IMI-PAINCARE, BIOPAIN: validation chez l'homme de nouveaux biomarqueurs fonctionnels pour le développement pharmacologique de traitements de la douleur

Alexandre Stouffs*[1], Louisien Lebrun*[1], André Mouraux[1]

*AS et LL ont contribué paritairement à la rédaction de cet article

[1]Institute of Neuroscience, UCLouvain, B1200 Bruxelles, Belgique

Alexandre Stouffs (alexandre.stouffs@uclouvain.be)
Louisien Lebrun (louisien.lebrun@uclouvain.be)
Avenue Mounier 53
B1200 Bruxelles, Belgique
Tel: +32 2 764 54 47

Alexandre Stouffs est interne en Anesthésie-Réanimation et Louisien Lebrun est interne en Neurologie, aux Cliniques universitaires Saint-Luc (Bruxelles – Belgique). Ils sont tous deux doctorants dans le laboratoire du Prof. André Mouraux, à l'Institut de Neurosciences (IoNS) de l'UCLouvain (Bruxelles – Belgique). Le projet qu'ils réalisent est soutenu par le EU/EFPIA/Innovative Medicines Innitiative 2 (IMI-PAIN-CARE, convention 777500).

Aucun conflit d'intérêt à déclarer. Cet article reflète le point de vue des auteurs. Ni l'IMI, ni l'Union Européenne, la EFPIA ou aucun des partenaires associés n'est responsable de l'usage qui pourrait être fait de son contenu.

1

Dans le cadre du partenariat public-privé Innovative Medicine Initiative (IMI ; http://imi.europa.eu) entre les industries pharmaceutiques de la *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA) et la Communauté Européenne (H2020), un ambitieux projet de recherche visant à améliorer la prise en charge de la douleur, intitulé « IMI-PainCare », a débuté en avril 2018. Ce projet (http://imi-paincare.eu) est mené par un consortium de plus de 40 partenaires issus du monde académique, de l'industrie pharmaceutique, mais aussi plusieurs PMEs, sociétés scientifiques, organisations de professionnels de la santé et associations de patients.

Le projet s'articule autour de trois axes de recherche : PROMPT qui développera de nouvelles « mesures déclarées par le patient » (« *patient-reported outcome measures* », PROMs) pour la prise en charge de la douleur aigüe et chronique, TRIPP qui se focalisera sur la douleur pelvienne, et BIOPAIN qui développera des biomarqueurs pour accélérer le développement pharmacologique de nouveaux analgésiques. C'est dans le cadre de ce troisième axe que nous réalisons une thèse de doctorat à l'UCLouvain (Belgique).

Ces dernières années, de nombreuses équipes de recherche ont développé des techniques permettant d'enregistrer et caractériser, chez l'homme, l'activité nerveuse évoquée par une stimulation nociceptive, tant au niveau du système nerveux périphérique qu'au niveau du système nerveux central [1, 2]. D'autre part, des modèles expérimentaux permettent d'étudier, chez des volontaires sains, les modifications liées à la sensibilisation périphérique et centrale du système nociceptif [3-5]. Dans BIOPAIN, notre objectif est de valider une série de biomarqueurs fonctionnels dérivés de ces techniques expérimentales, en utilisant une approche

pharmacocinétique-pharmacodynamique pour caractériser, chez des sujets sains, les effets de trois analgésiques vs. placebo agissant préférentiellement sur la nociception à un niveau périphérique, spinal et cérébral. L'utilisation d'un modèle expérimental de sensibilisation du système nociceptif, la stimulation électrique à haute fréquence [6, 7], permettra de s'approcher d'avantage des conditions cliniques. En fournissant des outils capables de démontrer rapidement un effet sur le système nociceptif, BIOPAIN vise à améliorer le développement futur de nouveaux traitements de la douleur.

Pratiquement, le projet se divise en quatre études multicentriques randomisées et contrôlées par placebo (RCT1-4), réalisées sur des volontaires sains. Chaque étude se focalisera sur des biomarqueurs différents : (i) des biomarqueurs psychophysiques/électrophysiologiques de l'excitabilité des nocicepteurs périphériques [8], (ii) des biomarqueurs basés sur l'enregistrement de réflexes mesurant la nociception au niveau spinal et au niveau du tronc cérébral [9, 10], (iii-iv) des biomarqueurs basés sur l'enregistrement des réponses cérébrales à un stimulus nociceptif (électroencéphalographie et imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) [11-14].

1. Truini, A., Panuccio, G., Galeotti, F., Maluccio, M.R., Sartucci, F., Avoli, M., and Cruccu, G. (2010). Laser-evoked potentials as a tool for assessing the efficacy of antinociceptive drugs. Eur J Pain *14*, 222-225.
2. van den Broeke, E.N., Mouraux, A., Groneberg, A.H., Pfau, D.B., Treede, R.D., and Klein, T. (2015). Characterizing pinprick-evoked brain potentials before and after experimentally induced secondary hyperalgesia. J Neurophysiol *114*, 2672-2681.
3. Latremoliere, A., and Woolf, C.J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain *10*, 895-926.
4. Woolf, C.J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain *152*, S2-15.
5. Klein, T., Magerl, W., Hopf, H.C., Sandkuhler, J., and Treede, R.D. (2004). Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. J Neurosci *24*, 964-971.
6. Klein, T., Stahn, S., Magerl, W., and Treede, R.D. (2008). The role of heterosynaptic facilitation in long-term potentiation (LTP) of human pain sensation. Pain *139*, 507-519.
7. van den Broeke, E.N., and Mouraux, A. (2014). High-frequency electrical stimulation of the human skin induces heterotopical mechanical hyperalgesia, heat hyperalgesia, and enhanced responses to nonnociceptive vibrotactile input. J Neurophysiol *111*, 1564-1573.
8. Hennings, K., Frahm, K.S., Petrini, L., Andersen, O.K., Arendt-Nielsen, L., and Morch, C.D. (2017). Membrane properties in small cutaneous nerve fibers in humans. Muscle Nerve *55*, 195-201.
9. Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., and Willer, J.C. (2005). The lower limb flexion reflex in humans. Prog Neurobiol *77*, 353-395.
10. Skljarevski, V., and Ramadan, N.M. (2002). The nociceptive flexion reflex in humans – review article. Pain *96*, 3-8.
11. Truini, A., Panuccio, G., Galeotti, F., Maluccio, M.R., Sartucci, F., Avoli, M., and Cruccu, G. (2010). Laser-evoked potentials as a tool for assessing the efficacy of antinociceptive drugs. European Journal of Pain *14*, 222-225.
12. Ploner, M., Sorg, C., and Gross, J. (2017). Brain Rhythms of Pain. Trends Cogn Sci *21*, 100-110.
13. Lee, M.C., Zambreanu, L., Menon, D.K., and Tracey, I. (2008). Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans. J Neurosci *28*, 11642-11649.
14. Wanigasekera, V., Mezue, M., Andersson, J., Kong, Y., and Tracey, I. (2016). Disambiguating Pharmacodynamic Efficacy from Behavior with Neuroimaging: Implications for Analgesic Drug Development. Anesthesiology *124*, 159-168.