrique	Hamad Medical Corporation
lidocaïne + tetracaïne	Douleurs liées au laser esthétique	Cutia Therapeutics
bupivacaïne + lidocaïne	Reconstruction mammaire post mammoplastie	Pacira Pharmaceuticals
bupivacaïne + meloxicam	Incisions abdominales chez des patients subissant une chirurgie rétropubienne	TriHealth Inc.

Le second type d'association repose sur des combinaisons à base d'opioïdes dans un contexte de douleurs post-opératoires. Parmi ces associations, on retrouve le paracétamol, et la dipyron, aussi appelée noramidopyrine ou métamizole. Bien que son mécanisme d'action ne soit pas totalement élucidé, la dipyron présente des propriétés analgésiques intrinsèques, associées à une activité antispasmodique et antipyrétique [83]. La découverte de cette molécule remonte il y a plus de 100 ans et fut même commercialisée avant de faire l'objet d'un retrait du marché suite à des cas d'agranulocytose imputés à l'usage de ce médicament [84]. Elle ne dispose pas d'une AMM en France, mais fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel en cours auprès du laboratoire Boehringer Ingelheim.

Enfin, le troisième type d'association repose sur la combinaison d'anesthésiques locaux (*i.e.*, lidocaïne, bupivacaïne) entre eux ou à d'autres produits. Parmi ces autres produits associés, on retrouve le méloxicam, AINS de la famille des oxicams, et le midazolam, benzodiazépine tricyclique (triazolobenzodiazépine). La combinaison lidocaïne + midazolam est administrée en aérosol par voie inhalée en vue d'une action locale, tandis que l'association lidocaïne + tétracaïne l'est en application cutanée.

#### 4.3.2 Anti-inflammatoires et modulateurs immunitaires

La grande majorité de cette catégorie de produits est représentée par des AINS déjà commercialisés, dont quasiment toutes les classes chimiques sont représentées, et des glucocorticoïdes (Table. 4.3). Toutefois, les voies d'administration changent quelque peu comme, par exemple, l'administration topique de l'acéclofénac et du flurbiprofène qui n'existent pas encore en France. Par ailleurs, il faut noter le développement stéréo-sélectif de l'énantiomère S - comme pour l'escitalopram, antidépresseur ISRS - du flurbiprofène, l'esflurbiprofène. En effet, la différence d'activité des deux stéréoisomères a montré que cet énantiomère possède à la fois des propriétés anti-

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

inflammatoires et antinociceptives, tandis que l'énantiomère R est dénué d'activité anti-inflammatoire tout en conservant cette activité antinociceptive [85]. On retrouve également dans cette catégorie le loxoprofène, un AINS de la famille des dérivés de l'acide propionique qui n'est approuvé ni en France ni par la FDA américaine, mais qui est déjà commercialisé en Amérique du Sud (Mexique, Brésil, Argentine), et en Asie (Inde, Thaïlande, Japon) sous des formes orales ou transdermiques.

TABLEAU 4.3 – Candidats médicaments ciblant les canaux ioniques.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Aceclofenac	Douleurs musculosquelettiques aiguës	Panacea Biotech Pharma
Diclofenac (DARE-PDM1)	Dysménorrhées	Daré Bioscience
Diclofenac	Douleurs arthrosiques du genou	Noven Pharmaceuticals
Ketorolac (NTM-001)	Douleurs post-opératoires (bunionectomie)	NEMA Research, Inc.
Ibuprofen	Douleurs arthrosiques du genou	Overseas Pharmaceuticals
Ibuprofen	Douleurs intenses à modérées post extraction dentaire	Reckitt Benckiser Healthcare
Loxoprofen (LX-PU)	Douleurs aiguës d'origine traumatiques (entorse, ecchymose)	Lead Chemical Company Ltd.
Flurbiprofen (FP-AEU)	Douleurs aiguës d'origine traumatiques (entorse, ecchymose)	Lead Chemical Company Ltd
Esflurbiprofen	Douleurs aiguës d'origine traumatique (entorse, ecchymose)	Teikoku Seiyaku Co Ltd.
Meloxicam	Douleurs aiguës post-chirurgie abdominale	Beijing Tide Pharmaceutical
Celecoxib (F14, mcd-CWM)	Douleurs post-opératoire (pose d'une prothèse de genou)	Arthritis Innovation Corporation
X0002	Douleurs arthrosiques du genou	Techfields Pharma Co. Ltd
Triamcinolone (FX006)	Bursite trochantérienne	Flexion Therapeutics
Dexamethasone (Dexycu®)	Douleurs oculaires post-chirurgie de la cataracte	EyePoint Pharmaceuticals
3D1002	Douleurs sévères à modérées d'origine cancéreuse	3D Medicines
Dapansutrile (OLT1177)	Crises de goutte	Olatec Therapeutics
SIR1-365	Prostatite chronique, douleurs pelviennes	Sironax Aus Pty Ltd
STA363	Douleurs discogéniques lombaires	Stayble Therapeutics

Dans une seconde sous-catégorie, on retrouve des nouvelles molécules présentant un mécanisme original, différent des composés que nous venons de présenter. Parmi eux, **3D1002**, développé par le laboratoire chinois **3D Medicines**, est un antagoniste des récepteurs 4 (EP4 ou PTGER4) aux prostaglandines (PGE2), un des quatre membres de cette famille de récepteurs couplés aux protéines G. Ce récepteur présente la particularité d'être associé à plusieurs phénomènes physiopathologiques comme l'inflammation [86], l'arthrose [87], l'angiogenèse tumorale [88].

Une seconde entreprise chinoise, Sironax, développe également un candidat médicament à visée anti-inflammatoire, le **SIR1-365**. Cette molécule est un inhibiteur de RIPK1, une kinase ayant émergé au cours des 10 dernières années comme une cible prometteuse dans le développement de candidats médicaments pour la prise en charge de maladies neurodégénératives, auto-immunes et inflammatoires [89, 90]. En effet, RIPK1 activait le récepteur TNFR1, ce qui porta à penser que les inhibiteurs de cette kinase pouvaient être une alternative aux anticorps anti-TNF. Les avancées scientifiques dans la compréhension de cette cible permirent d'avancer que ces inhibiteurs présentent un avantage comparativement à ces anticorps : une plus grande sécurité vis à vis des effets sur le système nerveux central car RIPK1 n'agit pas sur TNFR2 qui possède un rôle neuroprotecteur [91].

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

Plus proche de chez nous, la compagnie suédoise [Stayble Therapeutics](#) co-financée par le programme de l'Union Européenne Horizon 2020, présente dans le pipeline le candidat **STA363**. Administré par voie injectable dans le noyau du disque intervertébral, le mécanisme d'action n'est pas clairement présenté par le laboratoire, et n'est pas non plus décrit dans la littérature scientifique. Sur la page internet du produit on peut lire que :

*STA363 est basé sur une petite molécule endogène bien documentée, associée à un agent de contraste garantissant une injection sûre et précise. L'administration se fait par une seule injection intradiscale. L'effet d'une seule injection de STA363 est présumé durer toute la vie du patient et nécessiter un minimum, voire aucune rééducation. STA363 transforme le disque en tissu conjonctif et a donc le potentiel d'atteindre de manière permanente une réduction significative de la douleur du patient.*

Toutefois, il semblerait que cette injection soit à base d'acide lactique, ce qui déclencherait une transformation du tissu conjonctif dans le disque intervertébral [92]. C'est grâce à cette transformation que le laboratoire ambitionne d'éliminer la douleur de manière permanente chez les patients atteints de maladie dégénérative des disques après une seule injection de STA363.

Enfin, outre-Atlantique, la compagnie américaine [Olatec Therapeutics](#) spécialisée dans le développement d'antagonistes NLRP3 développe le **dapansutrile**, un inhibiteur de l'inflammasome. L'inflammasome est un complexe protéique cytosolique de l'immunité innée dont la formation conduit à l'activation de la caspase-1 qui déclenche à son tour la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 $\beta$  et l'IL-18 [93]. Ce complexe se forme par oligomérisation de trois éléments, un récepteur, un adaptateur, et la caspase-1, en réponse à des signaux de danger comme les particules d'amiante, de silice ou encore les cristaux d'acide urique. Parmi ces récepteurs, trois familles sont décrites comme principaux déclencheurs de l'activation de l'inflammasome, dont les NLR comportant un grand nombre de récepteurs à laquelle appartient NLRP3. Ainsi, l'inhibition de cette protéine empêche la formation de l'inflammasome et par conséquent la production des interleukines pro-inflammatoires en aval.

En conclusion de ce paragraphe, il est intéressant de noter que si les cyclo-oxygénases restent une cible privilégiée dans le développement de nouveaux anti-inflammatoires, de nouvelles cibles en aval de la production des prostaglandines sont à l'étude dans le développement de candidats médicaments pour contrôler l'inflammation.

#### 4.3.3 Opiïdes, standard de la douleur aiguë

Malgré les inconvénients liés à leur utilisation, les opiïdes restent une référence quand on parle d'analgésie. A ce titre, nous avons détecté 10 nouveaux candidats médicaments avec un mécanisme d'action ciblant les récepteurs opiïdes dans le pipeline. Pour rappel, il existe quatre types de récepteurs aux opiïdes :  $\mu$  (**MOR**),  $\delta$  (**DOR**),  $\kappa$  (**KOR**), et à la nociceptine/orphanine FQ (**NOR**) [94, 95].



#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

Parmi les 10 composés identifiés, la grande majorité ciblent les MOR, au même titre que les opioïdes analgésiques déjà commercialisés (Table 4.4).

TABLEAU 4.4 – Candidats médicaments ciblant les récepteurs aux opioïdes.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Fentanyl	Exacerbations des douleurs cancéreuses (BTcP, breakthrough cancer pain)	Lee's Pharmaceutical
SHR8554	Traitement de la douleur post chirurgie abdominale / chirurgie orthopédique	HengRui Medicine Co.
Oliceridine (TRV130)	Douleurs aiguës	Trevena
MEB-1170	Douleurs aiguës	Mebias Discovery
ETR028	Douleurs aiguës	Elysium Therapeutics
ETR029	Douleurs aiguës	Elysium Therapeutics
SBS-1000	Douleurs aiguës	Sparian Biosciences
Cebranopadol	Douleurs aiguës / Douleurs chroniques	Park Therapeutics
SHR0410	Traitement de la douleur post chirurgie sous cœlioscopie	HengRui Medicine Co.
Difelikefalin	Douleurs intenses à modérées chez des patients atteints de neuralgie parasthésique	Cara Therapeutics

Parmi eux, on retrouve le fentanyl, molécule ciblant les récepteurs  $\mu$  disposant déjà d'une AMM, développé dans une nouvelle forme galénique permettant un mode d'administration en aérosol. A ce jour en France, il n'existe pas moins de 7 formes galéniques pour cette molécule, i.e. sublingual, orodispersible, buccogingival, buccal avec applicateur, transdermique, pulvérisation nasale, et injectable. Cette nouvelle formulation développée par le laboratoire chinois Lee's Pharmaceutical vise à soulager les exacerbations des douleurs d'origine cancéreuse.

Autre composé développé par un laboratoire chinois, SHR8554 a été décrit comme étant un "agoniste biaisé" (receptor-biased agonist) des MOR [96]. L'intérêt pour ce concept d'agonisme biaisé, aussi appelé sélectivité fonctionnelle (functional selectivity), est relativement récent, remontant au début des années 2010 [97]. Ce type d'interaction se différencie de l'agonisme partiel par la capacité d'un ligand à signaler via un sous-ensemble des voies de signalisation classiques initiées par le récepteur apparenté. Ainsi, l'intérêt de ce nouveau composé porte sur sa capacité à activer de façon sélective la voie de signalisation couplée aux protéines G, sans activer la voie de la  $\beta$ -arrestine 2 qui serait responsable du phénomène de tolérance lié à l'activation de ces récepteurs (Fig. 4.5).

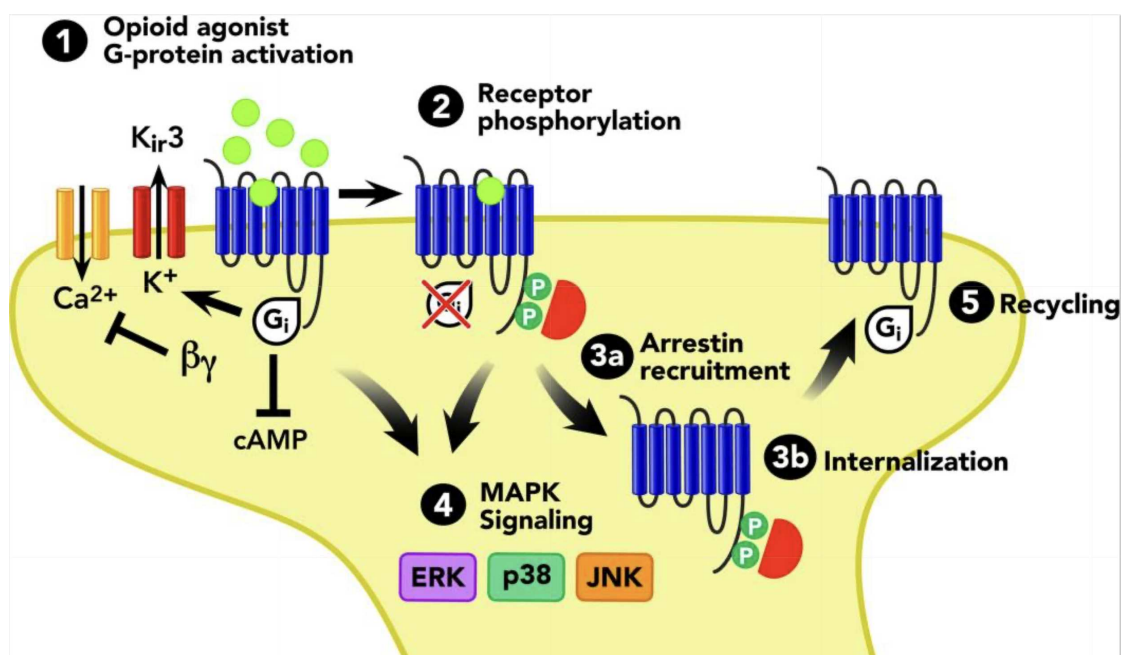


FIGURE 4.5 – Signalisation intracellulaire des récepteurs aux opioïdes (tiré de AL-HASANI ET BRUCHAS)

L'oliceridine (OLINVYK®, TRV130) est un autre exemple de cette sélectivité fonctionnelle vis à vis des MOR [99, 100], ayant fait l'objet d'une approbation par la FDA en 2020 [101]. Par ailleurs, des études chez l'animal ont montré que cette voie de l'arrestine serait également responsable des effets indésirables gastro-intestinaux et respiratoires des opioïdes que nous connaissons, sans pour autant être impliquée dans leur rôle analgésique, ce qui prêche à penser que cette nouvelle interaction pharmacologique serait à privilégier aux agonistes partiels [102].

Au travers de ces développements pharmacologiques, on ressent l'impérative nécessité de trouver des alternatives aux opiacés que nous avons aujourd'hui à notre disposition. C'est d'ailleurs la promesse que semble faire le laboratoire américain Mebias Discovery avec son nouveau composé MEB-1170 ayant reçu l'autorisation de la FDA pour entrer dans la phase 1 de son développement clinique. D'autres composés à un stade pré-clinique sont d'ailleurs dans le pipeline de cette entreprise, à la fois pour les douleurs aiguës/chroniques et neuropathiques (MEB-1166, MEB-1837 et MEB-1997). L'ambition derrière MEB-1170 est clairement affichée : remplacer l'oxycodone et résoudre le problème de la crise des opioïdes [103]. Sans préciser comment, il semblerait que ce produit ait été désigné pour traiter les douleurs aiguës et chroniques sans induire de dépression respiratoire ni d'accoutumance. Il en est probablement de même pour les composés ETR028 et ETR029 du laboratoire américain Elysium Therapeutics, bien que la littérature au sujet de ces produits soit manquante.

L'autre stratégie de développement de nouveaux opiacés, est le ciblage d'autres récepteurs que les MOR. En ce sens, SHR0410 et la difelikefalin sont de nouveaux opioïdes ciblant les KOR. La difelikefalin (KORSUVA®) fait déjà l'objet d'une approba-

tion par la FDA depuis 2021 dans le traitement du prurit associé à l'insuffisance rénale chronique (CKD-aP) [104]. Toutefois, ce peptide est en cours de développement dans une nouvelle indication visant à soulager les douleurs post-opératoires.

Le cebranopadol est un agoniste des MOR et des NOR, dont la co-activation permettrait également de réduire les effets indésirables, sans pour autant faire de compromis sur l'analgésie [105], mais aussi des DOR et partiel pour les KOR [106, 107]. Cette molécule est un opioïde initialement développé par Grünenthal (GRT-6005) au milieu des années 2010 [108, 109, 110], puis par Park Therapeutics qui sera acquise par Tris Pharma® en 2021 [111]. Ce regain d'intérêt pour cette molécule est surprenant, le développement par Grünenthal ayant conduit à son administration à près de 2000 patients au cours de 27 essais cliniques, dont 8 d'efficacité versus placebo et des comparateurs tels que l'oxycodone, la morphine et la prégabaline, avec une étude de phase 3 concluante dans les douleurs cancéreuses. Devant ces preuves d'efficacité et de sécurité, on peut ainsi questionner le fait que ce laboratoire Allemand ne soit pas allé au bout de la commercialisation du produit. Toutefois, des articles récents ne semblent pas remettre en question ce développement, suggérant même l'utilisation du cebranopadol pour traiter des douleurs chroniques [112]. 25 ans après la découverte du NOR, ce double ciblage MOR/NOR semble rester une stratégie prometteuse pour le développement de nouveaux opioïdes avec un meilleur profil de sécurité [113].

Enfin le composé SBS-1000 cible un nouveau récepteur aux opiacés identifié grâce à la buprenorphine, l'arylepoxamide receptor (AEAr), qui est une forme tronquée de MOR codée par le gène *Oprm1* [114, 115]. Actuellement en phase 1, les données pré-cliniques de ce candidat suggèrent une analgésie efficace à la fois sur les douleurs aiguës et chroniques, tout en conservant un profil de sécurité optimal.

#### 4.3.4 Cannabinoïdes

Le système endocannabinoïde est un système neuromodulateur particulièrement complexe, impliqué dans le développement du système nerveux central, tout en jouant un rôle majeur dans la régulation de nombreux processus cognitifs et physiologiques. Ce système est composé de trois acteurs majeurs : (i) les cannabinoïdes endogènes, (ii) des récepteurs cannabinoïdes, et (iii) des enzymes responsables de la synthèse et de la dégradation des endocannabinoïdes.

Ces récepteurs principaux au nombre de deux, CB1 et CB2, appartiennent à la famille des RCPG, et plus particulièrement couplés aux protéines G inhibitrices. Les récepteurs CB1 sont particulièrement abondants dans le système nerveux, certains avançant même que ce seraient les RCPG les plus représentés dans le cerveau des mammifères [116], et possèdent la capacité de s'hétérodimériser avec d'autres RCPG [117]. Cette interaction permet au système cannabinoïde d'élargir son champ d'action à la régulation d'autres récepteurs et neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine, le glutamate, la noradrénaline, les opioïdes et le GABA, expliquant la diversité des phénomènes liés à l'activation ou l'inhibition de ces récepteurs. En revanche, les récepteurs CB2 sont majoritairement exprimés par des cellules d'origine immunitaire, bien qu'on les retrouve également sur certains neurones. Ces récepteurs

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

ont été découverts par l'étude de la consommation de cannabis, le récepteur CB1 étant la cible privilégiée du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (THC), le phytocannabinoïde responsable de l'effet toxique de la marijuana. La stimulation de ces récepteurs permet de réguler des processus physiologiques tels que la perception de la douleur, l'anxiété, l'humeur, la mémoire, l'inflammation, le sommeil et l'appétit [118]. Cette identification a par la suite conduit à la découverte de leurs ligands lipidiques endogènes, les plus connus étant l'anandamide (*N*-arachidonoyl-éthanolamine, AEA), premier endocannabinoïde découvert en 1992, et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Ces ligands ont également la capacité d'activer d'autres familles de RCPG et des canaux ioniques comme TRPV1, le récepteur de la capsaïcine. Par ailleurs, le 2-AG est un intermédiaire important du métabolisme lipidique et plus particulièrement de la synthèse des prostaglandines en étant un précurseur de l'acide arachidonique.

Au vu de l'action pharmacologique portée par ces récepteurs, des cannabinoïdes de synthèse, ou extraits de *Cannabis sativa*, sont à l'étude pour soulager les douleurs (Table 4.5) [119]. On distinguera parmi ces produits l'adézunap (AP707), agoniste sélectif des récepteurs CB1, et le dronabinol, DCI du THC dont il est un dérivé synthétique, qui cible à la fois les récepteurs CB1 et CB2.

Deux points sont cependant à noter avant de clore ce paragraphe. Le premier est l'absence notable du cannabidiol (CBD) et de ses dérivés dans cette catégorie de composés. Ceci est dû au fait que s'il possède bien une action sur les récepteurs cannabinoïdes, le CBD possède également une action sur d'autres récepteurs, ce qui en fait un produit multi-cibles. Nous le traiterons comme tel dans les paragraphes suivants. Le second point concerne la pharmacologie des produits qui composent le pipeline. Il est en effet intéressant de remarquer qu'à ce jour, seuls des agonistes de ces récepteurs ont été développés malgré la diversité et la complexité de ce système. On pourrait ainsi imaginer dans les années à venir, la découverte et le développement de molécules actives sur les enzymes de ce système, stimulant la synthèse ou inhibant la dégradation des cannabinoïdes endogènes.

TABLEAU 4.5 – Candidats médicaments ciblant les récepteurs cannabinoïdes.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Adezunap (AP707)	Douleurs chroniques post-opératoires ou traumatiques, neuropathiques, du dos	Apurano Pharmaceuticals
Dronabinol (THC)	Douleurs et nausées post-opératoires, anxiété	Jazz Pharmaceuticals
Dronabinol (VER-01)	Lombalgies chroniques	Vertanical

### 4.3.5 Neuromodulateurs

Cette catégorie comprend des agents modulant l'effet de neuromédiateurs (Table 4.6). On comprendra donc ici le terme neuromodulateur au sens des neurosciences, et non au sens médical impliquant des techniques de neurostimulation.

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

TABLEAU 4.6 – Candidats médicaments agissant comme des neuromodulateurs.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Botulinum neurotoxin OnabotulinumtoxinA	Douleurs pelviennes chroniques Douleurs associées aux dystonies parkinsoniennes, douleur neuropathiques	HillMed Inc. Allergan (Abbvie)
IncobotulinumtoxinA (NT 201)	Douleurs neuropathiques périphériques (lésion nerveuse, névralgie post-herpétique)	Merz Therapeutics
Cyclobenzaprine (TNX-102)	Fibromyalgie	Tonix Pharmaceuticals
Butylscopolammonium Bromide (CDE100)	Dysménorrhées	EMS
Ketamine	Migraines	Pfizer
Basimglurant	Névralgie du trijumeau	Noema Pharma
AP-325	Douleurs neuropathiques post-chirurgicales	Algiax Pharmaceuticals

Parmi ces candidats, on retrouve différentes formes de la toxine botulique. En effet, celle-ci interfère avec des neuromédiateurs comme l'acétylcholine et le glutamate au niveau de la jonction neuromusculaire, mais aussi avec des neuropeptides comme le CGRP, le PACAP et la substance P [120]. Avec cette polypharmacologie, cette toxine pourrait être utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques [121], de la migraine [122], et des douleurs chroniques [123], d'où son apparition dans le pipeline.

Suivant ce même type de modulation de plusieurs neuromédiateurs, la cyclobenzaprine (TNX-102) est un antagoniste des récepteurs adrénergiques  $\alpha 1$ , histaminergiques H1, muscariniques M1, et sérotoninergiques 2A. Cette polyvalence de récepteur cible s'explique par sa structure chimique appartenant à la catégorie des antidépresseurs tricycliques dont on connaît leur manque de spécificité au même titre que les antipsychotiques dits de première génération. Si elle n'a pas d'AMM en France, cette molécule est déjà approuvée par la FDA sous une forme orale comme myorelaxant, d'où son évaluation pour le traitement de la fibromyalgie [124].

Dans un autre registre, le laboratoire Pfizer évalue le potentiel de la kétamine dans le traitement de la migraine. Cet antagoniste des récepteurs NMDA est actuellement indiqué en France dans l'induction et la potentialisation de l'anesthésie générale, et dans le traitement de deuxième intention des douleurs rebelles. Ces récepteurs sont des récepteurs ionotropes activés dans des conditions physiologiques par le glutamate et la glycine, dont la sur-activation entraîne une toxicité neuronale par excès de calcium intracellulaire. C'est ce qu'on appelle l'excitotoxicité, qui peut défavoriser ce produit au profit d'autres traitements de la migraine que nous détaillerons plus loin. Ainsi, il a été suggéré que l'utilisation des antagonistes au NMDA soit restreinte aux patients en échec thérapeutique dans des formes de migraines résistantes aux traitements [125].

Toujours dans le domaine des neuromédiateurs excitateurs, le basimglurant est un antagoniste des récepteurs métabotropiques au glutamate (mGlu5). Ce produit a largement été évalué comme anti-dépresseur [126, 127, 128, 129] mais pourrait être intéressant pour soulager les patients atteints de névralgie du trijumeau.

On retrouve également dans cette catégorie le produit CDE100 qui est un analogue sous forme de bromure de la butylscopolamine. Grâce à son activité anticholinergique, elle est évaluée pour soulager les douleurs des règles par le laboratoire brésilien EMS.

Enfin, AP-325 est un modulateur du récepteur **GABA-A** réduisant ainsi l'excitabilité des neurones. Les douleurs neuropathiques résultant souvent d'un déséquilibre en signaux excitateurs et inhibiteurs, la neutralisation de cette sur-activation permet de réduire l'intensité de la douleur. Les résultats de l'analyse intermédiaire de la phase 2a de ce produit semblent encourageants [130].

### 4.3.6 Canaux ioniques : entre douleurs neuropathiques et post-opératoires

Les signaux neuronaux se transmettent par un potentiel d'action, résultant d'une dépolarisation de la membrane plasmique grâce à différents canaux ioniques. Ainsi, les médicaments ciblant ces canaux permettent au même titre que les neuromodulateurs que nous venons de voir, de diminuer l'excitabilité neuronale et donc l'intensité d'un signal nociceptif. Cette catégorie de produits est celle qui présente le plus de candidats de différents laboratoires (Table 4.7).

Cependant, en y regardant de plus près, on se rend compte qu'un certain nombre de ces molécules sont redondantes voire même déjà commercialisées. Ainsi, on retrouve deux spécialités à base d'amitryptiline, un antidépresseur tricyclique déjà autorisé pour le traitement des douleurs neuropathiques et de la migraine. Il s'agit d'une molécule aux multiples cibles qui agit notamment en inhibant les canaux ioniques sodiques et potassiques. Ici, elle se retrouve évaluée dans la névrite lèpreuse et l'érythromélgie. La lèpre est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium leprae*, qui touche les nerfs périphériques et la peau, pouvant générer ainsi des douleurs neuropathiques. L'érythromélgie, quant à elle, est une affection qui se manifeste par des épisodes intermittents de sensation douloureuse des extrémités dont la cause pourrait être génétique liée à des mutations des canaux sodiques NaV1.7, NaV1.8, et NaV1.9. De la même façon, on retrouve ici deux spécialités à base de prégabaline, un gabapentinoïde inhibiteur de la sous-unité 2- du canal calcique voltage dépendant (**CACNA2D1**).

Dans une autre catégorie de molécules déjà commercialisées, on retrouve les anesthésiques locaux de la famille des amino-amides, la bupivacaïne, la ropivacaïne et la lidocaïne. Ces molécules inhibitrices de canaux sodiques se distinguent entre elles par leur rapidité d'action et la durée de leur effet. De par leur caractère anesthésique, il n'est pas surprenant de les voir évaluées dans un contexte opératoire ou post-opératoire. On notera le développement de formes liposomales de la bupivacaïne et de la lidocaïne permettant une prolongation de leur durée d'action et une amélioration de leur tolérance. Toujours dans cette catégorie des inhibiteurs de canaux sodiques, on retrouve la tétrodotoxine développée par Wex Pharmaceutial sous la spécialité Halneuron®. Enfin, pour clore cette classe d'inhibiteurs, on retrouve :

- OLP-1002, inhibiteur sélectif de NaV1.2
- iN1011-N17 (DWP 17061), inhibiteur sélectif de NaV1.7
- VX-548 (Suzetrigine) inhibiteur de NaV1.8

Arrivent ensuite la capsaïcine et ses dérivés dans cette catégorie des inhibiteurs de canaux ioniques. En effet, comme nous l'avons vu en introduction, la capsaïcine se lie

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

TABLEAU 4.7 – Candidats médicaments ciblant les canaux ioniques.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Amitryptilline Amitryptilline (ATX01) Pregabaline Pregabaline	Douleurs neuropathiques de la lèpre Érythromélgie Douleurs neuropathiques Douleurs neuropathiques périphériques	Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda <a href="#">AlgoTherapeutix</a> EMS <a href="#">Alvogen Malta</a>
Bupivacaïne (INL-001)	Douleurs post-opératoires (hernie inguinale chez l'enfant)	<a href="#">Innocoll Biotherapeutics</a>
Bupivacaïne	Bloc stellaire chez le patient atteint d'encéphalomyélite myalgique	<a href="#">Neuroversion, Inc.</a>
Bupivacaïne liposomale	Bloc des érecteurs du rachis chez le patient subissant une chirurgie cardiaque	<a href="#">Pacira Pharmaceuticals</a>
Bupivacaïne liposomale	Analgésie péridurale thoracique	<a href="#">Pacira Pharmaceuticals</a>
Bupivacaïne liposomale	Prévention des douleurs chroniques post-chirurgie de l'épaule	<a href="#">Pacira Pharmaceuticals</a>
Ropivacaïne (PRF-110)	Douleurs post-opératoires (bunionectomie)	<a href="#">PainReform LTD</a>
Ropivacaïne (CLP-01)	Douleurs post-opératoires (herniorraphie par laparotomie)	<a href="#">Cali Pharmaceuticals</a>
Bupivacaïne (GTX-101)	Néuralgies post-herpétiques	<a href="#">Acasti Pharma</a>
Ropivacaïne (HR18034)	Douleurs post-opératoires (hémorrhoidectomie)	<a href="#">Hengrui Pharmaceuticals</a>
Ropivacaïne liposomale (TLC590)	Douleurs post-opératoires (hernie inguinale)	<a href="#">Taiwan Liposome Company</a>
Lidocaïne (ST-01)	Anesthésie chez les patients subissant une chirurgie pelvienne	<a href="#">Sustained Therapeutics</a>
Tetrodotoxin	Douleurs neuropathiques chimio-induites chez le patient cancéreux	<a href="#">Wex Pharmaceuticals</a>
OLP-1002	Douleurs chroniques (arthrose du genou)	<a href="#">OliPass Corporation</a>
iN1011-N17 (DWP 17061)	Douleurs de l'arthrose	<a href="#">iN Therapeutics</a>
Suzetrigine (VX-548)	Douleurs aiguës, douleurs post-opératoires (bunionectomie), neuropathies diabétiques	<a href="#">Vertex Pharmaceuticals</a>
Civamide (Zucapsaicin) Capsaicin palmitate Capsaicin (Qutenza)	Algie vasculaire de la face Douleurs musculosquelettiques Douleurs neuropathiques post-chirurgicales	Winston Laboratories <a href="#">Chorda Pharma</a> <a href="#">Averitas Pharma, Inc.</a>
Resiniferatoxin	Douleurs sévères à modérées de l'arthrose de genou, douleurs réfractaires de cancers avancés	<a href="#">Sorrento Therapeutics</a>
Resiniferatoxin (RTX-GRT7039)	Douleurs chroniques (arthrose du genou)	<a href="#">Grünenthal GmbH</a>
LY3526318	Douleurs chroniques (lombalgies, arthrose du genou, neuropathie diabétiques)	<a href="#">Eli Lilly</a>
HSK16149 Tolperisone	Néuralgies périphériques Lombalgies aiguës	<a href="#">Haisco Pharmaceutical</a> <a href="#">MEDITOP Pharmaceutical</a>

au récepteur ionotrope cationique **TRPV1** laissant entrer en majorité des ions calcium. Avec son action agoniste, la capsaïcine entraîne la stimulation de ces récepteurs à l'origine de la sensation de brûlure. Cependant, elle induit par la même occasion une désensibilisation prolongée de ces récepteurs ce qui est à l'origine de son développement comme analgésique [131]. TRPA1 est un autre membre de cette famille de récepteur TRP que l'on surnomme aussi "The Wasabi Receptor", en opposition au "hot chili pepper receptor" **TRPV1** [132]. Ces deux récepteurs sont co-exprimés sur les fibres C de la nociception. TRPA1 est la cible du produit LY3526318 développé par le laboratoire Lilly pour traiter différents types de douleurs chroniques.

Enfin, la tolperisone et le composé HSK16149 viennent clore cette classe des analgésiques ciblant des canaux ioniques. La tolperisone a été décrite comme un double antagoniste des canaux calcique et sodique [133, 134], tandis que HSK16149 cible le même récepteur que la prégabaline, **CACNA2D1** [135, 136].

### 4.3.7 Hormonothérapies pour traiter l'endométriose

Au cours de notre analyse pharmacologique, un certain nombre de produits ont été identifiés comme des hormonothérapies. En y regardant de plus près, et sans réelle surprise, l'ensemble de ces produits ont été testés afin d'améliorer la prise en charge des femmes atteintes d'endométriose. Comme nous l'avons vu en introduction, il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la présence de tissu endométrial en dehors de la cavité utérine. Ainsi, l'objectif de ces traitements est de bloquer le phénomène de menstruation à l'origine de la douleur.

Parmi ces hormonothérapies, nous avons distingué deux catégories, dont une représentant la quasi totalité des produits ciblant la LHRH (GnRH) par antagonisme (Table 4.8). Physiologiquement, cette hormone est sécrétée par l'hypothalamus pour agir sur l'axe gonadotrope en favorisant la libération de FSH et LH par l'hypophyse antérieure. Ainsi, l'antagonisme de la GnRH permet d'induire une ménopause iatrogénique qui aura pour conséquence de réduire les dysménorrhées [137].

Bien que l'étude de ce pipeline se fasse à une échelle internationale, ce nombre d'antagonistes de la GnRH est intéressant à évaluer au regard de nos recommandations nationales. En effet, la **HAS** recommande l'utilisation d'agonistes de la GnRH (GnRHa) pour réduire les dysménorrhées et la douleur, avec l'association d'une *add-back* thérapie devant comporter un œstrogène pour prévenir la baisse de densité minérale osseuse et améliorer la qualité de vie des patientes. Ainsi, les antagonistes de la GnRH étaient considérés en 2017 par cette instance comme des "nouveaux traitement" de l'endométriose, l'élagolix étant le chef de file de cette classe. Il est donc intéressant de constater que ces antagonistes sont toujours dans le pipeline pour le traitement de cette affection, avec d'autres représentants que sont le relugolix, le linzagolix, BG2109 et TU2670. Si ces traitements semblent efficaces pour soulager les patientes, ils s'accompagnent aussi des effets indésirables liés à la ménopause induite, pouvant avoir un impact important sur leur qualité de vie lors d'un traitement au long cours.



#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

TABLEAU 4.8 – Candidats médicaments d'hormonothérapie

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Elagolix	Endométriose	AbbVie
Elagolix	Endométriose	Qilu Pharmaceutical
Elagolix	Endométriose	Nanjing Chia-tai Tianqing Pharmaceutical
Relugolix	Fibromes utérins, endométriose	Myovant Sciences GmbH
Linzagolix (KLH-2109)	Fibromes utérins, endométriose	Kissei Pharmaceutical
BG2109	Endométriose	Bio Genuine Biotech
TU2670	Endométriose	TiumBio Co.
OG-6219 (FOR 6219)	Endométriose	Organon and Co

Le seul candidat de la seconde catégorie identifiée est le composé OG-6219, inhibiteur de l'estradiol  $17\beta$ -déshydrogénase. Cette enzyme catalyse l'interconversion de l'estrone en estradiol - le troisième œstrogène étant l'estriol - permettant de diminuer ainsi la quantité du plus puissant des œstrogènes sans pour autant induire de déplétion totale. Malgré une administration par voie orale, cette inhibition enzymatique se ferait de façon localisée au niveau des lésions endométriosiques. Une première étude de phase 1, menée par Forendo Pharma dont Organon a fait l'acquisition [138], a montré un potentiel prometteur de ce candidat, avec un bon profil de sécurité, une bonne tolérance et l'absence d'effets secondaires généraux liés à la baisse en œstrogènes [139]. Avec ce mécanisme d'action original, Forendo se revendique comme un pionnier de l'intracrinologie [140], une approche hormonale tissu-spécifique.

#### 4.3.8 Produits multi-cibles

La spécificité d'un médicament pour sa cible est un des concepts fondamentaux de la pharmacologie. Toutefois, quand on se confronte à la réalité, on se rend bien compte que cette spécificité est somme toute assez relative, comme en témoignent les effets indésirables plus ou moins nombreux des médicaments. Partant de ce constat, certaines molécules revendiquent cette polypharmacologie au travers d'une action sur différentes cibles, mais convergeant vers un effet biologique commun. Ainsi, nous avons distingué dans notre jeu de données, un certain nombre de candidats présentant une activité multi-cibles (Table 4.9).

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

TABLEAU 4.9 – Candidats médicaments présentant plusieurs cibles pharmacologiques.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
NanaBis™ (CBD/THC)	Douleurs cancéreuses	Medlab Clinical
BCT-521 (CBD)	Douleurs cancéreuses	Beckley Canopy Therapeutics
CBD	Douleurs musculosquelettiques	Apothyx
CBD	Douleurs légères à modérées	Promethean Health
CBD/THC	Fibromyalgie	FG Brasil LTDA
CBD/PEA	Douleurs neuropathiques chez les patients diabétiques	Pure Green Pharmaceuticals
IHL-675A (CBD/HCQ)	Douleurs arthritiques d'origine rhumatismale, maladies inflammatoires pulmonaires	Incannex Healthcare
Tramadol (AVE-901)	Douleurs post-opératoires (abdominoplastie)	Avenue Therapeutics
Tramadol	Douleurs post-opératoires	Akums Drugs Pharmaceutical
Lorecivivint	Douleurs arthrosiques du genou	Biosplice Therapeutics
SRP-3D (SRP-001)	Douleurs aiguës post-chirurgie dentaire	South Rampart Pharma
Clonidine (STX-015)	Douleurs neuropathiques (radiculopathies lombo-sacrées)	Sollis Therapeutics
TNX-1900 (Oxytocin)	Migraine	Tonix Pharmaceuticals

Parmi ces produits, on en retrouve un certain nombre contenant du **CBD**, seul ou en association. Comme brièvement évoqué dans le paragraphe sur les cannabinoïdes, le **CBD** possède une action sur différents récepteurs (65 identifiés), à la fois comme agoniste, antagoniste, ou modulateur allostérique (Fig. 4.6) [141, 142]. On retrouve parmi ces récepteurs, nombre d'acteurs de la douleur évoqués plus haut comme les récepteurs aux cannabinoïdes, aux opioïdes, **TRPV1** à la capsaïcine entre autres canaux ioniques, et même à la sérotonine comme le tramadol. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, l'affinité du **CBD** pour les récepteurs cannabinoïdes sur lesquels il exerce une action antagoniste est faible. Son effet principal sur le système endocannabinoïde est médié par l'augmentation de la concentration d'anandamide en empêchant sa recapture et sa dégradation par la **FAAH**. En dehors de cette activité, ses effets seraient alors principalement médiés par son agonisme sur les récepteurs TRPV et 5-HT. Si l'avenir de ce phytocannabinoïde dans la prise en charge des douleurs, et d'autres troubles neurologiques, semble prometteuse, peu d'études cliniques ont été menées de façon appropriée pour démontrer pleinement son potentiel thérapeutique [141, 143].

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

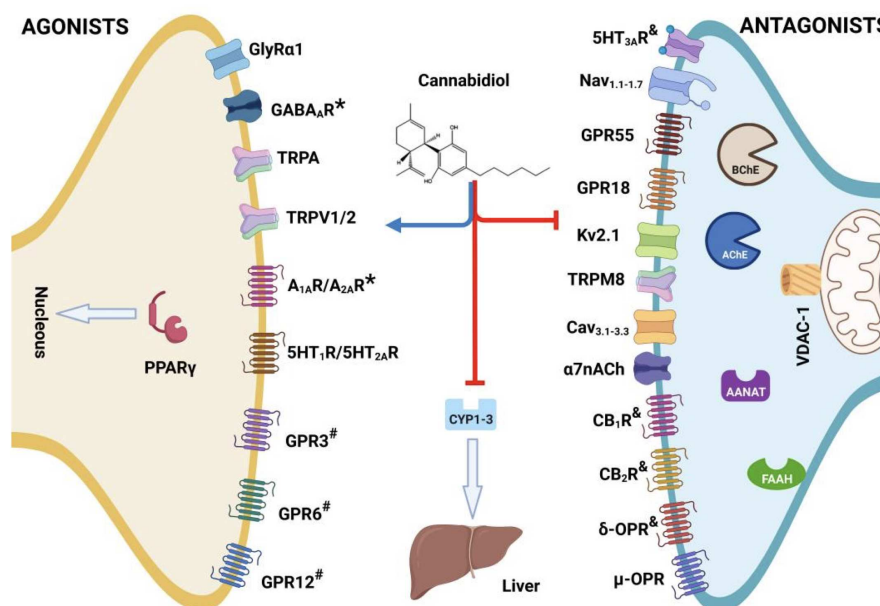


FIGURE 4.6 – Pharmacologie du cannabidiol avec \* = modulateur allostérique positif, & = modulateur allostérique négatif, et # agoniste inverse (d'après CASTILLO-ARELLANO, CANSECO-ALBA, CUTLER et al.)

Le tramadol est également un produit multi-cibles retrouvé dans ce pipeline. Toutefois, pas d'innovation notable n'a été notée dans ces produits évalués en essais cliniques par deux laboratoires différents pour leur administration en perfusion lente dans le cadre de douleurs post-opératoires. En tentant de comprendre l'évaluation de cette formulation, il est étonnant de constater que la FDA n'a, à ce jour, pas autorisé d'autre formulation que le comprimé, la gélule et la solution, tous trois administrés par voie orale [144]. Ces "nouvelles" formulations visent donc à améliorer la prise en charge des douleurs aiguës post-opératoires aux États-Unis.

La clonidine est également un médicament disposant déjà d'une AMM, mais dans une indication toute autre que la douleur, dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Elle agit comme un agoniste partiel des récepteurs  $\alpha$ -2 centraux et des récepteurs II aux imidazolines. Le laboratoire Sollis Therapeutics a développé une nouvelle forme micropellet de cette molécule, STX-015, dans l'optique de soulager les radiculopathies lombosacrées. L'injection épidurale de ces micropellets permet une libération prolongée de la molécule active, dont les récepteurs cibles ont été démontrés comme ayant un rôle dans le contrôle de l'allodynie suivant une lésion nerveuse [145, 146, 147]. Les résultats de l'évaluation de ce produit en phase 2 ont été concluants, en démontrant une réduction significative de la douleur chez des patients atteints de cette affection [148].

Le lorecivint est un nouveau candidat médicament inhibiteur de la voie Wnt dans la gonarthrose en ciblant deux enzymes intranucléaires : CLK2 (CDC-like kinase 2) [149] et DYRK1A (dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A)

[150]. Cette double inhibition permet de prévenir l'inflammation tout en stimulant la régénération du cartilage par la différenciation des chondrocytes. En effet, la voie Wnt est impliquée, entre autres choses, dans l'homéostasie du cartilage.

SRP-001 est un nouvel “first-in-class” analgésique découvert en 2020 par des équipes de recherche de la Nouvelle-Orléans [151]. Ce produit se veut être un analogue du paracétamol, avec qui il partage un métabolite actif : la *N*-arachidonoylphénolamine (AM404). Ce métabolite possède plusieurs cibles biologiques qui pourraient être à l'origine de l'activité du paracétamol [152]. AM404 aurait ainsi une triple action sur [153] :

- le système endocannabinoïde avec l'augmentation des concentrations d'anandamide dans la synapse qui pourrait être médiée à la fois par une inhibition de sa recapture mais aussi une inhibition de la **FAAH**, et un agonisme des récepteurs CB1 ;
- un agonisme des récepteurs **TRPV1** ;
- inhibition des **COX-1** et 2.

Une première administration à l'homme a montré un profil de sécurité rassurant, malgré une analogie inquiétante avec le paracétamol concernant l'hépatotoxicité du produit.

Enfin, le candidat TNX-1900 vient clore cette catégorie. Il s'agit d'une administration intra-nasale d'ocytocine visant la commercialisation dans le traitement prophylactique de la migraine chronique. L'ocytocine est une hormone humaine naturelle qui agit en tant que neurotransmetteur dans le cerveau ayant montré sa capacité à soulager les céphalées. Par ailleurs, elle bloque le **CGRP**, dont nous avons présenté le rôle dans la pathogénicité de la migraine. Lorsqu'elle est administrée par voie nasale, l'ocytocine se lie de manière renforcée aux récepteurs sur les neurones du système trijumeau, inhibant ainsi la transmission des signaux douloureux. L'administration d'ocytocine par voie intranasale a été bien tolérée dans plusieurs essais cliniques chez les adultes et les enfants. Il est supposé que le TNX-1900 intervient dans les signaux douloureux au niveau du ganglion trijumeau en supprimant les impulsions électriques, une activité potentiellement différente de celle des médicaments qui bloquent simplement le **CGRP**. L'idée derrière le développement de ce produit est que l'administration ciblée d'ocytocine pourrait se traduire par un blocage sélectif de la libération de **CGRP** dans le ganglion trijumeau et non dans l'ensemble du corps, ce qui pourrait constituer un avantage potentiel en termes de sécurité par rapport à l'inhibition systémique du **CGRP**.

### 4.3.9 Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des complexes protéiques interagissant avec une cible de manière spécifique. En identifiant des molécules clés impliquées dans les mécanismes de la douleur, cette sélectivité permet de moduler finement différentes voies biologiques. S'agissant de médicaments biologiques - produits de biotechnologie produit et extraits d'une source biologique - nous avons fait le choix de les classer dans une catégorie à part, même si d'un point de vue pharmacologique, certains auraient

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

pu appartenir à l'une des catégories mentionnées plus haut, comme les traitements de l'endométriose ou les anti-inflammatoires (Table 4.10).

TABLEAU 4.10 – Anticorps monoclonaux supposés améliorer la douleur.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Inclacumab	Crises vaso-occlusives récurrentes de la drépanocytose	Pfizer
Crizanlizumab (SEG101)	Crises vaso-occlusives récurrentes de la drépanocytose	Novartis
Crovalimab	Crises vaso-occlusives récurrentes de la drépanocytose	Hoffmann-La Roche
Secukinumab	Spondylarthrites axiales	Novartis
Golimumab (R-TPR-044)	Polyarthrite rhumatoïde	Reliance Life Sciences
Nadecnemab (REGN5069)	Douleurs arthrosiques du genou	Regeneron Pharmaceuticals
GSK3858279	Douleurs neuropathiques du patient diabétique, douleurs intenses à modérées dans l'arthrose du genou	GlaxoSmithKline
Fepixnebart (LY3016859)	Douleurs chroniques (arthrose, neuropathie diabétique, lombalgie)	Eli Lilly
LEVI-04	Douleurs arthrosiques du genou	Levcept
Fasimumab (REGN475)	Douleurs arthrosiques du genou et de la hanche	Regeneron Pharmaceuticals
Tanezumab	Douleurs associées aux schwannomatoses (neurofibromatose de type III)	Pfizer
Erenumab-aooe	Syndrome algo-dysfonctionnel de l'appareil manducateur, céphalées post traumatiques persistantes, migraines	Novartis
Rozanolizumab	Fibromyalgie sévère	UCB Biopharma
HMI-115 (BAY1158061)	Endométriose	Hope Medicine

Là encore, plusieurs tendances semblent se dégager dans les indications ciblées et mécanismes d'action associés. La première concerne les anticorps indiqués dans le soulagement de la douleur générée par les crises vaso-occlusives du patient drépanocytaire. Parmi eux, l'inclacumab et le crizanlizumab, développés respectivement par les laboratoires Pfizer et Novartis, sont des inhibiteurs de la sélectine P, une protéine exprimée à la surface des plaquettes et des cellules endothéliales. Cette protéine a été mise en cause dans ces crises vaso-occlusives, les globules rouges en faucilles venant se fixer à cette protéine sur l'endothélium [154]. En ciblant la sélectine P, ces anticorps empêchent les globules rouges dépanocytaires de se fixer à l'endothélium à l'origine de l'occlusion. De ces deux médicaments, le crizanlizumab dispose déjà d'une autorisation de la part de la FDA depuis novembre 2019 [155]. Un troisième anticorps monoclonal vient compléter ce groupe des thérapies de la drépanocytose, le crovalimab, développé par le laboratoire Roche. Celui-ci est un inhibiteur de la fraction C5 du complément, un effecteur essentiel de cette cascade de l'immunité innée, jouant un rôle important dans les processus inflammatoires. Lors de l'activation de la cascade du complément, C5 est clivé en deux effecteurs C5a et C5b ayant respectivement un rôle chimiotactique d'attraction des cellules immunitaires et de formation du complexe d'attaque membranaire [156]. Cette protéine est ainsi déjà la cible d'un autre anticorps commercialisé en France et aux États-Unis depuis 2007 l'eculizumab (SOLIRIS®) indiqué dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). En consultant le pipeline de Roche, on constate que le crovalimab vise également à traiter l'HPN [157], en plus de la drépanocytose, ainsi que les syndromes hémolytiques et urémiques atypiques, et la glomérulonéphrite lupique, avec des horizons de commercialisation différents.

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

Dans la continuité de ce médicament, d'autres anticorps ciblant différents effecteurs du système immunitaire dans une optique anti-inflammatoire sont en cours de développement pour d'autres pathologies. Le secukinumab est un inhibiteur de l'IL-17A, cytokine pro-inflammatoire produite par les lymphocytes T auxiliaires CD4 induisant la sécrétion de chimiokines qui permet le recrutement des polynucléaires neutrophiles. Cet anticorps est déjà approuvé par l'ANSM et la FDA dans le traitement de pathologies auto-immunes comme le psoriasis et ses conséquences (*i.e.*, arthrite, rhumatisme, plaques), et les spondylarthrites ankylosante et axiale chez l'adulte [158, 159]. Les spondylarthrites sont des maladies inflammatoires chroniques rhumatismales qui touchent préférentiellement les enthèses (points d'attache des muscles ou des ligaments sur les os). Du grec *spondylos* (vertèbre), la colonne vertébrale et ses articulations sont le plus souvent touchées. On parle alors de forme axiale.

Le golimumab (SIMPONI®) est un inhibiteur de TNF $\alpha$  développé par Janssen Pharmaceuticals (anciennement Centocor) appartenant au laboratoire Johnson & Johnson. Il dispose déjà d'une autorisation des agences du médicament française et américaine depuis 2009 pour le traitement de différentes maladies auto-immunes (*i.e.*, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la spondyloarthrite axiale, la rectocolite hémorragique) [160, 161]. Cet anticorps apparaît dans le pipeline car développé par Reliance Life Sciences qui est un laboratoire produisant des biosimilaires.

Toujours dans un contexte de régulation inflammatoire, le candidat GSK3858279 est un inhibiteur de CCL17, une chimiokine produite par les cellules présentatrices d'antigène dans le thymus, dont l'élévation est associée à des maladies auto-immunes et inflammatoires [162]. Ainsi, cette cytokine a été proposée comme potentielle cible thérapeutique pour traiter les douleurs inflammatoires de l'arthrose [163]. Une première étude de phase 1 a permis de montrer un profil de sécurité favorable tout en démontrant une amélioration de la douleur chez des patients arthrosiques [164]. Il n'est donc pas surprenant de retrouver cet anticorps en phase 2 en cours de recrutement chez ces même patients. Une seconde étude se déroule par ailleurs en parallèle de celle-ci chez des patients atteints de neuropathie diabétique.

Une troisième catégorie d'anticorps dans le pipeline cible des facteurs de croissance. Le fepixnebart (LY3016859), est un anticorps monoclonal initialement développé pour la prise en charge des néphropathies diabétiques [165]. Il s'agit d'un anticorps bispécifique ciblant à la fois le TGF- (transforming growth factor) et l'epiregulin, deux ligands de EGFR (epidermal growth factor receptor), tout en épargnant les autres ligands comme EGF [166, 167]. En effet, TGF- $\alpha$  a été démontré comme ayant un rôle important dans la néphropathie diabétique [166], et plus largement certains ligands de EGFR [168]. Toutefois, ce n'est pas pour cette indication que ce produit est apparu dans le pipeline des analgésiques, mais pour son évaluation dans un essai clinique en cours de recrutement chez des patients souffrant de douleurs chroniques, sans en préciser l'étiologie. En l'absence de données dans des articles scientifiques publiés, l'analyse de l'antériorité des études se rapportant à ce produit dans NCT montre une évaluation chez des patients atteints d'arthrose (NCT04456686), de neuropathies

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

diabétiques (NCT04476108), et de lombalgies (NCT04529096).

Les GFR sont une famille de récepteurs pour certains facteurs neurotrophes, protéines responsables de la croissance et de la survie des neurones. Au nombre de quatre, ces récepteurs possèdent des affinités sélectives pour certains de ces ligands que sont le GDNF (Glial cell line-derived neurotrophic factor), la neurturine, l'artémine, la persephine et le GDF15 [169]. Le GRF3, possédant une affinité sélective pour l'artémine est la cible privilégiée de l'anticorps REGN5069. Cependant, si cet anticorps semblait prometteur chez la souris en soulageant l'allodynie, une première étude menée chez des patients souffrant de douleurs arthrosiques n'a pas permis de montrer l'efficacité du produit contre un placebo [170].

Le facteur de croissance nerveuse (NGF) est un peptide impliqué dans la croissance, la prolifération et la survie des neurones, appartenant également à la famille des facteurs neurotrophes. Il a été démontré comme ayant des propriétés pro-analgésiques [171], et plus particulièrement dans le cas d'une inflammation [172], et la sensibilisation de certains récepteurs comme les TRPV1 [173]. Ainsi, le NGF est devenu une cible privilégiée dans le développement de nouveaux analgésiques [174, 175], à la fois dans des douleurs musculosquelettiques [176, 177, 178] et neuropathiques [179]. Le fasinumab, développé en collaboration entre les laboratoires Teva et Regeneron, cible ce facteur de croissance pour traiter ce type de douleurs [180, 181]. De la même façon, LEVI-04 (p75NTR-Fc) est une protéine chimérique combinant le fragment Fc humain d'une IgG1 avec le récepteur neurotrophique NTR.

Le tanezumab du laboratoire Pfizer a également été développé en ce sens depuis un certain nombre d'années, sa première publication disponible remontant à 2008 [182], malgré une approbation par les agences du médicament qui reste en attente. Dans notre jeu de données, il s'avère que l'étude du tanezumab relève d'une collaboration entre le laboratoire et le Massachusetts General Hospital dans une indication orpheline, la schwannomatose (neurofibromatose de type III) (NCT04163419). De la même façon, le siltuximab (inhibiteur de l'IL-6) et l'erenumab-aooe sont actuellement en cours d'évaluation dans ces mêmes douleurs, par l'étude STARFISH menée par ce même hôpital aux États-Unis (NCT05684692). Comme évoqué en introduction, l'erenumab (AIMOVIG®) est un inhibiteur du Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) développé en collaboration entre les laboratoires Amgen et Novartis, comme traitement de fond des migraines de l'adulte. Approuvé pour la première fois en 2018 en France et aux États-Unis, cet anticorps réapparaît dans le pipeline dans le cadre d'une collaboration avec des acteurs académiques, pour évaluer son efficacité dans d'autres céphalées liées à (i) des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire, et (ii) des céphalées post-traumatiques.

Enfin, deux derniers anticorps ferment cette catégorie de traitements, le rozanolixizumab et BAY1158061, respectivement contre la fibromyalgie et l'endométriose. Le rozanolixizumab (RYSTIGGO®) a été approuvé en juin 2023 dans le traitement de la myasthénie auto-immune présentant des auto-anticorps dirigés contre les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (AChR) ou les protéines MuSK (muscle specific kinase) [183, 184, 185]. Ce médicament est un antagoniste du récepteur pour le fragment

crystallisable néonatal (FcRn) qui joue un rôle essentiel dans l’allongement de la durée de vie des IgG [186]. L’antagonisme de ce récepteur entraîne ainsi un catabolisme des IgG, réduisant ainsi les niveaux d’auto-anticorps pathogènes. Devant l’efficacité de ce produit dans un trouble musculaire auto-immun, cette nouvelle évaluation résulte d’un repositionnement dans plusieurs pathologies dont la fibromyalgie [187].

BAY1158061 est antagoniste du récepteur à la prolactine développé dans le traitement de l’endométriose [188]. Cette nouvelle approche pharmacologique pour le traitement de cette pathologie se distingue de celles que nous avons présenté plus haut dans le paragraphe correspondant. En effet, il semblerait que la prolactine, principalement connue comme hormone de la lactation, ait la capacité de sensibiliser les neurones nociceptifs [189]. Cette nouvelle identification pharmacologique ouvre un champ des possibles dans le traitement des douleurs, et plus particulièrement chez les femmes, comme la migraine, la fibromyalgie, et l’endométriose.

#### 4.3.10 Thérapies cellulaires : PRP et cellules souches

Les thérapies cellulaires représentent un domaine prometteur dans la prise en charge de la douleur. Depuis plusieurs années, différentes technologies de thérapie cellulaire ont été développées et évaluées pour l’amélioration de douleurs arthrosiques, lombalgiques et même neuropathiques [190]. Ces approches novatrices explorent l’utilisation de cellules, telles que les cellules souches, pour régénérer ou moduler les tissus endommagés associés à la douleur chronique ; les cellules chromaffines libérant des composés neuroactifs comme des catécholamines et des enképhalines ; des astrocytes sécrétant des enképhalines. Les cellules souches, en particulier, présentent des propriétés régénératives qui peuvent favoriser la réparation des tissus lésés et moduler les réponses inflammatoires, offrant ainsi un potentiel pour atténuer la douleur [191, 192]

Notre jeu de données présente quatre essais cliniques évaluant l’efficacité de différentes thérapies cellulaires dans la prise en charge de différentes douleurs (Table 4.11). On y retrouve des cellules souches mésenchymateuses pour traiter des discopathies lombaires, mais aussi du plasma riche en plaquettes (PRP). Le PRP est un produit autologue dérivé du sang contenant des plaquettes à une concentration plus élevée que la normale physiologique avec des facteurs de croissance. Il s’agit d’un concept ancien en hématologie qui remonte aux années 70 pour traiter des patients thrombocytopéniques [193]. Les plaquettes étant particulièrement riches en sérotonine, un relargage de ce neuromédiateur serait à l’origine de leur mécanisme analgésique [194]. L’utilisation de cette technologie représente ainsi une opportunité thérapeutique dans la prise en charge des douleurs, et plus particulièrement d’origine articulaire [195].



#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

TABLEAU 4.11 – Thérapies cellulaires évaluées dans la prise en charge des douleurs.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Umbilical MSCs	Douleurs discogéniques lombaires	Sclnow Biotechnology
CELZ-201-DDT (Perinatal tissue derived cells) PRP	Lombalgies chroniques Douleurs arthrosiques de l'épaule, la hanche et le genou	Creative Medical Technology Holdings VivaTech International
PRP	Douleurs arthrosiques du genou	QC Kinetix LLC

### 4.3.11 Thérapies géniques

La première administration à l'homme d'une thérapie génique dans le cadre d'un essai thérapeutique remonte aux années 90. Il faudra toutefois attendre 2003 pour que la Chine soit le premier pays à en approuver une chez l'homme, et 2012 pour une première recommandation d'approbation par l'EMA [196]. Dès lors, un intérêt certain fut porté au potentiel de cette technologie pour la prise en charge de la douleur, et plus particulièrement la douleur chronique [197, 198]. L'idée derrière cette utilisation serait de cibler l'action antinociceptive ou d'interrompre des voies de signalisation douloureuses tout en évitant la toxicité systémique des médicaments [199]. Par ailleurs, certaines de ces approches ont eu pour but de corriger les mécanismes moléculaires sous-jacents de pathologies, comme par exemple des dégénérescences articulaires ou encore des douleurs neuropathiques. Ces dernières sont d'ailleurs la cible de deux thérapies développées par des laboratoires sud coréens dans notre jeu de données (Table 4.12).

TABLEAU 4.12 – Thérapies géniques évaluées dans la prise en charge des douleurs

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
KLS-2031	Douleurs neuropathiques (radiculopathies lombosacrées)	Kolon Life Science
Engensis (VM202)	Douleurs neuropathiques du patient diabétique	Helixmith Co.
GNSC-001	Douleurs arthrosiques du genou	Genascence Corporation
Generx (Ad5FGF-4)	Angor réfractaire (ischémie myocardique)	Angionetics Inc.

Engensis (VM202) est un plasmide exprimant deux isoformes du facteur de croissance hépatocytaire (HGF), dont l'administration se fait par injection intra-musculaire dans le mollet pour traiter les neuropathies diabétiques [200]. KLS-2031 est un virus adéno-associé (AAV) permettant le transfert de trois gènes à visée thérapeutique : le glutamate décarboxylase 65, le glial cell-derived neurotrophic factor, et l'interleukine-10 [201, 202]. GNSC-001 est également un AAV, cette fois ci porteur d'une séquence codant pour un antagoniste de l'interleukine-1, administré par voie intra-articulaire dans l'optique de traiter l'arthrose du genou. Enfin, une dernière thérapie génique ferme cette catégorie de traitement, Generx, un adénovirus codant pour un facteur de croissance de fibroblaste (FGF-4) visant à traiter les patients atteints d'ischémie myocardique.

### 4.3.12 Autres mécanismes d'action

Comme son nom le laisse suggérer, cette catégorie regroupe l'ensemble des produits que nous n'avons pas pu classer dans l'une de celles que nous venons de présenter. Pourtant, toutes ces molécules ont été classées dans l'une des catégories de douleur que nous avons définie (Table 4.13).

TABLEAU 4.13 – Candidats médicaments ciblant les canaux ioniques.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
LuAG06474	Douleurs aiguës	<a href="#">H. Lundbeck A/S</a>
MEDI0618	Douleurs chroniques	<a href="#">AstraZeneca</a>
LY3556050	Douleurs chroniques, Neuropathies diabétiques	<a href="#">Eli Lilly</a>
LY3857210	Douleurs chroniques	<a href="#">Eli Lilly</a>
Dexmedetomidine (TPU-006)	Analgésie post-opératoire (abdominoplastie)	<a href="#">Teikoku Pharma USA, Inc.</a>
Pentosan polysulfate LNA043	Douleurs arthrosiques du genou Douleurs arthrosiques du genou	<a href="#">Paradigm Biopharmaceuticals</a> <a href="#">Novartis</a>
Cemdomespib (RTA 901)	Douleurs neuropathiques périphériques du patient diabétique	<a href="#">Biogen</a>
Zavegepant	Migraine	<a href="#">Pfizer</a>

LuAG06474 développé par le laboratoire Lundbeck, est un inhibiteur de la monoacylglycérol lipase (MAGL), dont le synopsis de l'essai clinique laisse supposer un objectif dans le traitement des douleurs aiguës. Cette enzyme fait le pont entre deux systèmes que nous avons déjà abordés, endocannabinoïde et eicosanoïde, en hydrolysant le **2-AG** en acide arachidonique [203]. Ainsi, des études ont montré le potentiel anti-nociceptif d'inhibiteurs de cette enzyme, mais aussi dans des maladies neurodégénératives ou encore la migraine [204].

Trois autres candidats présentent un potentiel dans le traitement des douleurs chroniques, chacun possédant un mécanisme différent. MEDI0618 est un antagoniste des récepteurs aux protéases activées (PAR2), impliqués dans la transmission du signal douloureux [205]. Depuis la découverte de l'implication de ce récepteur dans la douleur, peu de molécules ont été décrites comme de potentiels antagonistes. Toutefois, il semblerait que les résultats encourageants chez l'animal du composé C781 puissent représenter un compétiteur à MEDI0618 dans les années à venir [206].

La somatostatine est une hormone de régulation du système endocrinien, inhibant notamment l'hormone de croissance, pouvant se lier à 5 types de récepteurs exprimés à la surface des neurones, des cellules endothéliales et des cellules entéroendocrines du système pancréatique. Au niveau neuronal, son récepteur SST4 a montré sa capacité à prévenir différents types de douleurs [207, 208]. Le potentiel de cette cible a conduit au développement de LY3556050 par le laboratoire Lilly, un agoniste du récepteur à la somatostatine SSTR4.

Ce même laboratoire possède un autre produit dans le pipeline des analgésiques visant les douleurs chroniques, LY3857210, un antagoniste des purinorécepteurs P2X. Ces récepteurs sont une famille de récepteurs ionotropes s'ouvrant en réponse aux

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

variations d'ATP extracellulaire. Là encore, ce récepteur a montré son implication dans les phénomènes nociceptifs ayant conduit au développement de ce composé [209, 210, 211, 212, 213].

Bien que déjà approuvée en France et aux États-Unis, la dexmédétomidine apparaît dans le pipeline comme un produit du laboratoire américain Teikoku Pharma. Il s'agit d'un agoniste sélectif du récepteur adrénergique  $\alpha_2$ , dont l'effet recherché est sympatholytique dû à la diminution de la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Toutefois, les formulations existantes à ce jour se limitent à des formes injectables - et une forme sublinguale aux États-Unis - tandis que le produit TPU-006 est développé sous forme de patchs pour une libération prolongée sur 4 jours de la molécule active.

Dans le cas des gonarthroses, on retrouve là encore un candidat disposant déjà d'une AMM en France et aux États-Unis, le pentosane polysulfate. Ils s'agit d'un glucosaminoglycane de type héparine semi-synthétique dont le mécanisme d'action analgésique reste à établir. On le retrouve dans les spécialités HÉMOCLAR® 0,5 % sous forme de crème indiquée en traumatologie bénigne, et dans l'ELMIRON® par voie orale pour le traitement du syndrome de la vessie douloureuse. Son effet antiarthrosique a à ce stade été démontré chez le rat [214].

LNA043 est une protéine Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) permettant d'induire la chondrogenèse et de régénérer le cartilage hyalin sur des modèles animaux [215]. Ses effets seraient médiés par son interaction avec le récepteur à la fibronectine et l'intégrine 51 des cellules souches mésenchymateuses et des chondrocytes. La première administration à l'Homme (NCT02491281) par voie intra-articulaire a permis d'établir le profil de sécurité du produit en le menant ainsi à la phase 2.

La molécule RTA 901 (Cemdomespib) est un inhibiteur de HSP90 découvert par une équipe de pharmacologie de l'Université du Kansas, puis développée par la société Reata Pharmaceuticals [216]. Cette dernière a été rachetée par le laboratoire Biogen en juillet 2023, poursuivant le développement de ce candidat en phase 2 dans les douleurs neuropathiques du patient diabétique [217]. Le Cemdomespib a également été étudié dans un modèle animal de la maladie de Charcot, où elle a montré son efficacité sur les symptômes neuropathiques [218].

Enfin, le dernier produit de cette catégorie des autres mécanismes est le zavegepant, une petite molécule antagoniste de CGRP, par opposition aux anticorps monoclonaux présentés plus haut partageant cette même cible. Si ce produit n'est pas encore approuvé en France, il vient de recevoir l'approbation de la FDA outre-Atlantique sous la forme d'un spray nasal dans le traitement des crises migraineuses de l'adulte avec ou sans aura [219, 220].

#### 4.3.13 Pharmacologie spécifique d'une maladie

Parmi notre jeu de données, certaines indications n'ont pas pu être identifiées de façon automatique avec Python. En y regardant de plus près, il s'agit en réalité de maladies souvent spécifiques, n'appartenant pas à l'une des catégories présentées plus haut. Ainsi, les produits inhérents à ces indications n'ont pas été classés dans la caté-

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

gorie “Other”, car ils ne ciblent pas spécifiquement un symptôme douloureux (Table 4.14). C’est par exemple le cas de l’apomorphine, utilisée en pratique courante dans la prise en charge des fluctuations sévères d’efficacité du traitement antiparkinsonien. Ce médicament ressort dans notre analyse de données en raison de son évaluation clinique dans l’amélioration des douleurs associées aux dystonies parkinsoniennes.

TABLEAU 4.14 – Candidats médicaments ciblant les canaux ioniques.

Produit	Population visée/évaluée	Sponsor
Apomorphine	Douleurs du patient parkinsonien	<a href="#">Paladin Labs Inc.</a>
Etavopivat	Douleurs associées aux anémies hémolytiques drépanocytaires	<a href="#">Novo Nordisk</a>
Tetrahydrobiopterin	Maladie artérielle périphérique	<a href="#">BioMarin Pharmaceutical</a>
VNX001	Syndrome douloureux vésical	<a href="#">Vaneltix Pharma</a>
IW-3300	Syndrome douloureux vésical	<a href="#">Ironwood Pharmaceuticals</a>
Venglustat (GZ402671)	Maladie de Fabry	<a href="#">Genzyme (Sanofi)</a>

On retrouve également dans cette catégorie l’etavopivat, un activateur sélectif de pyruvate kinase similaire au mitapivat, évalué dans la prise en charge des anémies hémolytiques (*i.e.*, drépanocytose et thalassémies). Comme nous l’avons évoqué dans le paragraphe concernant les anticorps monoclonaux, ces pathologies entraînant une déformation des hématies sont à l’origine de crises vaso-occlusives particulièrement douloureuses. Parmi ces pathologies, le déficit en pyruvate kinase (PK) représente la principale cause d’anémie hémolytique non sphérocytaire congénitale. Avec une prévalence de 1 / 20 000 dans la population générale caucasienne, elle n’en demeure pas moins une maladie rare. La PK est une enzyme clé dans la glycolyse et donc dans la production d’énergie des globules rouges. Son déficit est à l’origine de deux anomalies métaboliques majeures : une déplétion en ATP et une augmentation du 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG). L’augmentation des taux de 2,3-DPG améliore l’anémie en réduisant l’affinité de l’hémoglobine pour l’oxygène [221].

La tétrahydrobioptérine, aussi connue sous le nom de sapropterin, est un co-facteur enzymatique utilisé dans la dégradation de la phénylalanine et dans la synthèse des neurotransmetteurs dérivés de la tyrosine (*i.e.*, sérotonine, mélatonine, dopamine, noradrénaline, adrénaline) ainsi que dans la production de monoxyde d’azote (NO). Le NO est une molécule de signalisation permettant notamment la relaxation des muscles lisses vasculaires produisant une vasodilatation. Avec cette vasodilatation, ce produit est actuellement en cours d’évaluation chez des patients présentant une claudication intermittente associée à une maladie artérielle périphérique, afin d’évaluer l’amélioration des douleurs lors de la marche.

Le syndrome douloureux vésical est une maladie rare, non infectieuse, chronique, le plus souvent progressive de la vessie [222]. Elle se caractérise par une combinaison et une intensité variables de douleur, de fréquence urinaire (pollakiurie), de nycturie et d’un besoin impérieux d’uriner. Malgré son étiologie encore inconnue, les deux composés VNX001 et IW-3300 ont été développés pour soulager les patients atteints de cette maladie rare. Le traitement actuel est le plus souvent symptomatique, allant du traitement comportemental non invasif aux médicaments par voie orale, en passant par des techniques complémentaires comme la thérapie intravésicale (instillation),

#### 4 Le pipeline des analgésiques en 2023 – 4.3 Quels candidats médicaments ?

les procédures transurétrales, les interventions invasives/chirurgicales et les mesures de réadaptation. On recommande une approche par étapes et une thérapie personnalisée. La cystectomie et la dérivation urinaire sont proposées en tant que solution de dernier recours, donnant tout de même d'excellents résultats dans le contrôle de la douleur chez les patients atteints de CI. VNX001 constitue un mélange de lidocaïne et d'héparine administré par voie intra-vésicale pour soulager les épisodes de douleurs aiguës [223]. La lidocaïne ainsi administrée permet un soulagement immédiat de la douleur tout en réduisant l'inflammation, tandis que l'héparine recouvre la paroi épithéliale en formant une couche de glycosaminoglycane protectrice. Ironwood Pharmaceuticals présente une toute autre approche pour soulager ces patients. En effet, IW-3300 agit comme un agoniste de la guanylate cyclase-c [224] Ce produit pourrait, par ailleurs, être évalué dans l'endométriose.

Enfin, la maladie de Fabry est une maladie lysosomale multisystémique rare, d'origine génétique, caractérisée par des manifestations cutanées (angiokératome), neurologiques (douleurs), rénales (protéinurie, insuffisance rénale chronique), cardiovasculaires (cardiomyopathie, arythmie), cochléo-vestibulaires et cérébrovasculaires (accidents ischémiques transitoires, accidents vasculaires cérébraux). En inhibant la glucosylceramide synthase, le venglustat oriente le métabolisme des glycosphingolipides dont l'accumulation dans les lysosomes est à l'origine de complications [225, 226].

## 5 Conclusion

L'analyse approfondie du pipeline de développement des analgésiques en 2023 à travers l'exploitation des registres d'essais cliniques NCT et ICTRP a fourni des perspectives riches et stimulantes sur le paysage actuel de la recherche pharmaceutique dans le domaine de la gestion de la douleur. En employant des méthodes partiellement automatisées avec le langage de programmation Python, nous avons pu examiner de manière exhaustive les essais cliniques associés à des conditions douloureuses, jetant ainsi un éclairage historique sur les tendances, les acteurs et les régions géographiques impliqués.

La première phase de l'analyse a permis de cartographier les sponsors d'études cliniques, révélant une diversité d'acteurs allant des grandes sociétés pharmaceutiques aux petites entreprises innovantes. Cette diversité souligne l'intérêt global pour le développement de solutions analgésiques, avec des implications potentielles pour une variété de conditions douloureuses. De plus, l'examen de la répartition géographique a mis en lumière des centres d'activité spécifiques, offrant des pistes précieuses pour comprendre les dynamiques régionales de la recherche en analgésie.

La deuxième phase de l'analyse s'est concentrée sur les études cliniques en cours, approfondissant la caractérisation des recherches mondiales relatives à la douleur. Les résultats ont révélé une grande diversité dans les types de douleurs évaluées, mettant en évidence l'ampleur des efforts déployés pour cibler différentes facettes de la douleur, de la nociceptive à la neuropathique. Cette étape a également fourni des informations cruciales sur la phase de développement des médicaments, offrant une perspective sur la maturité des traitements potentiels.

Enfin, la pièce maîtresse de cette étude a été la troisième phase, centrée sur le pipeline des analgésiques en 2023. L'identification des types de douleur visés, des acteurs clés impliqués et la caractérisation des futurs candidats médicaments ont jeté les bases d'une compréhension approfondie des tendances émergentes. La classification des candidats médicaments par groupes pharmacologiques a permis une exploration détaillée des nouvelles cibles thérapeutiques, mettant en lumière des avancées significatives dans la recherche sur la douleur.

En conclusion, cette étude offre une vision détaillée et actualisée du paysage en constante évolution des analgésiques. Les avancées technologiques, la diversité des acteurs impliqués et la richesse des données collectées grâce à des méthodes d'analyse innovantes fournissent une base solide pour orienter les futures recherches et le développement de médicaments dans le domaine de la gestion de la douleur. L'intersection entre les nouvelles cibles thérapeutiques, les molécules approuvées et les besoins cliniques offre des opportunités prometteuses pour l'amélioration des soins et le soulagement de la douleur pour les patients du monde entier.

# Bibliographie

- [1] Merskey H. « Pain terms : a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy ». In : *Pain* 6.3 (1979), p. 249-252. URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/460932/> (cf. p. 18).
- [2] Srinivasa N. RAJA, Daniel B. CARR, Milton COHEN et al. « The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain : Concepts, Challenges, and Compromises ». In : *Pain* 161.9 (2020), p. 1976-1982. DOI : [10.1097/j.pain.0000000000001939](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939). URL : <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939> (cf. p. 18).
- [3] Kyle VADER, Geoff P. BOSTICK, Lisa C. CARLESSO et al. « La définition révisée De La Douleur De L'iasp Et Les Notes complémentaires : Les considérations Pour La Profession De La physiothérapie ». In : *Physiotherapy Canada* 73.2 (2021), p. 106-109. DOI : [10.3138/ptc-2020-0124-gef](https://doi.org/10.3138/ptc-2020-0124-gef). URL : <http://dx.doi.org/10.3138/ptc-2020-0124-gef> (cf. p. 18).
- [4] CHU de Nantes DR. AMÉLIE LEVESQUE. *Physiopathologie pratique de la douleur - Classification des douleurs*. URL : [https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/physiologie-douleur-et-classification\\_1542818491721-pdf](https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/physiologie-douleur-et-classification_1542818491721-pdf) (visité le 04/12/2023) (cf. p. 19).
- [5] John D LOESER et Ronald MELZACK. « Pain : an Overview ». In : *The Lancet* 353.9164 (1999), p. 1607-1609. DOI : [10.1016/s0140-6736\(99\)01311-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01311-2). URL : [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)01311-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01311-2) (cf. p. 19).
- [6] Clifford J. WOOLF. « What Is This Thing Called Pain? » In : *Journal of Clinical Investigation* 120.11 (2010), p. 3742-3744. DOI : [10.1172/jci45178](https://doi.org/10.1172/jci45178). URL : <http://dx.doi.org/10.1172/JCI45178> (cf. p. 19).
- [7] Lynne U. SNEDDON. « Comparative Physiology of Nociception and Pain ». In : *Physiology* 33.1 (2018), p. 63-73. DOI : [10.1152/physiol.00022.2017](https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2017). URL : <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00022.2017> (cf. p. 20).
- [8] Adrienne E. DUBIN et Ardem PATAPOUTIAN. « Nociceptors : the Sensors of the Pain Pathway ». In : *Journal of Clinical Investigation* 120.11 (2010), p. 3760-3772. DOI : [10.1172/jci42843](https://doi.org/10.1172/jci42843). URL : <http://dx.doi.org/10.1172/JCI42843> (cf. p. 20).
- [9] M.C. PACE, L. MAZZARIELLO, M.B. PASSAVANTI et al. « Neurobiology of Pain ». In : *Journal of Cellular Physiology* 209.1 (2006), p. 8-12. DOI : [10.1002/jcp.20693](https://doi.org/10.1002/jcp.20693). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.20693> (cf. p. 20).

- [10] Clifford J. WOOLF et Qiufu MA. « Nociceptors-Noxious Stimulus Detectors ». In : *Neuron* 55.3 (2007), p. 353-364. DOI : [10.1016/j.neuron.2007.07.016](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.016). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.016> (cf. p. 20).
- [11] Ajay S. YEKKIRALA, David P. ROBERSON, Bruce P. BEAN et al. « Breaking Barriers To Novel Analgesic Drug Development ». In : 16.8 (2017), p. 545-564. DOI : [10.1038/nrd.2017.87](https://doi.org/10.1038/nrd.2017.87). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2017.87> (cf. p. 20, 21).
- [12] Andrew J. MEYR et John S. STEINBERG. « The Physiology of the Acute Pain Pathway ». In : *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 25.3 (2008), p. 305-326. DOI : [10.1016/j.cpm.2008.02.012](https://doi.org/10.1016/j.cpm.2008.02.012). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpm.2008.02.012> (cf. p. 21).
- [13] Walter Allen FINK. « The Pathophysiology of Acute Pain ». In : *Emergency Medicine Clinics of North America* 23.2 (2005), p. 277-284. DOI : [10.1016/j.emc.2004.12.001](https://doi.org/10.1016/j.emc.2004.12.001). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2004.12.001> (cf. p. 21).
- [14] Mun YAM, Yean LOH, Chu TAN et al. « General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation ». In : *International Journal of Molecular Sciences* 19.8 (2018), p. 2164. DOI : [10.3390/ijms19082164](https://doi.org/10.3390/ijms19082164). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19082164> (cf. p. 21, 23).
- [15] Hemme J. HIJMA et Geert Jan GROENEVELD. « Analgesic Drug Development : Proof-Of-Mechanism and Proof-Of-Concept in Early Phase Clinical Studies ». In : *Medicine in Drug Discovery* 10.nil (2021), p. 100083. DOI : [10.1016/j.medidd.2021.100083](https://doi.org/10.1016/j.medidd.2021.100083). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2021.100083> (cf. p. 22, 23).
- [16] *Comment mesure-t-on la douleur?* Vidal. 15 oct. 2021. URL : <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/mesure-evaluation.html> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 24).
- [17] *Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur*. HAS, Haute Autorité de Santé. 12 jan. 2022. URL : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste\\_echelles\\_acceptees\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 24).
- [18] *Echelle Visuelle Analogique*. URL : <https://www.capdouleur.fr/app/uploads/2020/08/CAPdouleur-Evaluation-2020-Visages.jpg> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 24).
- [19] INSERM. *Douleur : Un symptôme fréquent, parfois vécue comme une fatalité*. 28 juin 2021. URL : <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 25).



- [20] Ministère de la SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION. *Douleur : l'action des pouvoirs publics*. 16 mars 2022. URL : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/douleur-l-action-des-pouvoirs-publics> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 25).
- [21] Société Française d'Étude et de TRAITEMENT DE LA DOULEUR. *Plans douleur*. URL : <https://www.sfetd-douleur.org/plans-douleur/> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 26).
- [22] Daniel S GOLDBERG et Summer J MCGEE. « Pain As a Global Public Health Priority ». In : *BMC Public Health* 11.1 (2011), p. 770. DOI : 10.1186/1471-2458-11-770. URL : <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-11-770> (cf. p. 26).
- [23] Zachary ZIMMER, Kathryn FRASER, Hanna GROL-PROKOPCZYK et al. « A Global Study of Pain Prevalence Across 52 Countries : Examining the Role of Country-Level Contextual Factors ». In : *Pain* 163.9 (2021), p. 1740-1750. DOI : 10.1097/j.pain.0000000000002557. URL : <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002557> (cf. p. 27).
- [24] Ilona OBARA, Vsevolod TELEZHKIN, Ibrahim ALRASHDI et al. « Histamine, Histamine Receptors, and Neuropathic Pain Relief ». In : *British Journal of Pharmacology* 177.3 (2019), p. 580-599. DOI : 10.1111/bph.14696. URL : <http://dx.doi.org/10.1111/bph.14696> (cf. p. 29).
- [25] Pankaj BARAL, Swalpa UDIT et Isaac M. CHIU. « Pain and Immunity : Implications for Host Defence ». In : *Nature Reviews Immunology* 19.7 (2019), p. 433-447. DOI : 10.1038/s41577-019-0147-2. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2> (cf. p. 29).
- [26] Muna SUBEDI, Shalini BAJAJ, Maushmi S. KUMAR et al. « An Overview of Tramadol and Its Usage in Pain Management and Future Perspective ». In : *Biomedicine amp; Pharmacotherapy* 111.nil (2019), p. 443-451. DOI : 10.1016/j.biopha.2018.12.085. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085> (cf. p. 31).
- [27] Haute Autorité de Santé HAS. *Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses*. 10 mars 2022. URL : [https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2022/04/Reco\\_Opioïdes1.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2022/04/Reco_Opioïdes1.pdf) (visité le 04/12/2023) (cf. p. 32).
- [28] *Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique*. HAS, Haute Autorité de Santé. 11 jan. 2023. URL : <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2023/02/2023-Recos-HAS-parcours.pdf> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 33).

- [29] L. ROULET, C. LUTHY, N. GARIN et al. « Rotation des opioïdes : de la théorie à la pratique Recommandations interdisciplinaires du réseau douleur des HUG ». In : *Revue Médicale Suisse* 7 (2011). URL : [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/reseau\\_douleur\\_/documents/rms\\_rotation\\_opioides\\_rd\\_2011.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/reseau_douleur_/documents/rms_rotation_opioides_rd_2011.pdf) (cf. p. 33).
- [30] X. MOISSET, D. BOUHASSIRA, J. Avez COUTURIER et al. « Traitements Pharmacologiques Et Non Pharmacologiques De La Douleur Neuropathique : Une synthèse Des Recommandations françaises ». In : *Douleur et Analgésie* 33.2 (2020), p. 101-112. DOI : [10.3166/dea-2020-0113](https://doi.org/10.3166/dea-2020-0113). URL : <http://dx.doi.org/10.3166/dea-2020-0113> (cf. p. 34, 35).
- [31] Haute Autorité de Santé HAS. *Avis de la Commission de Transparence : DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable*. 4 déc. 2013. URL : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13169\\_DI-HYDAN\\_PIC\\_RI\\_Avis1\\_CT13169.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13169_DI-HYDAN_PIC_RI_Avis1_CT13169.pdf) (visité le 04/12/2023) (cf. p. 35).
- [32] Surinder Kumar SHARMA, Amarjit Singh VIJ et Mohit SHARMA. « Mechanisms and Clinical Uses of Capsaicin ». In : *European Journal of Pharmacology* 720.1-3 (2013), p. 55-62. DOI : [10.1016/j.ejphar.2013.10.053](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.053). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.053> (cf. p. 36).
- [33] Matthew S. MILLER, Stephen H. BUCK, I. Glenn SIPES et al. « Regulation of Substance P By Nerve Growth Factor : Disruption By Capsaicin ». In : *Brain Research* 250.1 (1982), p. 193-196. DOI : [10.1016/0006-8993\(82\)90969-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90969-6). URL : [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90969-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(82)90969-6) (cf. p. 36).
- [34] Anne M. SKOFF et Joshua E. ADLER. « Nerve Growth Factor Regulates Substance P in Adult Sensory Neurons Through Both Trka and P75 Receptors ». In : *Experimental Neurology* 197.2 (2006), p. 430-436. DOI : [10.1016/j.expneurol.2005.10.006](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.10.006). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.10.006> (cf. p. 36).
- [35] Charles F. von GUNTEN. « Pathophysiology of Pain in Cancer ». In : *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 33.Supplement 1 (2011), S12-S18. DOI : [10.1097/mpb.0b013e31821218a7](https://doi.org/10.1097/mpb.0b013e31821218a7). URL : <http://dx.doi.org/10.1097/mpb.0b013e31821218a7> (cf. p. 36).
- [36] Société Française d'Anesthésie et Réanimation SFAR. *Livre Blanc de la Douleur, La douleur postopératoire et sa chronicisation*. 21 juin 2022. URL : <https://sfar.org/download/livre-blanc-de-la-douleur/> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 37).
- [37] International Headache SOCIETY. *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*. URL : <https://ichd-3.org> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 37).

- [38] M. LANTERI-MINET, D. VALADE, G. GÉRAUD et al. « Prise En Charge Diagnostique Et thérapeutique De La Migraine Chez L'adulte Et Chez L'enfant ». In : *Revue Neurologique* 169.1 (2013), p. 14-29. DOI : [10.1016/j.neurol.2012.07.022](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.07.022). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2012.07.022> (cf. p. 37).
- [39] Stewart J. TEPPER. « History and Review of Anti-calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Therapies : From Translational Research To Treatment ». In : *Headache : The Journal of Head and Face Pain* 58.S3 (2018), p. 238-275. DOI : [10.1111/head.13379](https://doi.org/10.1111/head.13379). URL : <http://dx.doi.org/10.1111/head.13379> (cf. p. 39).
- [40] A. DUCROS, S. de GAALON, C. ROOS et al. « Revised Guidelines of the French Headache Society for the Diagnosis and Management of Migraine in Adults. Part 2 : Pharmacological Treatment ». In : *Revue Neurologique* 177.7 (2021), p. 734-752. DOI : [10.1016/j.neurol.2021.07.006](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.006). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.006> (cf. p. 39).
- [41] Haute Autorité de Santé HAS. *Prise en charge du patient présentant une lombalgie commune*. Mars 2019. URL : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/fm\\_lombalgie\\_v2\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/fm_lombalgie_v2_2.pdf) (visité le 04/12/2023) (cf. p. 39, 40).
- [42] Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé ANAES. *Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale*. Oct. 2010. URL : [https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/11/Douleur\\_sujet\\_age\\_Recos.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/11/Douleur_sujet_age_Recos.pdf) (visité le 04/12/2023) (cf. p. 42).
- [43] Groupe de projet spécifique (GPS) DE LA SFETD. « Recommandations Diagnostiques Et De Prise En Charge thérapeutique Des Syndromes Douloureux régionaux Complexes : Les Recommandations De Lille ». In : *Douleur et Analgésie* 32.3 (2019), p. 155-164. DOI : [10.3166/dea-2019-0074](https://doi.org/10.3166/dea-2019-0074). URL : <http://dx.doi.org/10.3166/dea-2019-0074> (cf. p. 42, 43).
- [44] INSERM. *Fibromyalgie*. 2020. URL : <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2020-10/inserm-ec-2020-fibromyalgie-synthese.pdf> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 43).
- [45] Haute Autorité de Santé HAS. *Recommandation de bonne pratique : Prise en charge de l'endométriose*. Déc. 2017. URL : [https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2020/03/prise\\_en\\_charge\\_de\\_lendometriose\\_-\\_recommandations.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2020/03/prise_en_charge_de_lendometriose_-_recommandations.pdf) (visité le 04/12/2023) (cf. p. 44).
- [46] Floriane ROUSSEAU, Nadia DARDENNE, Paul B. MASSION et al. « Virtual Reality and Hypnosis for Anxiety and Pain Management in Intensive Care Units ». In : *European Journal of Anaesthesiology* 39.1 (2021), p. 58-66. DOI : [10.1097/eja.0000000000001633](https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001633). URL : <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000001633> (cf. p. 57).

- [47] Diana Moreno HERNÁNDEZ, Arnolando TÉLLEZ, Teresa SÁNCHEZ-JÁUREGUI et al. « Clinical Hypnosis for Pain Reduction in Breast Cancer Mastectomy : a Randomized Clinical Trial ». In : *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 70.1 (2021), p. 4-15. DOI : [10.1080/00207144.2022.2003697](https://doi.org/10.1080/00207144.2022.2003697). URL : <http://dx.doi.org/10.1080/00207144.2022.2003697> (cf. p. 57).
- [48] Rana S. HINMAN, Paul MCCRORY, Marie PIROTTA et al. « Acupuncture for Chronic Knee Pain ». In : *JAMA* 312.13 (2014), p. 1313. DOI : [10.1001/jama.2014.12660](https://doi.org/10.1001/jama.2014.12660). URL : <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.12660> (cf. p. 57).
- [49] Taras I. USICHENKO, Berthold Johannes HENKEL, Catharina KLAUSENITZ et al. « Effectiveness of Acupuncture for Pain Control After Cesarean Delivery ». In : *JAMA Network Open* 5.2 (2022), e220517. DOI : [10.1001/jamanetworkopen.2022.0517](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0517). URL : <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0517> (cf. p. 57).
- [50] *Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Substance Use and Overdose Prevention*. FDA, Food et Drugs Administration. 27 sept. 2022. URL : <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/timeline-selected-fda-activities-and-significant-events-addressing-substance-use-and-overdose> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 58).
- [51] *Drug Overdose Death Rates*. NIH, National Institute on Drug Abuse. 30 juin 2023. URL : <https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 59).
- [52] *Our Continued Commitment to Chronic Pain Patients*. Pfizer. 2019. URL : [https://www.pfizer.com/sites/default/files/investors/financial\\_reports/annual\\_reports/2019/our-bold-moves/lead-the-conversation/our-continued-commitment-to-chronic-pain-patients/index.html](https://www.pfizer.com/sites/default/files/investors/financial_reports/annual_reports/2019/our-bold-moves/lead-the-conversation/our-continued-commitment-to-chronic-pain-patients/index.html) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 61).
- [53] *Our Pipeline : Potential Breakthroughs in the Making*. Pfizer. URL : <https://www.pfizer.com/science/drug-product-pipeline> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 61).
- [54] *Press release : Pfizer And Lilly Preparing To Resume Phase 3 Chronic Pain Program For Tanezumab*. Pfizer. 23 mars 2015. URL : [https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\\_and\\_lilly\\_preparing\\_to\\_resume\\_phase\\_3\\_chronic\\_pain\\_program\\_for\\_tanezumab](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_and_lilly_preparing_to_resume_phase_3_chronic_pain_program_for_tanezumab) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 61).
- [55] *Medicines in Development*. Lilly. 2 nov. 2023. URL : <https://www.lilly.com/discovery/clinical-development-pipeline> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 61).
- [56] *Pipeline*. GSK, GlaxoSmithKline. 2023. URL : <https://www.gsk.com/en-gb/innovation/pipeline/#key> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 61).

- [57] *GSK Consumer Healthcare, Global Pain Index Report 4th edition – 2020*. GSK, GlaxoSmithKline. 2020. URL : <https://www.gsk.com/media/6351/2020-global-plain-index-report.pdf> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [58] *Development Pipeline*. Bayer. 15 nov. 2023. URL : <https://www.bayer.com/en/pharma/development-pipeline> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [59] *Our Pipeline*. AstraZeneca. 9 nov. 2023. URL : <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/pipeline.html> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [60] *Pacira is focused on developing and delivering non-opioid pain management and regenerative health solutions to advance and improve outcomes for health care practitioners and both pediatric patients aged six and older and adults*. Pacira Pharmaceuticals. URL : <https://www.pacira.com/products> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [61] *Opioid Manufacturer Purdue Pharma Pleads Guilty to Fraud and Kickback Conspiracies*. U.S. Department of Justice. 24 nov. 2020. URL : <https://www.justice.gov/opa/pr/opioid-manufacturer-purdue-pharma-pleads-guilty-fraud-and-kickback-conspiracies> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [62] *Justice Department Announces Global Resolution of Criminal and Civil Investigations with Opioid Manufacturer Purdue Pharma and Civil Settlement with Members of the Sackler Family*. U.S. Department of Justice. 21 sept. 2020. URL : <https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-announces-global-resolution-criminal-and-civil-investigations-opioid> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [63] *Purdue Pharma Bankruptcy*. Purdue Pharma. 30 mai 2023. URL : <https://www.purduepharma.com/restructure/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [64] *Our lead projects*. Grünenthal. URL : <https://www.grunenthal.com/en/science/pipeline> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [65] *Novartis Pipeline*. Novartis. 3 déc. 2023. URL : <https://www.novartis.com/research-development/novartis-pipeline> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [66] *Our Pipeline at a glance*. Merck. 1<sup>er</sup> nov. 2023. URL : <https://www.merck.com/research/product-pipeline/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 62).
- [67] Parastoo AMIRI, Somayeh KAZEMINASAB, Seyed Aria NEJADGHADERI et al. « Migraine : a Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities ». In : *Frontiers in Neurology* 12.nil (2022), nil. DOI : 10.3389/fneur.2021.800605. URL : <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.800605> (cf. p. 63).
- [68] Angela M. SPARROW et Jonathan W. SEARLES. « The Market for Migraine Drugs ». In : *Nature Reviews Drug Discovery* nil.nil (2019), nil. DOI : 10.1038/d41573-018-00014-3. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-018-00014-3> (cf. p. 63).

- [69] Nebojsa Nick KNEZEVIC, Kenneth D CANDIDO, Johan W S VLAEYEN et al. « Low Back Pain ». In : *The Lancet* 398.10294 (2021), p. 78-92. DOI : 10.1016/S0140-6736(21)00733-9. URL : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00733-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00733-9) (cf. p. 64).
- [70] *Low back pain*. WHO, World Health Organization. 19 juin 2023. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/low-back-pain> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 64).
- [71] *Pain in Women*. IASP, International Association for the Study of Pain. URL : <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/pain-in-women/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 64).
- [72] *Global Inequities in Pain Treatment : How Future Research Can Address This Better*. IASP, International Association for the Study of Pain. 2022. URL : <https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/01/Global-Inequities-in-Pain-Treatment-How-Future-Research-Can-Address-This-Better.pdf> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 64).
- [73] John G MEARA, Andrew J M LEATHER, Lars HAGANDER et al. « Global Surgery 2030 : Evidence and Solutions for Achieving Health, Welfare, and Economic Development ». In : *The Lancet* 386.9993 (2015), p. 569-624. DOI : 10.1016/S0140-6736(15)60160-x. URL : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60160-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60160-X) (cf. p. 65).
- [74] *ORPHA :275752, Sickle cell disease and related diseases*. Orphanet. URL : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=275752](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=275752) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 65).
- [75] *ORPHA :324, Fabry disease*. Orphanet. Mars 2022. URL : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=324](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=324) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 65).
- [76] *ORPHA :37202, Interstitial cystitis*. Orphanet. Sept. 2020. URL : [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=37202](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=37202) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 65).
- [77] Anne Estrup OLESEN, Trine ANDRESEN, Camilla STAAHL et al. « Human Experimental Pain Models for Assessing the Therapeutic Efficacy of Analgesic Drugs ». In : *Pharmacological Reviews* 64.3 (2012), p. 722-779. DOI : 10.1124/pr.111.005447. URL : <http://dx.doi.org/10.1124/pr.111.005447> (cf. p. 68).
- [78] *Clinical Trials in Asia : A Favorable Landscape*. CMIC. URL : <https://en.cmicgroup.com/resources/clinical-trials-in-asia-a-favorable-landscape/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 69).
- [79] *Growth opportunities : The clinical trials landscape of Asia-Pacific*. Novotech. 18 jan. 2023. URL : <https://www.clinicaltrialsarena.com/sponsored/growth-opportunities-the-clinical-trials-landscape-of-asia-pacific/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 69).

- [80] *Asia : Preferred Destination for Clinical Trials*. Novotech. 27 août 2019. URL : <https://novotech-cro.com/whitepapers/asia-preferred-destination-clinical-trials> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 69).
- [81] *APURANO PHARMACEUTICALS GMBH, WARNGAU, GERMANY*. North Data. URL : <https://www.northdata.com/Apurano+Pharmaceuticals+GmbH,+Warngau/Amtsgericht+M%C3%BCnchen+HRB+213986> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 72).
- [82] Sri Harsha BOPANA, Michael PETERSON, Austin DU et al. « Caffeine : What Is Its Role in Pain Medicine? » In : *Cureus* nil.nil (2022), nil. DOI : [10.7759/cureus.25603](https://doi.org/10.7759/cureus.25603). URL : <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.25603> (cf. p. 76).
- [83] Agence Nationale de Sécurité du Médicament ANSM. *NOLOTIL® : Résumé des caractéristiques du produit*. 14 nov. 2022. URL : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/14/20221114-aac-nolotil-rcp.pdf> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 77).
- [84] Mathias LUTZ. « Metamizole (Dipyrone) and the Liver : a Review of the Literature ». In : *The Journal of Clinical Pharmacology* 59.11 (2019), p. 1433-1442. DOI : [10.1002/jcph.1512](https://doi.org/10.1002/jcph.1512). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1512> (cf. p. 77).
- [85] Gerd GEISLINGER et Hans-Georg SCHAIBLE. « New Insights Into the Site and Mode of Antinociceptive Action of Flurbiprofen Enantiomers ». In : *The Journal of Clinical Pharmacology* 36.6 (1996), p. 513-520. DOI : [10.1002/j.1552-4604.1996.tb05041.x](https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1996.tb05041.x). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1996.tb05041.x> (cf. p. 78).
- [86] Chengcan YAO, Daiji SAKATA, Yoshiyasu ESAKI et al. « Prostaglandin E2-ep4 Signaling Promotes Immune Inflammation Through Th1 Cell Differentiation and Th17 Cell Expansion ». In : *Nature Medicine* 15.6 (2009), p. 633-640. DOI : [10.1038/nm.1968](https://doi.org/10.1038/nm.1968). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/nm.1968> (cf. p. 78).
- [87] Yunyun JIN, Qianqian LIU, Peng CHEN et al. « A Novel Prostaglandin E Receptor 4 (EP4) Small Molecule Antagonist Induces Articular Cartilage Regeneration ». In : *Cell Discovery* 8.1 (2022), p. 24. DOI : [10.1038/s41421-022-00382-6](https://doi.org/10.1038/s41421-022-00382-6). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-022-00382-6> (cf. p. 78).
- [88] Guillermo Antonio De Paz LINARES, Reid Morgan OPPERMAN, Mousumi MAJUMDER et al. « Prostaglandin E2 Receptor 4 (EP4) As a Therapeutic Target To Impede Breast Cancer-Associated Angiogenesis and Lymphangiogenesis ». In : *Cancers* 13.5 (2021), p. 942. DOI : [10.3390/cancers13050942](https://doi.org/10.3390/cancers13050942). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13050942> (cf. p. 78).
- [89] Alexei DEGTEREV, Dimitry OFENGEIM et Junying YUAN. « Targeting Ripk1 for the Treatment of Human Diseases ». In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116.20 (2019), p. 9714-9722. DOI : [10.1073/pnas.1901179116](https://doi.org/10.1073/pnas.1901179116). URL : <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1901179116> (cf. p. 78).

- [90] Lauren MIFFLIN, Dimitry OFENGEIM et Junying YUAN. « Receptor-Interacting Protein Kinase 1 (RIPK1) As a Therapeutic Target ». In : *Nature Reviews Drug Discovery* 19.8 (2020), p. 553-571. DOI : [10.1038/s41573-020-0071-y](https://doi.org/10.1038/s41573-020-0071-y). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-020-0071-y> (cf. p. 78).
- [91] Wayne CHADWICK, Tim MAGNUS, Bronwen MARTIN et al. « Targeting TNF- $\alpha$  Receptors for Neurotherapeutics ». In : *Trends in Neurosciences* 31.10 (2008), p. 504-511. DOI : [10.1016/j.tins.2008.07.005](https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.07.005). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2008.07.005> (cf. p. 78).
- [92] BIOSTOCKS. *10 advantages of Stayble's treatment*. 29 juin 2022. URL : <https://www.biostock.se/en/2022/06/10-advantages-of-staybles-treatment/> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 79).
- [93] Yvan JAMILLOUX et Thomas HENRY. « Les Inflammasomes ». In : *médecine/sciences* 29.11 (2013), p. 975-984. DOI : [10.1051/medsci/20132911013](https://doi.org/10.1051/medsci/20132911013). URL : <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/20132911013> (cf. p. 79).
- [94] Christoph STEIN. « Opioid Receptors ». In : *Annual Review of Medicine* 67.1 (2016), p. 433-451. DOI : [10.1146/annurev-med-062613-093100](https://doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093100). URL : <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-062613-093100> (cf. p. 79).
- [95] Christie B. PALMER, Max MEYRATH, Meritxell CANALS et al. « Atypical Opioid Receptors : Unconventional Biology and Therapeutic Opportunities ». In : *Pharmacology amp; Therapeutics* 233.nil (2022), p. 108014. DOI : [10.1016/j.pharmthera.2021.108014](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108014). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.108014> (cf. p. 79).
- [96] Rupeng SHI, Yi CHAI, Hao FENG et al. « Study of the Mass Balance, Biotransformation and Safety of [14c]shr8554, a Novel  $\mu$ -opioid Receptor Injection, in Healthy Chinese Subjects ». In : 14.nil (2023), nil. DOI : [10.3389/fphar.2023.1231102](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1231102). URL : <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1231102> (cf. p. 80).
- [97] Bradley T. ANDRESEN. « A Pharmacological Primer of Biased Agonism ». In : *Endocrine, Metabolic amp; Immune Disorders - Drug Targets* 11.2 (2011), p. 92-98. DOI : [10.2174/187153011795564179](https://doi.org/10.2174/187153011795564179). URL : <http://dx.doi.org/10.2174/187153011795564179> (cf. p. 80).
- [98] Ream AL-HASANI et Michael R. BRUCHAS. « Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior ». In : *Anesthesiology* 115.6 (2011), p. 1363-1381. DOI : [10.1097/aln.0b013e318238bba6](https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318238bba6). URL : <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6> (cf. p. 81).
- [99] Basavana GOUDRA. « Oliceridine- Opioid of the 21<sup>st</sup> Century ». In : *Saudi Journal of Anaesthesia* 16.1 (2022), p. 69. DOI : [10.4103/sja.sja\\_510\\_21](https://doi.org/10.4103/sja.sja_510_21). URL : [http://dx.doi.org/10.4103/sja.sja\\_510\\_21](http://dx.doi.org/10.4103/sja.sja_510_21) (cf. p. 81).



- [100] Hon Sen TAN et Ashraf S HABIB. « Oliceridine : a Novel Drug for the Management of Moderate To Severe Acute Pain - a Review of Current Evidence ». In : *Journal of Pain Research* Volume 14.nil (2021), p. 969-979. DOI : [10.2147/jpr.s278279](https://doi.org/10.2147/jpr.s278279). URL : <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S278279> (cf. p. 81).
- [101] Anthony MARKHAM. « Oliceridine : First Approval ». In : *Drugs* 80.16 (2020), p. 1739-1744. DOI : [10.1007/s40265-020-01414-9](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01414-9). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01414-9> (cf. p. 81).
- [102] Joaquim Azevedo NETO, Anna COSTANZINI, Roberto De GIORGIO et al. « Biased Versus Partial Agonism in the Search for Safer Opioid Analgesics ». In : *Molecules* 25.17 (2020), p. 3870. DOI : [10.3390/molecules25173870](https://doi.org/10.3390/molecules25173870). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25173870> (cf. p. 81).
- [103] *Pipeline*. Mebias Discovery. URL : <https://mebiasdiscovery.com/pipeline/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 81).
- [104] Emma D. DEEKS. « Difelikefalin : First Approval ». In : *Drugs* 81.16 (2021), p. 1937-1944. DOI : [10.1007/s40265-021-01619-6](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01619-6). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01619-6> (cf. p. 82).
- [105] Wojciech ZIEMICHOD, Jolanta KOTLINSKA, Ewa GIBULA-TARLOWSKA et al. « Cebranopadol As a Novel Promising Agent for the Treatment of Pain ». In : 27.13 (2022), p. 3987. DOI : [10.3390/molecules27133987](https://doi.org/10.3390/molecules27133987). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27133987> (cf. p. 82).
- [106] R. B. RAFFA, G. BURDGE, J. GAMBRAH et al. « Cebranopadol : Novel Dual Opioid/nop Receptor Agonist Analgesic ». In : *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 42.1 (2016), p. 8-17. DOI : [10.1111/jcpt.12461](https://doi.org/10.1111/jcpt.12461). URL : <http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12461> (cf. p. 82).
- [107] Kinga SAŁAT, Anna JAKUBOWSKA et Katarzyna KULIG. « Cebranopadol : a First-In-Class Potent Analgesic Agent With Agonistic Activity At Nociceptin/orphanin Fq and Opioid Receptors ». In : 24.6 (2015), p. 837-844. DOI : [10.1517/13543784.2015.1036985](https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1036985). URL : <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2015.1036985> (cf. p. 82).
- [108] Klaus LINZ, Thomas CHRISTOPH, Thomas M. TZSCHENTKE et al. « Cebranopadol : a Novel Potent Analgesic Nociceptin/orphanin Fq Peptide and Opioid Receptor Agonist ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 349.3 (2014), p. 535-548. DOI : [10.1124/jpet.114.213694](https://doi.org/10.1124/jpet.114.213694). URL : <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.114.213694> (cf. p. 82).
- [109] Stefan SCHUNK, Klaus LINZ, Claudia HINZE et al. « Discovery of a Potent Analgesic Nop and Opioid Receptor Agonist : Cebranopadol ». In : *ACS Medicinal Chemistry Letters* 5.8 (2014), p. 857-862. DOI : [10.1021/ml500117c](https://doi.org/10.1021/ml500117c). URL : <http://dx.doi.org/10.1021/ml500117c> (cf. p. 82).

- [110] D.G. LAMBERT, M.F. BIRD et D.J. ROWBOTHAM. « Cebranopadol : a First In-Class Example of a Nociceptin/orphanin Fq Receptor and Opioid Receptor Agonist ». In : *British Journal of Anaesthesia* 114.3 (2015), p. 364-366. DOI : [10.1093/bja/aeu332](https://doi.org/10.1093/bja/aeu332). URL : <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu332> (cf. p. 82).
- [111] *Tris Pharma® Announces Acquisition of Park Therapeutics – Pain Company with First-in-class, Phase III-Ready New Chemical Entity (NCE)*. Tris Pharma®. 29 avr. 2021. URL : <https://www.trispharma.com/who-we-are/news/tris-pharma-announces-acquisition-of-park-therapeutics-pain-company-with-first-in-class-phase-iii-ready-new-chemical-entity-nce/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 82).
- [112] Amber N. EDINOFF, Chelsi J. FLANAGAN, Logan T. ROBERTS et al. « Cebranopadol for the Treatment of Chronic Pain ». In : *Current Pain and Headache Reports* 27.10 (2023), p. 615-622. DOI : [10.1007/s11916-023-01148-9](https://doi.org/10.1007/s11916-023-01148-9). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-023-01148-9> (cf. p. 82).
- [113] Huiping DING, Norikazu KIGUCHI, MaryBeth DOBBINS et al. « Nociceptin Receptor-Related Agonists As Safe and Non-Addictive Analgesics ». In : *Drugs* 83.9 (2023), p. 771-793. DOI : [10.1007/s40265-023-01878-5](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01878-5). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-023-01878-5> (cf. p. 82).
- [114] Mellar P. DAVIS, Gavril PASTERNAK et Bertrand BEHM. « Treating Chronic Pain : an Overview of Clinical Studies Centered on the Buprenorphine Option ». In : *Drugs* 78.12 (2018), p. 1211-1228. DOI : [10.1007/s40265-018-0953-z](https://doi.org/10.1007/s40265-018-0953-z). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-018-0953-z> (cf. p. 82).
- [115] Kelly M. STANDIFER, Charles E. INTURRISI, Kathleen M. FOLEY et al. « Understanding Opioid Actions, Pain and Analgesia : a Tribute To Dr. Gavril Pasternak ». In : *Cellular and Molecular Neurobiology* 41.5 (2021), p. 827-834. DOI : [10.1007/s10571-021-01097-0](https://doi.org/10.1007/s10571-021-01097-0). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-021-01097-0> (cf. p. 82).
- [116] Vincenzo Di MARZO. « New Approaches and Challenges To Targeting the Endocannabinoid System ». In : *Nature Reviews Drug Discovery* 17.9 (2018), p. 623-639. DOI : [10.1038/nrd.2018.115](https://doi.org/10.1038/nrd.2018.115). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2018.115> (cf. p. 82).
- [117] Hui-Chen LU et Ken MACKIE. « Review of the Endocannabinoid System ». In : *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 6.6 (2021), p. 607-615. DOI : [10.1016/j.bpsc.2020.07.016](https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016> (cf. p. 82).
- [118] Tibor M. BRUNT et Matthijs G. BOSSONG. « The Neuropharmacology of Cannabinoid Receptor Ligands in Central Signaling Pathways ». In : *European Journal of Neuroscience* 55.4 (2020), p. 909-921. DOI : [10.1111/ejn.14982](https://doi.org/10.1111/ejn.14982). URL : <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.14982> (cf. p. 83).

- [119] David P. FINN, Simon HAROUTOUNIAN, Andrea G. HOHMANN et al. « Cannabinoids, the Endocannabinoid System, and Pain : a Review of Preclinical Studies ». In : *Pain* 162.1 (2021), S5-S25. DOI : [10.1097/j.pain.0000000000002268](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002268). URL : <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002268> (cf. p. 83).
- [120] Supriyo CHOUDHURY, Mark R. BAKER, Suparna CHATTERJEE et al. « Botulinum Toxin : an Update on Pharmacology and Newer Products in Development ». In : *Toxins* 13.1 (2021), p. 58. DOI : [10.3390/toxins13010058](https://doi.org/10.3390/toxins13010058). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/toxins13010058> (cf. p. 84).
- [121] JungHyun PARK et Hue PARK. « Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain ». In : *Toxins* 9.9 (2017), p. 260. DOI : [10.3390/toxins9090260](https://doi.org/10.3390/toxins9090260). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/toxins9090260> (cf. p. 84).
- [122] Giorgio SANDRINI, Roberto De ICCO, Cristina TASSORELLI et al. « Botulinum Neurotoxin Type a for the Treatment of Pain : Not Just in Migraine and Trigeminal Neuralgia ». In : *The Journal of Headache and Pain* 18.1 (2017), p. 38. DOI : [10.1186/s10194-017-0744-z](https://doi.org/10.1186/s10194-017-0744-z). URL : <http://dx.doi.org/10.1186/s10194-017-0744-z> (cf. p. 84).
- [123] Charlotte LEESE, Claire CHRISTMAS, Judit MÉSZÁROS et al. « New Botulinum Neurotoxin Constructs for Treatment of Chronic Pain ». In : *Life Science Alliance* 6.6 (2023), e202201631. DOI : [10.26508/lsa.202201631](https://doi.org/10.26508/lsa.202201631). URL : <http://dx.doi.org/10.26508/lsa.202201631> (cf. p. 84).
- [124] Winfried HÄUSER, Jacob ABLIN, Serge PERROT et al. « Management of Fibromyalgia : Practical Guides From Recent Evidence-Based Guidelines ». In : *Polish Archives of Internal Medicine* 127.1 (2017), p. 47-56. DOI : [10.20452/pamw.3877](https://doi.org/10.20452/pamw.3877). URL : <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.3877> (cf. p. 84).
- [125] Karolina PODKOWA, Kamil CZARNACKI, Agnieszka BOROŃCZYK et al. « The Nmda Receptor Antagonists Memantine and Ketamine As Anti-Migraine Agents ». In : *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 396.7 (2023), p. 1371-1398. DOI : [10.1007/s00210-023-02444-2](https://doi.org/10.1007/s00210-023-02444-2). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-023-02444-2> (cf. p. 84).
- [126] Kjell FUXE et Dasiel O BORROTO-ESCUOLA. « Basimglurant for Treatment of Major Depressive Disorder : a Novel Negative Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptor 5 ». In : *Expert Opinion on Investigational Drugs* 24.9 (2015), p. 1247-1260. DOI : [10.1517/13543784.2015.1074175](https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1074175). URL : <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2015.1074175> (cf. p. 84).
- [127] Eriene A YOUSSEF, FragXis Study GROUP, Elizabeth BERRY-KRAVIS et al. « Effect of the Mglur5-nam Basimglurant on Behavior in Adolescents and Adults With Fragile X Syndrome in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial : Fragxis Phase 2 Results ». In : *Neuropsychopharmacology* 43.3 (2017), p. 503-512. DOI : [10.1038/npp.2017.177](https://doi.org/10.1038/npp.2017.177). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2017.177> (cf. p. 84).

- [128] Jorge A. QUIROZ, Paul TAMBURRI, Dennis DEPTULA et al. « Efficacy and Safety of Basimglurant As Adjunctive Therapy for Major Depression ». In : *JAMA Psychiatry* 73.7 (2016), p. 675. DOI : [10.1001/jamapsychiatry.2016.0838](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0838). URL : <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0838> (cf. p. 84).
- [129] Lothar LINDEMANN, Richard H. PORTER, Sebastian H. SCHARF et al. « Pharmacology of Basimglurant (RO4917523, RG7090), a Unique Metabotropic Glutamate Receptor 5 Negative Allosteric Modulator in Clinical Development for Depression ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 353.1 (2015), p. 213-233. DOI : [10.1124/jpet.114.222463](https://doi.org/10.1124/jpet.114.222463). URL : <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.114.222463> (cf. p. 84).
- [130] *Algiax Pharmaceuticals Announces Positive Interim Analysis of Phase 2a Study with Lead Candidate AP-325 in Chronic Neuropathic Pain*. Algiax Pharmaceuticals. 30 mai 2023. URL : <http://www.algiax.com/news/algiax-pharmaceuticals-announces-positive-interim-analysis-of-phase-2a-study-with-lead-candidate-ap-325-in-chronic-neuropathic-pain/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 85).
- [131] Mircea IFTINCA, Manon DEFAYE et Christophe ALTIER. « Trpv1-targeted Drugs in Development for Human Pain Conditions ». In : *Drugs* 81.1 (2020), p. 7-27. DOI : [10.1007/s40265-020-01429-2](https://doi.org/10.1007/s40265-020-01429-2). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-020-01429-2> (cf. p. 87).
- [132] Lujain ALOUM, Eman ALEFISHAT, Janah SHAYA et al. « Remedia Sternutatoria Over the Centuries : Trp Mediation ». In : *Molecules* 26.6 (2021), p. 1627. DOI : [10.3390/molecules26061627](https://doi.org/10.3390/molecules26061627). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26061627> (cf. p. 87).
- [133] Pál KOCSIS, Sándor FARKAS, László FODOR et al. « Tolperisone-Type Drugs Inhibit Spinal Reflexes Via Blockade of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 315.3 (2005), p. 1237-1246. DOI : [10.1124/jpet.105.089805](https://doi.org/10.1124/jpet.105.089805). URL : <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.105.089805> (cf. p. 87).
- [134] Doris HOFER, Birgit LOHBERGER, Bibiane STEINECKER et al. « A Comparative Study of the Action of Tolperisone on Seven Different Voltage Dependent Sodium Channel Isoforms ». In : *European Journal of Pharmacology* 538.1-3 (2006), p. 5-14. DOI : [10.1016/j.ejphar.2006.03.034](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.034). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.034> (cf. p. 87).
- [135] Xiaoli GOU, Xiaojuan YU, Dongdong BAI et al. « Pharmacology and Mechanism of Action of Hsk16149, a Selective Ligand of  $\alpha_2\delta$  Subunit of Voltage-Gated Calcium Channel With Analgesic Activity in Animal Models of Chronic Pain ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 376.3 (2020), p. 330-337. DOI : [10.1124/jpet.120.000315](https://doi.org/10.1124/jpet.120.000315). URL : <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.120.000315> (cf. p. 87).

- [136] Qingqing WU, Huijuan ZHU, Rong SONG et al. « Effect of a High-fat and High-calorie Food on the Pharmacokinetics of a Novel, Potent <sc>gaba</sc> Analog <sc>hsk16149</sc> in Healthy Subjects ». In : *Pharmacology Research amp; Perspectives* 11.3 (2023), nil. DOI : [10.1002/prp2.1102](https://doi.org/10.1002/prp2.1102). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/prp2.1102> (cf. p. 87).
- [137] Tommaso CAPEZZUOLI, Margherita ROSSI, Francesco La TORRE et al. « Hormonal Drugs for the Treatment of Endometriosis ». In : *Current Opinion in Pharmacology* 67.nil (2022), p. 102311. DOI : [10.1016/j.coph.2022.102311](https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102311). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2022.102311> (cf. p. 87).
- [138] ORGANON. *Organon Completes Acquisition of Forendo Pharma*. 13 déc. 2021. URL : <https://www.organon.com/news/organon-completes-acquisition-of-forendo-pharma/> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 88).
- [139] European Pharmaceutical Review EPR. *FOR-6219 shows promise in Phase I endometriosis trial*. 3 mars 2021. URL : <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/144781/for-6219-shows-promise-in-phase-i-endometriosis-trial/> (visité le 04/12/2023) (cf. p. 88).
- [140] Fernand LABRIE. « Intracrinology ». In : *Molecular and Cellular Endocrinology* 78.3 (1991), p. C113-C118. DOI : [10.1016/0303-7207\(91\)90116-a](https://doi.org/10.1016/0303-7207(91)90116-a). URL : [http://dx.doi.org/10.1016/0303-7207\(91\)90116-a](http://dx.doi.org/10.1016/0303-7207(91)90116-a) (cf. p. 88).
- [141] Stevie C. BRITCH, Shanna BABALONIS et Sharon L. WALSH. « Cannabidiol : Pharmacology and Therapeutic Targets ». In : *Psychopharmacology* 238.1 (2020), p. 9-28. DOI : [10.1007/s00213-020-05712-8](https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8> (cf. p. 89).
- [142] Jorge CASTILLO-ARELLANO, Ana CANSECO-ALBA, Stephen J. CUTLER et al. « The Polypharmacological Effects of Cannabidiol ». In : *Molecules* 28.7 (2023), p. 3271. DOI : [10.3390/molecules28073271](https://doi.org/10.3390/molecules28073271). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28073271> (cf. p. 89, 90).
- [143] Christopher A. LEGARE, Wesley M. RAUP-KONSAVAGE et Kent E. VRANA. « Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals ». In : *Pharmacology* 107.3-4 (2022), p. 131-149. DOI : [10.1159/000521683](https://doi.org/10.1159/000521683). URL : <http://dx.doi.org/10.1159/000521683> (cf. p. 89).
- [144] *Drugs@FDA : FDA-Approved Drugs, Search Results for tramadol*. FDA, Food et Drugs Administration. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 90).
- [145] Patricia M. LAVAND'HOMME, Weiya MA, Marc De KOCK et al. « Perineural  $\alpha$ 2A-Adrenoceptor Activation Inhibits Spinal Cord Neuroplasticity and Tactile Allodynia After Nerve Injury ». In : *Anesthesiology* 97.4 (2002), p. 972-980. DOI : [10.1097/00000542-200210000-00033](https://doi.org/10.1097/00000542-200210000-00033). URL : <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200210000-00033> (cf. p. 90).

- [146] M P. LAVAND'HOMME et C J. EISENACH. « Perioperative Administration of the  $\alpha$ 2-adrenoceptor Agonist Clonidine At the Site of Nerve Injury Reduces the Development of Mechanical Hypersensitivity and Modulates Local Cytokine Expression ». In : *Pain* 105.1 (2003), p. 247-254. DOI : [10.1016/s0304-3959\(03\)00221-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(03)00221-5). URL : [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00221-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00221-5) (cf. p. 90).
- [147] E. Alfonso ROMERO-SANDOVAL, Charles MCCALL et James C. EISENACH. «  $\alpha$ 2-Adrenoceptor Stimulation Transforms Immune Responses in Neuritis and Blocks Neuritis-Induced Pain ». In : *The Journal of Neuroscience* 25.39 (2005), p. 8988-8994. DOI : [10.1523/jneurosci.2995-05.2005](https://doi.org/10.1523/jneurosci.2995-05.2005). URL : <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.2995-05.2005> (cf. p. 90).
- [148] *Phase 2 Trial for Sciatica*. Sollis Therapeutics. URL : <https://www.sollistx.com/clinical-trials/> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 90).
- [149] Mengqiu SONG, Luping PANG, Mengmeng ZHANG et al. « Cdc2-like Kinases : Structure, Biological Function, and Therapeutic Targets for Diseases ». In : *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8.1 (2023), p. 148. DOI : [10.1038/s41392-023-01409-4](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01409-4). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01409-4> (cf. p. 90).
- [150] Yusuf YAZICI, Timothy E. MCALINDON, Allan GIBOFSKY et al. « Lorecivivint, a Novel Intraarticular Cdc-like Kinase 2 and Dual-specificity Tyrosine Phosphorylation-regulated Kinase 1a Inhibitor and Wnt Pathway Modulator for the Treatment of Knee Osteoarthritis : a Phase Ii Randomized Trial ». In : *Arthritis amp; Rheumatology* 72.10 (2020), p. 1694-1706. DOI : [10.1002/art.41315](https://doi.org/10.1002/art.41315). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/art.41315> (cf. p. 91).
- [151] Hernan A. BAZAN, Surjyadipta BHATTACHARJEE, Carolina BURGOS et al. « A Novel Pipeline of 2-(benzenesulfonamide)-N-(4-hydroxyphenyl) Acetamide Analgesics That Lack Hepatotoxicity and Retain Antipyresis ». In : *European Journal of Medicinal Chemistry* 202.nil (2020), p. 112600. DOI : [10.1016/j.ejmech.2020.112600](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112600). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112600> (cf. p. 91).
- [152] Hernan BAZAN, Surjyadipta BHATTACHARJEE, Madigan REID et al. *Transcriptomic signature, bioactivity and safety of a non-hepatotoxic analgesic generating AM404 in the mid-brain PAG region*. 2023. DOI : [10.21203/rs.3.rs-2883310/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2883310/v1). URL : <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-2883310/v1> (cf. p. 91).
- [153] BRIAN J. ANDERSON. « Paracetamol (Acetaminophen) : Mechanisms of Action ». In : *Pediatric Anesthesia* 18.10 (2008), p. 915-921. DOI : [10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x). URL : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x> (cf. p. 91).

- [154] Neil M. MATSUI, Lubor BORSIG, Steven D. ROSEN et al. « P-Selectin Mediates the Adhesion of Sickle Erythrocytes To the Endothelium ». In : *Blood* 98.6 (2001), p. 1955-1962. DOI : [10.1182/blood.v98.6.1955](https://doi.org/10.1182/blood.v98.6.1955). URL : <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V98.6.1955> (cf. p. 92).
- [155] Hannah A. BLAIR. « Crizanlizumab : First Approval ». In : *Drugs* 80.1 (2020), p. 79-84. DOI : [10.1007/s40265-019-01254-2](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01254-2). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01254-2> (cf. p. 92).
- [156] Daniel RICKLIN et John D LAMBRIS. « Complement-Targeted Therapeutics ». In : *Nature Biotechnology* 25.11 (2007), p. 1265-1275. DOI : [10.1038/nbt1342](https://doi.org/10.1038/nbt1342). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1342> (cf. p. 92).
- [157] Alexander RÖTH, Jun-ichi NISHIMURA, Zsolt NAGY et al. « The Complement C5 Inhibitor Crovalimab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria ». In : *Blood* 135.12 (2020), p. 912-920. DOI : [10.1182/blood.2019003399](https://doi.org/10.1182/blood.2019003399). URL : <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019003399> (cf. p. 92).
- [158] *Substance active secukinumab*. Vidal. 4 août 2016. URL : [https://www.vidal.fr/medicaments/substances/secukinumab-24366.html#dci\\_specialties](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/secukinumab-24366.html#dci_specialties) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 93).
- [159] *COSENTYXTM™ (secukinumab) : U.S. Approval*. FDA, Food et Drugs Administration. 21 jan. 2015. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125504> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 93).
- [160] *SIMPONI (golimumab) : U.S. Approval*. FDA, Food et Drugs Administration. 24 avr. 2009. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125289> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 93).
- [161] *Substance active golimumab*. Vidal. 7 mars 2014. URL : [https://www.vidal.fr/medicaments/substances/golimumab-23227.html#dci\\_specialties](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/golimumab-23227.html#dci_specialties) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 93).
- [162] Tanya J LUPANCU, Mahtab EIVAZITORK, John A HAMILTON et al. «  $ccl17$ / $tarc$  in Autoimmunity and Inflammation-Not Just a T-cell Chemokine ». In : *Immunology amp; Cell Biology* 101.7 (2023), p. 600-609. DOI : [10.1111/imcb.12644](https://doi.org/10.1111/imcb.12644). URL : <http://dx.doi.org/10.1111/imcb.12644> (cf. p. 93).
- [163] Philip G. CONAGHAN, Andrew D. COOK, John A. HAMILTON et al. « Therapeutic Options for Targeting Inflammatory Osteoarthritis Pain ». In : *Nature Reviews Rheumatology* 15.6 (2019), p. 355-363. DOI : [10.1038/s41584-019-0221-y](https://doi.org/10.1038/s41584-019-0221-y). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0221-y> (cf. p. 93).

- [164] J. Singh NIJJAR, K. ABBOTT-BANNER, R. RAY et al. « OP0075 EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS AND IMMUNOGENICITY OF REPEATED DOSING OF GSK3858279 IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS : A PHASE I, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY ». In : *Scientific Abstracts*. Mai 2023, nil. DOI : [10.1136/annrheumdis-2023-eular.751](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.751). URL : <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.751> (cf. p. 93).
- [165] Joanne SLOAN-LANCASTER, Eyas RADDAD, Mark A. DEEG et al. « Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy After Single and Multiple Dosings of Ly3016859 in Healthy Subjects and Patients With Diabetic Nephropathy ». In : *Clinical Pharmacology in Drug Development* 7.7 (2018), p. 759-772. DOI : [10.1002/cpdd.436](https://doi.org/10.1002/cpdd.436). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/cpdd.436> (cf. p. 93).
- [166] Jeffrey S. BOYLES, Shane ATWELL, Zhanna DRUZINA et al. « <sc>structural Basis of Selectivity and Neutralizing Activity of a TGF $\alpha$ /epiregulin Specific Antibody ». In : *Protein Science* 25.11 (2016), p. 2028-2036. DOI : [10.1002/pro.3023](https://doi.org/10.1002/pro.3023). URL : <http://dx.doi.org/10.1002/pro.3023> (cf. p. 93).
- [167] Catherine B. BEIDLER, Ramona J. PETROVAN, Elaine M. CONNER et al. « Generation and Activity of a Humanized Monoclonal Antibody That Selectively Neutralizes the Epidermal Growth Factor Receptor Ligands Transforming Growth Factor- $\alpha$  and Epiregulin ». In : *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 349.2 (2014), p. 330-343. DOI : [10.1124/jpet.113.210765](https://doi.org/10.1124/jpet.113.210765). URL : <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.113.210765> (cf. p. 93).
- [168] Sandra RAYEGO-MATEOS, Raul RODRIGUES-DIEZ, Jose Luis MORGADO-PASCUAL et al. « Role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Its Ligands in Kidney Inflammation and Damage ». In : *Mediators of Inflammation* 2018.nil (2018), p. 1-22. DOI : [10.1155/2018/8739473](https://doi.org/10.1155/2018/8739473). URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2018/8739473> (cf. p. 93).
- [169] Stephen D. SKAPER. « Neurotrophic Factors : An Overview ». In : *Neurotrophic Factors*. Neurotrophic Factors. Springer New York, 2017, p. 1-17. DOI : [10.1007/978-1-4939-7571-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1). URL : [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6\\_1](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_1) (cf. p. 94).
- [170] Selin SOMERSAN-KARAKAYA, Kenneth C. TURNER, Luz CORTES-BURGOS et al. « Monoclonal Antibodies Against GFR $\alpha$ 3 Are Efficacious Against Evoked Hyperalgesic and Allodynic Responses in Mouse Joint Pain Models But, One of These, Regn5069, Was Not Effective Against Pain in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial in Patients With Osteoarthritis Pain ». In : *Neurobiology of Pain* 14.nil (2023), p. 100136. DOI : [10.1016/j.ynpai.2023.100136](https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2023.100136). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynpai.2023.100136> (cf. p. 94).
- [171] P. J. DYCK, S. PEROUTKA, C. RASK et al. « Intradermal Recombinant Human Nerve Growth Factor Induces Pressure Allodynia and Lowered Heat-Pain Threshold in Humans ». In : *Neurology* 48.2 (1997), p. 501-505. DOI : [10.1212/WNL.48.2.501](https://doi.org/10.1212/WNL.48.2.501). URL : <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.48.2.501> (cf. p. 94).



- [172] C.J. WOOLF, B. SAFIEH-GARABEDIAN, Q.-P. MA et al. « Nerve Growth Factor Contributes To the Generation of Inflammatory Sensory Hypersensitivity ». In : *Neuroscience* 62.2 (1994), p. 327-331. DOI : [10.1016/0306-4522\(94\)90366-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90366-2). URL : [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90366-2](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(94)90366-2) (cf. p. 94).
- [173] Weiguo ZHU et Gerry S. OXFORD. « Phosphoinositide-3-kinase and Mitogen Activated Protein Kinase Signaling Pathways Mediate Acute Ngf Sensitization of Trpv1 ». In : *Molecular and Cellular Neuroscience* 34.4 (2007), p. 689-700. DOI : [10.1016/j.mcn.2007.01.005](https://doi.org/10.1016/j.mcn.2007.01.005). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2007.01.005> (cf. p. 94).
- [174] Franziska DENK, David L. BENNETT et Stephen B. MCMAHON. « Nerve Growth Factor and Pain Mechanisms ». In : *Annual Review of Neuroscience* 40.1 (2017), p. 307-325. DOI : [10.1146/annurev-neuro-072116-031121](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031121). URL : <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031121> (cf. p. 94).
- [175] Masataka ENOMOTO, Patrick W MANTYH, Joanna MURRELL et al. « Anti-nerve Growth Factor Monoclonal Antibodies for the Control of Pain in Dogs and Cats ». In : *Veterinary Record* 184.1 (2019), p. 23-23. DOI : [10.1136/vr.104590](https://doi.org/10.1136/vr.104590). URL : <http://dx.doi.org/10.1136/vr.104590> (cf. p. 94).
- [176] Falin PATEL, Demere K. HESS et Dermot P. MAHER. « Anti-Nerve Growth Factor Antibodies for the Treatment of Low Back Pain ». In : *Expert Review of Clinical Pharmacology* 13.6 (2020), p. 631-639. DOI : [10.1080/17512433.2020.1772052](https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1772052). URL : <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2020.1772052> (cf. p. 94).
- [177] Brett W. DIETZ, Mary C. NAKAMURA, Matthew T. BELL et al. « Targeting Nerve Growth Factor for Pain Management in Osteoarthritis-Clinical Efficacy and Safety ». In : *Rheumatic Disease Clinics of North America* 47.2 (2021), p. 181-195. DOI : [10.1016/j.rdc.2020.12.003](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2020.12.003). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2020.12.003> (cf. p. 94).
- [178] Win Min OO et David J HUNTER. « Nerve Growth Factor (NGF) Inhibitors and Related Agents for Chronic Musculoskeletal Pain : a Comprehensive Review ». In : *BioDrugs* 35.6 (2021), p. 611-641. DOI : [10.1007/s40259-021-00504-8](https://doi.org/10.1007/s40259-021-00504-8). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-021-00504-8> (cf. p. 94).
- [179] Catarina REIS, Sílvia CHAMBEL, Ana FERREIRA et al. « Involvement of Nerve Growth Factor (NGF) in Chronic Neuropathic Pain - a Systematic Review ». In : *Reviews in the Neurosciences* 34.1 (2022), p. 75-84. DOI : [10.1515/revneuro-2022-0037](https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0037). URL : <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2022-0037> (cf. p. 94).
- [180] Sarah ONUORA. « Fasinumab Effective for Chronic Low Back Pain ». In : *Nature Reviews Rheumatology* 17.1 (2020), p. 2-2. DOI : [10.1038/s41584-020-00555-1](https://doi.org/10.1038/s41584-020-00555-1). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-00555-1> (cf. p. 94).

- [181] Paul J. TISEO, Alan J. KIVITZ, John E. ERVIN et al. « Fasinumab (REGN475), an Antibody Against Nerve Growth Factor for the Treatment of Pain : Results From a Double-Blind, Placebo-Controlled Exploratory Study in Osteoarthritis of the Knee ». In : *Pain* 155.7 (2014), p. 1245-1252. DOI : [10.1016/j.pain.2014.03.018](https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.018). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.018> (cf. p. 94).
- [182] Yasmina Noubia ABDICHE, Dan Stephen MALASHOCK et Jaume PONS. « Probing the Binding Mechanism and Affinity of Tanezumab, a Recombinant Humanized Anti-ngf Monoclonal Antibody, Using a Repertoire of Biosensors ». In : *Protein Science* 17.8 (2008), p. 1326-1335. DOI : [10.1110/ps.035402.108](https://doi.org/10.1110/ps.035402.108). URL : <http://dx.doi.org/10.1110/ps.035402.108> (cf. p. 94).
- [183] *ORPHA :589, Myasthénie auto-immune*. Orphanet. Nov. 2007. URL : [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=589](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=589) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 94).
- [184] *RYSTIGGO (rozanolixizumab-noli) : U.S. Approval*. FDA, Food et Drugs Administration. 26 juin 2009. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 94).
- [185] Sheridan M. HOY. « Rozanolixizumab : First Approval ». In : *Drugs* 83.14 (2023), p. 1341-1347. DOI : [10.1007/s40265-023-01933-1](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01933-1). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-023-01933-1> (cf. p. 94).
- [186] Karissa L. GABLE et Jeffrey T. GUPTILL. « Antagonism of the Neonatal Fc Receptor As an Emerging Treatment for Myasthenia Gravis ». In : *Frontiers in Immunology* 10.nil (2020), nil. DOI : [10.3389/fimmu.2019.03052](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03052). URL : <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.03052> (cf. p. 95).
- [187] *Pipeline*. UCB Biopharma. URL : <https://www.ucb.com/our-science/pipeline> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 95).
- [188] Rüdiger NAVE, Stefan JODL, Anja HOFFMANN et al. « Monoclonal Antibody Against Prolactin Receptor : a Randomized Placebo-Controlled Study Evaluating Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Repeated Subcutaneous Administrations in Postmenopausal Women ». In : *Reproductive Sciences* 26.4 (2019), p. 523-531. DOI : [10.1177/1933719118776806](https://doi.org/10.1177/1933719118776806). URL : <http://dx.doi.org/10.1177/1933719118776806> (cf. p. 95).
- [189] Grace J. LEE, Frank PORRECA et Edita NAVRATILOVA. « Prolactin and Pain of Endometriosis ». In : *Pharmacology amp; Therapeutics* 247.nil (2023), p. 108435. DOI : [10.1016/j.pharmthera.2023.108435](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108435). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108435> (cf. p. 95).
- [190] KK JAIN. « Cell Therapy for Pain ». In : *Expert Opinion on Biological Therapy* 8.12 (2008), p. 1847-1853. DOI : [10.1517/14712590802496951](https://doi.org/10.1517/14712590802496951). URL : <http://dx.doi.org/10.1517/14712590802496951> (cf. p. 95).

- [191] Hari Prasad JOSHI, Hyun Jung JO, Yong Ho KIM et al. « Stem Cell Therapy for Modulating Neuroinflammation in Neuropathic Pain ». In : *International Journal of Molecular Sciences* 22.9 (2021), p. 4853. DOI : [10.3390/ijms22094853](https://doi.org/10.3390/ijms22094853). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22094853> (cf. p. 95).
- [192] Madina SARSENOVA, Assel ISSABEKOVA, Saule ABISHEVA et al. « Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Rheumatoid Arthritis ». In : *International Journal of Molecular Sciences* 22.21 (2021), p. 11592. DOI : [10.3390/ijms222111592](https://doi.org/10.3390/ijms222111592). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/ijms222111592> (cf. p. 95).
- [193] Shyla GUPTA, Anna PALICZAK et Diego DELGADO. « Evidence-Based Indications of Platelet-Rich Plasma Therapy ». In : *Expert Review of Hematology* 14.1 (2020), p. 97-108. DOI : [10.1080/17474086.2021.1860002](https://doi.org/10.1080/17474086.2021.1860002). URL : <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2021.1860002> (cf. p. 95).
- [194] Peter EVERTS, Kentaro ONISHI, Prathap JAYARAM et al. « Platelet-Rich Plasma : New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020 ». In : *International Journal of Molecular Sciences* 21.20 (2020), p. 7794. DOI : [10.3390/ijms21207794](https://doi.org/10.3390/ijms21207794). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21207794> (cf. p. 95).
- [195] Audrey A. GROSSEN, Benjamin J. LEE, Helen H. SHI et al. « Platelet-Rich Plasma Injections : Pharmacological and Clinical Considerations in Pain Management ». In : *Current Pain and Headache Reports* 26.10 (2022), p. 741-749. DOI : [10.1007/s11916-022-01082-2](https://doi.org/10.1007/s11916-022-01082-2). URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s11916-022-01082-2> (cf. p. 95).
- [196] Thomas WIRTH, Nigel PARKER et Seppo YLÄ-HERTTUALA. « History of Gene Therapy ». In : *Gene* 525.2 (2013), p. 162-169. DOI : [10.1016/j.gene.2013.03.137](https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.03.137> (cf. p. 96).
- [197] Doris K. COPE et William R. LARIVIERE. « Gene Therapy and Chronic Pain ». In : *The Scientific World JOURNAL* 6.nil (2006), p. 1066-1074. DOI : [10.1100/tsw.2006.197](https://doi.org/10.1100/tsw.2006.197). URL : <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2006.197> (cf. p. 96).
- [198] Saak V. OVSEPIAN et Stephen G. WAXMAN. « Gene Therapy for Chronic Pain : Emerging Opportunities in Target-Rich Peripheral Nociceptors ». In : *Nature Reviews Neuroscience* 24.4 (2023), p. 252-265. DOI : [10.1038/s41583-022-00673-7](https://doi.org/10.1038/s41583-022-00673-7). URL : <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-022-00673-7> (cf. p. 96).
- [199] KK JAIN. « Gene Therapy for Pain ». In : *Expert Opinion on Biological Therapy* 8.12 (2008), p. 1855-1866. DOI : [10.1517/14712590802496977](https://doi.org/10.1517/14712590802496977). URL : <http://dx.doi.org/10.1517/14712590802496977> (cf. p. 96).
- [200] Emerson PERIN, Lacey LOVELAND, Joseph CAPORUSSO et al. « Gene Therapy for Diabetic Foot Ulcers : Interim Analysis of a Randomised, Placebo-controlled Phase 3 Study of <sc>vm202</sc> (<sc>ENGENSIS</sc>), a Plasmid <sc>dna</sc> Expressing Two Isoforms of Human Hepatocyte Growth Fac-

- tor». In : *International Wound Journal* 20.9 (2023), p. 3531-3539. DOI : [10.1111/iwj.14226](https://doi.org/10.1111/iwj.14226). URL : <http://dx.doi.org/10.1111/iwj.14226> (cf. p. 96).
- [201] Daewook KIM, Kyung-Ran KIM, Yejin KWON et al. « Aav-Mediated Combination Gene Therapy for Neuropathic Pain : Gad65, Gdnf, and Il-10 ». In : *Molecular Therapy - Methods amp; Clinical Development* 18.nil (2020), p. 473-483. DOI : [10.1016/j.omtm.2020.06.018](https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.06.018). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2020.06.018> (cf. p. 96).
- [202] Hyelin Ji, Kyung-Ran KIM, Jang-Joon PARK et al. « Combination Gene Delivery Reduces Spinal Cord Pathology in Rats With Peripheral Neuropathic Pain ». In : *The Journal of Pain* 24.12 (2023), p. 2211-2227. DOI : [10.1016/j.jpain.2023.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.07.007). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2023.07.007> (cf. p. 96).
- [203] Melinda M. MULVIHILL et Daniel K. NOMURA. « Therapeutic Potential of Monoacylglycerol Lipase Inhibitors ». In : *Life Sciences* 92.8-9 (2013), p. 492-497. DOI : [10.1016/j.lfs.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.025). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.025> (cf. p. 97).
- [204] Adriana Della PIETRA, Juha SAVINAINEN et Rashid GINIATULLIN. « Inhibiting Endocannabinoid Hydrolysis As Emerging Analgesic Strategy Targeting a Spectrum of Ion Channels Implicated in Migraine Pain ». In : *International Journal of Molecular Sciences* 23.8 (2022), p. 4407. DOI : [10.3390/ijms23084407](https://doi.org/10.3390/ijms23084407). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23084407> (cf. p. 97).
- [205] Yanju BAO, Wei HOU et Baojin HUA. « Protease-Activated Receptor 2 Signalling Pathways : a Role in Pain Processing ». In : *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 18.1 (2013), p. 15-27. DOI : [10.1517/14728222.2014.844792](https://doi.org/10.1517/14728222.2014.844792). URL : <http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2014.844792> (cf. p. 97).
- [206] Moeno KUME, Ayesha AHMAD, Stephanie SHIERS et al. « C781, a  $\beta$ -Arrestin Biased Antagonist At Protease-Activated Receptor-2 (PAR2), Displays in Vivo Efficacy Against Protease-Induced Pain in Mice ». In : *The Journal of Pain* 24.4 (2023), p. 605-616. DOI : [10.1016/j.jpain.2022.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.11.006). URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2022.11.006> (cf. p. 97).
- [207] Ahmed F. ABDEL-MAGID. « Treating Pain With Somatostatin Receptor Subtype 4 Agonists ». In : *ACS Medicinal Chemistry Letters* 6.2 (2015), p. 110-111. DOI : [10.1021/ml500538a](https://doi.org/10.1021/ml500538a). URL : <http://dx.doi.org/10.1021/ml500538a> (cf. p. 97).
- [208] Angéla KECSKÉS, Krisztina POHÓCZKY, Miklós KECSKÉS et al. « Characterization of Neurons Expressing the Novel Analgesic Drug Target Somatostatin Receptor 4 in Mouse and Human Brains ». In : *International Journal of Molecular Sciences* 21.20 (2020), p. 7788. DOI : [10.3390/ijms21207788](https://doi.org/10.3390/ijms21207788). URL : <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21207788> (cf. p. 97).

- [209] Boris A. CHIZH et Peter ILLES. « P2X Receptors and Nociception ». In : 54.4 (2001). URL : <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/53/4/553.abstract> (cf. p. 98).
- [210] James B WALDRON et Jana SAWYNOK. « Peripheral P2x Receptors and Nociception : Interactions With Biogenic Amine Systems ». In : *Pain* 110.1 (2004), p. 79-89. DOI : 10.1016/j.pain.2004.03.012. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.03.012> (cf. p. 98).
- [211] Yung-Hui KUAN et Bai-Chuang SHYU. « Nociceptive Transmission and Modulation Via P2x Receptors in Central Pain Syndrome ». In : *Molecular Brain* 9.1 (2016), p. 58. DOI : 10.1186/s13041-016-0240-4. URL : <http://dx.doi.org/10.1186/s13041-016-0240-4> (cf. p. 98).
- [212] Kazuhide INOUE. « Nociceptive Signaling of P2x Receptors in Chronic Pain States ». In : *Purinergic Signalling* 17.1 (2020), p. 41-47. DOI : 10.1007/s11302-020-09743-w. URL : <http://dx.doi.org/10.1007/s11302-020-09743-w> (cf. p. 98).
- [213] Elias RAWISH et Harald F. LANGER. « Platelets and the Role of P2x Receptors in Nociception, Pain, Neuronal Toxicity and Thromboinflammation ». In : *International Journal of Molecular Sciences* 23.12 (2022), p. 6585. DOI : 10.3390/ijms23126585. URL : <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23126585> (cf. p. 98).
- [214] H.M. Suranji WIJEKOON, Sangho KIM, Eugene C. BWALYA et al. « Anti-Arthritic Effect of Pentosan Polysulfate in Rats With Collagen-Induced Arthritis ». In : *Research in Veterinary Science* 122.nil (2019), p. 179-185. DOI : 10.1016/j.rvsc.2018.11.028. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.11.028> (cf. p. 98).
- [215] Nicole GERWIN, Celeste SCOTTI, Christine HALLEUX et al. « Angiopoietin-Like 3-derivative Lna043 for Cartilage Regeneration in Osteoarthritis : a Randomized Phase 1 Trial ». In : *Nature Medicine* 28.12 (2022), p. 2633-2645. DOI : 10.1038/s41591-022-02059-9. URL : <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-02059-9> (cf. p. 98).
- [216] *HSP90 Modulators : Cemdomespib*. Reata Pharmaceuticals. URL : <https://www.reatapharma.com/our-science/our-technologies/hsp90-modulators/default.aspx> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 98).
- [217] *Biogen to Acquire Reata Pharmaceuticals*. Biogen. 28 juill. 2023. URL : <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-acquire-reata-pharmaceuticals> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 98).
- [218] Sukhmanjit KAUR, Xinyue ZHANG, Sugandha PATEL et al. « Pharmacologic Targeting of the C-Terminus of Heat Shock Protein 90 Improves Neuromuscular Function in Animal Models of Charcot Marie Tooth X1 Disease ». In : *ACS Pharmacology amp; Translational Science* 6.2 (2023), p. 306-319. DOI : 10.

- 1021/acspts.2c00223. URL : <http://dx.doi.org/10.1021/acspts.2c00223> (cf. p. 98).
- [219] *Drugs@FDA : FDA-Approved Drugs, ZAVZPRET*. FDA, Food et Drugs Administration. 9 mars 2023. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 98).
- [220] *Pfizer's ZAVZPRET™ (zavegepant) Migraine Nasal Spray Receives FDA Approval*. Pfizer. 10 mars 2023. URL : <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-zavzprettm-zavegepant-migraine-nasal-spray> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 98).
- [221] *Déficit en Pyruvate kinase (PK)*. Hôpitaux Universitaires de Marseille. URL : <http://fr.ap-hm.fr/centre-referance-maladies-rares/syndromes-drepanocytaires-majeurs-thalasseemies-et-autres-pathologies/deficit-en-pyruvate-kinase-pk> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 99).
- [222] *ORPHA :37202, Interstitial cystitis*. Orphanet. URL : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=37202](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=37202) (visité le 03/12/2023) (cf. p. 99).
- [223] *Alenura™, How it works*. Valnetix Pharma. URL : <https://vanelix.com/therapies/alenura/#> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 100).
- [224] *Ironwood Presents New Data Demonstrating Potential of IW-3300 for Visceral Pain at Digestive Disease Week® (DDW) 2022*. Ironwood Pharmaceuticals. 25 mai 2022. URL : <https://investor.ironwoodpharma.com/press-releases/press-release-details/2022/Ironwood-Presents-New-Data-Demonstrating-Potential-of-IW-3300-for-Visceral-Pain-at-Digestive-Disease-Week-DDW-2022/default.aspx> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 100).
- [225] Patrick B. DEEGAN, Ozlem GOKER-ALPAN, Tarekegn GEBERHIWOT et al. « Venglustat, an Orally Administered Glucosylceramide Synthase Inhibitor : Assessment Over 3 Years in Adult Males With Classic Fabry Disease in an Open-Label Phase 2 Study and Its Extension Study ». In : *Molecular Genetics and Metabolism* 138.2 (2023), p. 106963. DOI : 10.1016/j.ymgme.2022.11.002. URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.11.002> (cf. p. 100).
- [226] *Sanofi fait le point sur le programme clinique consacré au venglustat*. Sanofi. 1<sup>er</sup> juin 2021. URL : <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2021/2021-06-01-05-00-00-2239122> (visité le 03/12/2023) (cf. p. 100).

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*