

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (ici à l'hôpital Ambroise-Paré) permettrait de soulager les patients souffrant de douleurs chroniques sur le long terme.



DOULEUR

Bientôt sous contrôle ?



Elle touche 30 % des Français de façon chronique. Elle peut être légère ou intolérable, persistante ou passagère, localisée ou étendue. Dans tous les cas, elle empoisonne la vie quotidienne. Alors que le 15^e congrès mondial la concernant s'est tenu du 6 au 11 octobre à Buenos

Aires et que la Société française d'étude et de traitement de la douleur organise le sien du 20 au 22 novembre à Toulouse, *Science&Santé* est parti à la rencontre de ceux qui luttent contre ce fléau et recherchent les traitements de demain. Des voies prometteuses qui sont autant d'espoirs pour ceux qui souffrent jour après jour.

Au 5^e étage de l'immeuble, l'alarme retentit : un incendie est repéré. Aussitôt, c'est le branle-bas de combat : pompiers, ambulanciers et autres urgentistes arrivent, toutes sirènes hurlantes, pour combattre le feu et sécuriser la zone. Dans notre corps, c'est la douleur qui joue ce rôle de signal d'alarme. La main posée par inadvertance sur une plaque chaude, une blessure suite à une chute ? Des messages sont immédiatement transmis au cerveau, via les nerfs et la moelle épinière, entre autres, pour l'avertir : brûlure au niveau de la main, fracture du tibia... Et comme les secours d'urgence, notre corps se mobilise et nous réagissons en conséquence de façon appropriée : retirer la main de la plaque, soigner la blessure. Dans ces situations, la douleur est un phénomène normal. « *Bien sûr, on la traite aussi dans ce cas*, assure Didier Bouhassira (☛), médecin et directeur de l'unité Inserm Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur, à Boulogne-Billancourt. *Et, en général, les traitements analgésiques classiques fonctionnent.* » Paracétamol, anti-inflammatoires, molécules opiacées telles que la morphine... Et lorsque la cause disparaît, il en est de même pour la douleur.

Le problème, c'est lorsque l'alarme se dérègle, et sonne à tout-va, sans rapport direct avec une source de danger. Imaginez la caserne de pompiers recevant ces multiples signaux, alors qu'il n'y a pas d'incendie ? Pour la douleur, c'est la même chose ! Lorsqu'elle perd son « utilité » et évolue pour son propre compte, elle devient alors une maladie à part entière. D'ailleurs, pour Alain Eschalié (☛), directeur de l'unité Inserm Neuro-Dol de Clermont-Ferrand, quand il s'agit d'une douleur « normale » qui nous aide à percevoir le caractère agressif d'un stimulus, on devrait plutôt parler de « nociception » (de *nocere*, « nuire », en latin), pour la distinguer des autres types qui induisent une réelle souffrance et justifient qu'un traitement antalgique soit instauré.

Selon son origine, son intensité et sa durée, les cliniciens définissent ainsi plusieurs types de douleur. Lorsqu'elle existe depuis plus de trois mois, on la dit « chronique » : 30 % des Français en souffriraient ! Dont beaucoup de lombalgies, qui affectent le bas du dos. Lorsque ces maux sont liés à des lésions du système nerveux lui-même, on parle de douleurs neuropathiques. L'exemple le plus connu étant celui de la sciatique, liée à une compression de la racine nerveuse au niveau de la sortie des vertèbres. L'atteinte peut être aussi provoquée par un virus, comme dans le cas du zona, ou être d'origine inflammatoire comme dans celui de la sclérose en plaques.

Lorsqu'aucune lésion organique n'est visible, les souffrances sont qualifiées de dysfonctionnelles. C'est le cas des migraines, de la fibromyalgie, caractérisée par une douleur chronique diffuse, ou encore de la stomatodynie, associée à une sensation de brûlure dans la bouche...

« Depuis 20 ans, aucune nouvelle molécule antalgique n'a vu le jour »



« Seuls 50 % des patients souffrant de douleurs neuropathiques sont soulagés. Et en partie seulement, déclare Radhouane Dallel (☛). Depuis au moins 20 ans, malgré les nombreux espoirs suscités par des résultats prometteurs sur l'animal, aucune nouvelle molécule antalgique n'a vu le jour ! », insiste Alain Eschalié. Plus que jamais donc, les recherches doivent continuer. Mais quelles voies suivent-elles ?

Optimiser les molécules déjà connues

« À Neuro-Dol, nous avons une stratégie globale, souligne Alain Eschalié. Celle de faire progresser l'innovation pharmacologique. » En effet, la pharmacopée millénaire, comme la morphine, ou du XIX^e siècle, comme l'aspirine, peine à soulager certains syndromes, tels que la fibromyalgie, les neuropathies. Le directeur de l'unité prône ainsi la recherche translationnelle inverse : c'est auprès du patient que les chercheurs doivent trouver leur inspiration, afin d'alimenter la recherche fondamentale pour essayer de découvrir de nouvelles molécules. Qui pourront ensuite retourner au lit du malade pour le soulager. « Surtout, précise-t-il, si on veut créer un nouvel antalgique, il est nécessaire de comprendre comment fonctionnent ceux qui existent déjà, afin d'en limiter les effets secondaires par exemple. »

À la tête de son équipe, dans le laboratoire qu'il dirige à Clermont-Ferrand, Alain Eschalié s'attache à mieux comprendre le mécanisme d'action du paracétamol, molécule antalgique la plus vendue au monde, dont on a longtemps considéré qu'elle agissait comme l'aspirine. « Nous avons montré que le paracétamol a une action

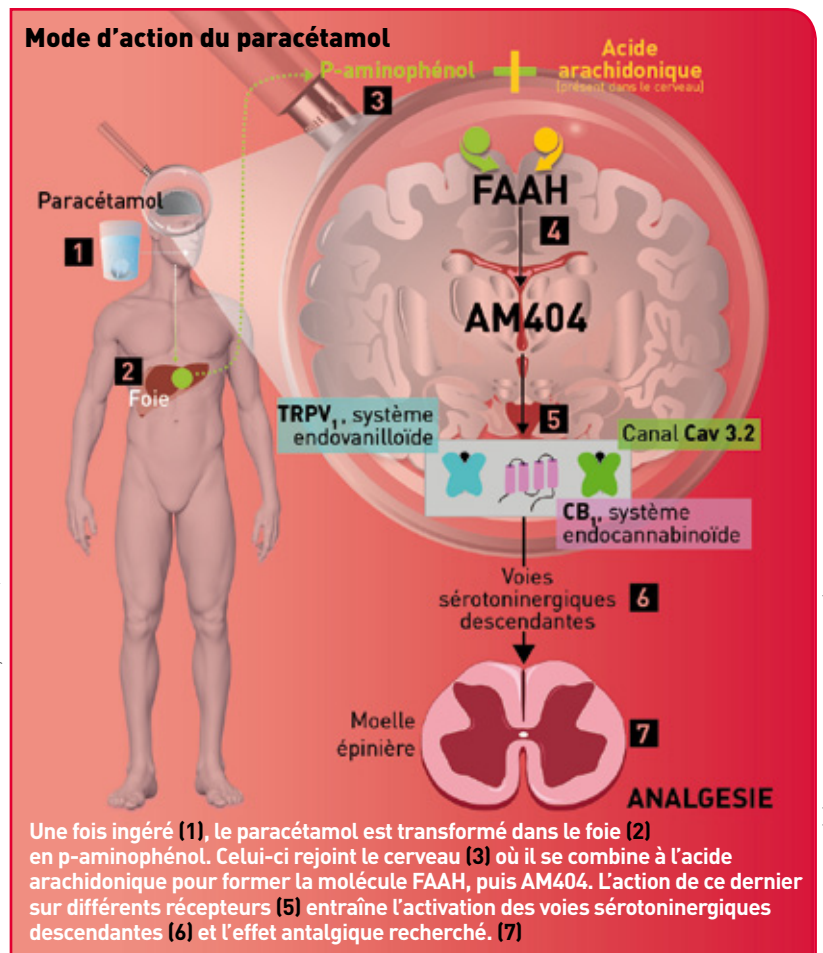
☛ **Didier Bouhassira** : unité 987 Inserm – Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur

☛ **Alain Eschalié, Radhouane Dallel** : unité 1107 Inserm – Université d'Auvergne, Neuro-Dol



L'unité Urgences céphalées de l'hôpital Lariboisière à Paris prend en charge les patients souffrant de maux de tête aigus.

© FRANÇOIS GUÉNIN/INSERM



© INFOGRAPHIE : FRÉDÉRIQUE KOULIKOFF/INSERM D'APRÈS C. MALLEJOURN 1107 NEURO-DOL INSERM

centrale, qu'il s'agit d'un pro-médicament : il doit d'abord être métabolisé par l'organisme pour avoir un effet antalgique. » Ainsi, les recherches ont prouvé que le paracétamol est transformé dans le foie en p-aminophénol. Cette molécule, qui peut passer la barrière hémato-encéphalique - contrairement au paracétamol - rejoint ensuite le cerveau où elle se combine avec une autre pour former un acide gras appelé AM404. Ce dernier agit alors sur des récepteurs TRPV1 situés à la surface des neurones et impliqués dans la modulation de la douleur. Par ailleurs, le composé AM404 appartient à une famille de molécules (les

Administration de paracétamol à un rat monoarthritique - modèle de la douleur inflammatoire - afin d'en étudier l'effet sur les variations de sérotonine dans la moelle épinière

lipoaminoacides) connus pour exercer une activité antalgique en inhibant les canaux calciques Cav3.2, ce qui a été confirmé, au sein de Neuro-Dol, par une série d'expériences réalisées sur des souris déficientes pour ces canaux. Les scientifiques ont également mis en évidence que ces derniers intervenaient en aval des récepteurs TRPV1. Il reste encore des points à éclaircir, mais « nos résultats confirment l'intérêt de bloquer ces récepteurs centraux pour renforcer l'effet antalgique », déclare Alain Eschalié. Une nouvelle cible thérapeutique qui l'occupe activement... La morphine est aussi dans le collimateur de l'équipe. En effet, malgré son efficacité, elle s'accompagne d'effets indésirables (constipation, nausée, vomissements, risque de dépendance...). Alors que ces deux types d'effets dépendent du même récepteur μ , les chercheurs se sont intéressés à la protéine TREK-1. Situé en aval du récepteur, ce canal inhibiteur de l'activité neuronale est connu pour être impliqué dans la douleur. En supprimant l'expression de son gène chez des souris, les chercheurs ont montré la réduction de l'effet antalgique. Cependant, les effets indésirables ►►

“ Pour créer un nouvel antalgique, il faut comprendre comment fonctionnent ceux qui existent ,”

Alors que ces deux types d'effets dépendent du même récepteur μ , les chercheurs se sont intéressés à la protéine TREK-1. Situé en aval du récepteur, ce canal inhibiteur de l'activité neuronale est connu pour être impliqué dans la douleur. En supprimant l'expression de son gène chez des souris, les chercheurs ont montré la réduction de l'effet antalgique. Cependant, les effets indésirables ►►



© INSERM/PATRICK DELA PIERRE

M. Devilliers et al. *Nature communication*, 2013 ; 4 : 2941
N. Kerckhove et al. *Pain*, avril 2014 ; 155 (4) : 764-72

Prévalence

Nombre de cas enregistrés à un temps T

Lombosciatique

Association de douleurs lombaires et le long du nerf sciatique

• **Christian Dualé** : CIC 1406 Clermont-Ferrand - Université d'Auvergne et unité 1107 Inserm - Université d'Auvergne, Neuro-Dol

• **Régis Logier** : CIC 1403 Lille - Université Lille 2-Droit et santé

■ C. Dualé et al. *Journal of Pain* ; 15 (1) : 24.e1-24.e20

►► étaient toujours présents. « L'activation directe de ces canaux pourrait donc conduire à une analgésie de type morphine sans induire les effets indésirables liés à cette sorte de médicament », conclut Alain Eschalier.

Identifier les facteurs de risque

Une toute autre piste de recherche est également choisie par certains. « Actuellement, pour soulager les patients, le système se fonde plutôt sur la stratégie de l'échec, reconnaît Radhouane Dallel, responsable de l'équipe Douleur trigéminal et migraine, au sein de Neuro-Dol. « On tente une thérapeutique, si ça ne marche pas, on passe à une autre, et ainsi de suite... La médecine personnalisée n'a pas encore trouvé sa place dans le traitement de la douleur. » Pour qu'elle le fasse, il faudrait identifier des marqueurs capables de prédire une réponse à un médicament ou



© INSERM/PATRICE LATRON

Des outils pour l'évaluation de la douleur



© AMÉLIE BENDIST/BSIP



© VOISIN/PHANIE

Depuis plus de 10 ans, la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002

reconnait le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne. Première étape : l'évaluer. Pour les nourrissons, les professionnels de santé peuvent s'appuyer sur des grilles d'observation du comportement (gémissement, immobilité, crispation)... À partir de 3-4 ans, les enfants peuvent indiquer leur niveau de douleur grâce à une échelle des visages. Pour les adultes, l'échelle visuelle analogique est le plus souvent utilisée. Surtout, avant d'envisager de soulager un patient de sa souffrance, encore faut-il diagnostiquer correctement ce dont il pâtit. C'est ainsi qu'en 2005, Didier Bouhassira publie dans la revue *Pain* un questionnaire qui va rapidement connaître le succès. Son originalité ? Permettre, à l'aide de 10 items répartis en 4 questions simples, de définir si le patient est victime de douleurs neuropathiques. Les interrogations portent sur la description de la sensation : fourmillements, picotements, engourdissements, démangeaisons... Le score final, somme des points associés à chaque réponse, permet de conclure à la présence ou l'absence de douleurs neuropathiques. Au-delà de l'aide au diagnostic que permet ce questionnaire, dit DN4, c'est également tout un pan de recherche qui s'ouvre. « Car les termes choisis pour décrire les douleurs semblent indiquer des mécanismes sous-jacents différents ! », souligne le chercheur.

■ D. Bouhassira et al. *Pain*, mars 2005 : 114 (1-2) : 29-36

L'échelle visuelle analogique (à gauche) aide les patients à quantifier leur douleur. Pour les enfants, les médecins ont recours à l'échelle des visages (à droite).

une susceptibilité à développer certaines douleurs. Une piste prometteuse que suit le CIC plurithématique de Clermont-Ferrand, où Christian Dualé (☛) a dirigé l'enquête EDONIS afin de connaître la prévalence (☛) des douleurs neuropathiques survenant à la suite d'une intervention chirurgicale. Les douleurs chroniques post-opératoires (DCPO) motivent en effet 15 % des consultations dans les structures spécialisées. Après la lombosciatique (☛), les DCPO représentent ainsi la deuxième cause de douleurs neuropathiques. Trois et six mois après une intervention, les 3 120 patients, recrutés dans 40 centres, étaient invités à remplir un questionnaire renseignant sur le niveau de leurs maux. Premiers résultats : certaines interventions sont plus pourvoyeuses de souffrance. C'est le cas de la thoracotomie (incision de la paroi du thorax) dans 32,7 % des cas et de la mastectomie (ablation du sein) dans 37,1 %. L'objectif secondaire de l'étude a permis d'identifier des facteurs de risque avant et autour de l'intervention chirurgicale. Premier d'entre eux : l'antécédent de neuropathie périphérique, liée ou non à une chirurgie, comme le zona. « Il y aurait donc une susceptibilité individuelle à développer une douleur neuropathique », conclut Christian Dualé.

« Il y aurait une susceptibilité individuelle à développer une douleur neuropathique »

Les études ont également montré que plus on diminuait la douleur lors de l'intervention - par une meilleure gestion de l'anesthésie - moins il y avait de risque de développer une chronicisation de la douleur. Mais difficile de juger le niveau de souffrance d'un patient lorsqu'il est inconscient ! C'est pourquoi Régis Logier (☛),



Des biocapteurs raccordés à un système d'information de la douleur, PhysioDoloris, contrôlé par le personnel soignant (à droite) sont mis en place (à gauche) sur un patient pour une chirurgie du membre inférieur au CHRU de Lille.

© INSERM/PATRICE LATRON

Sophie Baudic (☛), de l'unité Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur, ont suivi une cohorte de 189 patients opérés pour l'arthrose du genou ou pour une mastectomie, suivie de l'ablation des ganglions au niveau de l'aisselle. « Nous avons volontairement choisi ces opérations car elles concernent des populations très différentes : des personnes âgées, qui souffrent potentiellement avant l'opération dans le premier cas, et des femmes plutôt jeunes atteintes de cancer du sein, sans antécédent de douleur dans le second cas », précise Sophie Baudic, neuropsychologue. Ainsi, quelle que soit l'opération,

* Voir S&S n° 19, Médecine générale « Douleur chronique. Plus la tête est alerte, moins elle s'installe », p. 36

au sein du CIC « Biocapteurs et e-Santé : innovation et usages », à Lille, a conçu une technologie permettant, à partir du rythme cardiaque, d'identifier si le patient anesthésié souffre ou pas (voir encadré). Si les caractéristiques propres à l'opération et l'histoire naturelle de la douleur du patient jouent un rôle, il en est de même de la personnalité, de l'affect et même du fonctionnement cognitif. Ainsi, Nadine Attal* (☛) et

les personnalités anxieuses et celles qui ont tendance à dramatiser sont plus susceptibles de développer des douleurs chroniques post-opératoires. « Cela pose question, souligne Sophie Baudic. À quel moment doit-on traiter l'anxiété ? Ne risque-t-on pas de surmédiquer ? » Dans cette même étude, les chercheuses ont montré, pour la première fois, que des patients rapportant une douleur significative après une opération présentaient, avant l'intervention, une altération de certains performances cognitives et, plus précisément, une incapacité ▶▶

☛ Nadine Attal, Sophie Baudic : unité 987 Inserm - Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur

☛ A. Masselin-Dubois et al. *The Journal of Pain*, août 2013 ; 14 (8) : 854-64
 ☛ N. Attal et al. *Brain*, mars 2014 ; 137 (Pt 3) : 904-17

permettant, à partir du rythme cardiaque, d'identifier si le patient anesthésié souffre ou pas (voir encadré). Si les caractéristiques propres à l'opération et l'histoire naturelle de la douleur du patient jouent un rôle, il en est de même de la personnalité, de l'affect et même du fonctionnement cognitif. Ainsi, Nadine Attal* (☛) et



© IDMED

Quand le patient ne peut pas communiquer

Si le meilleur ressenti d'une douleur est celui du patient, il arrive que ce dernier ne soit pas capable de communiquer,

soit parce qu'il ne parle pas notre langue, soit parce qu'il est inconscient. Comment évaluer alors sa douleur et, par conséquent, son besoin en analgésique ? Grâce à l'œil. « On sait depuis le XIX^e siècle que la pupille se dilate sous l'effet de la douleur », rappelle Jean Guglielminotti (☛), médecin anesthésiste. C'est de sa confrontation avec des femmes qui ne parlaient pas français, dans les salles d'accouchement de l'hôpital Bichat, à Paris, que lui est venue l'idée de faire appel à cette propriété pour évaluer le besoin en analgésique.

Avant tout, il a fallu faire la preuve du concept. C'est chose faite en 2013, après une étude menée auprès de 26 femmes

en période de travail, testées dans 4 conditions : avant et après péridurale, avec et sans contraction. Résultat : le diamètre de la pupille, et sa contraction après une stimulation lumineuse de la rétine, augmente avec l'intensité de la souffrance. Pour déceler ces variations, le chercheur et ses collaborateurs ont eu recours à des caméras très précises et ultra-rapides, commercialisées sous le nom d'Algiscan. Portatives, elles font la taille d'un gros appareil photo. Un bémol, cependant : les chercheurs n'ont pas décelé de seuil générique de la douleur. Il est propre à chaque patient. « On peut les utiliser plutôt pour évaluer l'efficacité d'un analgésique, en mesurant l'évolution des paramètres au cours du temps. » De son côté, Régis Logier,

coordinateur du CIC-IT de Lille, a fait le pari de mesurer la douleur grâce « à l'analyse des variations de fréquence du rythme cardiaque chez les personnes anesthésiées. Elles sont, en effet, les conséquences physiologiques de la douleur et indiquent en quelle mesure le système nerveux autonome est activé. » Un premier prototype d'analyse destiné au bloc opératoire a vu le jour en 2008. Et aujourd'hui, une start-up, MDoloris, commercialise ces moniteurs à travers le monde entier. « Nous en avons vendu près de 400 en 4 ans. »

☛ Jean Guglielminotti : unité 1137 Inserm/Université Paris13-Paris-Nord - Université Paris-Diderot-Paris 7, Infection, antimicrobiens, modélisation, évolution (IAME)

☛ J. Guglielminotti et al. *Anesthesia & Analgesia*, mai 2013 ; 116 (5) : 1057-62

☛ R. Logier et al. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, 2010 ; 2010 : 1194-7

Brevet : R. Logier, M. Jeanne, B. Tavernier - Procédé et dispositif d'évaluation de la douleur chez un être vivant - Europe, EP 1804655 A1, 20/09/2004

►► à changer de stratégie mentale et à passer d'une opération cognitive à l'autre. « Une évaluation des compétences cognitives pourrait donc prédire l'apparition de douleurs chroniques et permettre une prise en charge adaptée », affirme Sophie Baudic.

S'inspirer de la nature

Et si les bonnes nouvelles venaient de la nature ? D'un serpent par exemple ? C'est un peu le pari d'Éric Lingueglia (☞), à Nice. « En réalité, nous travaillons plus sur les mécanismes moléculaires de la douleur que sur la recherche d'antalgiques », précise le chercheur. Il s'intéresse aux canaux ioniques, responsables notamment de l'excitabilité des neurones, et à leur rôle dans la perception de la douleur. Parmi eux, les canaux ASIC qui sont sensibles à l'acidité extracellulaire.

Or, différents mécanismes associés à la douleur sont justement connus pour augmenter cette acidité. Pour comprendre comment fonctionnent ces canaux, il existe deux types d'approches. Soit génétique : il s'agit dans ce cas de générer des animaux qui n'expriment pas les gènes de ces canaux ; soit pharmacologique, et on a besoin alors de molécules qui bloquent, ou activent ces derniers. Le chercheur niçois et ses collègues ont identifié de telles molécules dans le venin d'un serpent, le mamba noir*. « Les venins animaux sont des sources de toxines capables d'agir sur les canaux ioniques afin, par exemple, d'immobiliser la proie », explique Éric Lingueglia. Leurs travaux leur ont permis d'isoler des peptides, baptisés

“ Les venins animaux sont des sources de toxines capables d'agir sur les canaux ioniques „

mambalgines, capables de bloquer, in vitro, certains types de canaux ASIC de façon sélective. Injectées à des souris, les mambalgines présentent un effet antalgique important qui est perdu - preuve de leur sélectivité

- chez des souris génétiquement modifiées pour ne pas exprimer les canaux ASIC ciblés par ces peptides.

Ces molécules ont donc permis d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques potentielles contre la douleur. L'existence de ces canaux chez l'homme et le fait qu'ils sont aussi bloqués, au moins in vitro, par les mambalgines ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes. Tout au moins en faisant l'hypothèse, en partie vérifiée, que les canaux humains ont le même rôle que chez la



© MINDEN PICTURES/BIOSPHOTO / AFP

* Voir S&S n°13, Grand Angle « Médicaments. L'officine de la nature », p. 29

☞ Éric Lingueglia : UMR7275 Inserm - Université/CNRS - Nice Sophia-Antipolis, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire (IPMC)

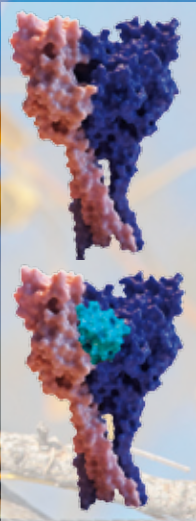
Un réseau de structures spécialisées

Pour établir un diagnostic et proposer un traitement contre la douleur, le médecin traitant est en première ligne. Mais quand les maux persistent, au-delà de trois mois, le praticien doit proposer à son patient de recourir à une structure spécialisée douleurs chroniques (SDC). C'est là que sont suivis les cas complexes. Hébergées en établissement de santé, elles sont labellisées par les agences régionales de santé sous la coordination de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS). Il en existe deux types. D'une part, 250 consultations « douleur » réparties sur tout le territoire. Il s'agit de structures de proximité, qui assurent une prise en charge pluri-professionnelle, par une équipe de médecin, infirmier, psychologue. Et, d'autre part, une cinquantaine de centres d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) qui

réalisent une prise en charge médicale pluridisciplinaire, en réunissant des médecins de différentes spécialités (neurologue, psychiatre, orthopédiste, etc.). « Les CETD ont, de plus, vocation à assurer une activité d'enseignement et de recherche », précise Didier Bouhassira, dont les locaux de l'unité Inserm qu'il dirige se mêlent au CETD de l'hôpital Ambroise-Paré à Boulogne-Billancourt. « Lorsque les malades appellent la première fois, nous leur transmettons un questionnaire à remplir, explique Nadine Attal, directrice du CETD et membre de l'unité Inserm. Il leur permet de quantifier, de décrire la ou les douleurs, de renseigner sur les traitements déjà suivis et sur l'impact sur la vie quotidienne et sociale. Il est long à remplir, mais personne ne s'en plaint, les patients sont contents de pouvoir être écoutés. » Grâce à ces

informations, l'équipe décide alors qui est le plus habilité à recevoir la personne la première fois. « Nous préférons qu'il n'y ait qu'un seul médecin, en face-à-face à ce moment-là. » À la sortie de cet entretien, un grand nombre de patients repartent avec un nouveau traitement pharmacologique. Le médecin propose aussi, bien souvent, une évaluation avec le psychiatre, le psychologue, ou une prise en charge de la douleur par des techniques dites complémentaires (acupuncture, hypnose). « Nous les rencontrons entre un et trois mois après pour le deuxième rendez-vous. Si le traitement proposé est efficace, nous ne les revoyons plus et ils sont suivis par leur médecin traitant. » Dans le cas contraire, les patients poursuivent les consultations, en suivant de nouvelles stratégies.

 www.sante.gouv.fr



© ERIC LINGUELA/PMC

La mambalgine (en vert photo du bas), issue du venin du mamba noir d'Afrique (à gauche), bloque un canal ionique représenté en 3D, et produit ainsi un effet antalgique.

souris, et en confirmant que les mambalgines sont bien dépourvues d'effets indésirables.

L'autre source d'inspiration naturelle, Priscille Brodin (☛) et Laurent Marsollier (☛) la doivent à un bacille. L'infection à

Mycobacterium ulcerans, ou ulcère de Buruli, est une maladie tropicale accompagnée de lésions cutanées de type ulcère comme son nom l'indique. Malgré l'étendue des zones touchées, les malades souffrent peu. Alors qu'on pensait jusqu'ici que l'analgésie était induite par une destruction des tissus nerveux, les chercheurs ont montré que l'injection de la mycolactone – la toxine responsable des plaies – à des souris suffit à inhiber la douleur, indépendamment d'une lésion des nerfs. Une approche pharmacologique fondée sur l'imagerie cellulaire a conduit à l'identification d'un récepteur neuronal avec lequel la mycolactone interagit. De cette interaction avec le récepteur 2 à l'angiotensine (☛) découle une fuite de potassium, responsable de l'hyperpolarisation (☛) des neurones. Avec, comme conséquence, la limitation de la transmission de l'influx nerveux... et donc de la douleur. Pour vérifier leurs résultats, les chercheurs ont infecté, avec le bacille, des souris génétiquement modifiées pour ne pas exprimer le récepteur. Et comme la réaction avec la toxine n'a pas pu avoir lieu, la sensibilité à la douleur a été rétablie. « *Le récepteur identifié constitue donc une cible de premier choix pour développer un nouvel antalgique, car la molécule capable de le bloquer n'appartient pas aux classes d'analgésiques utilisées aujourd'hui comme le paracétamol ou les opiacés* », s'enthousiasme Priscille Brodin.

Stimuler le système nerveux

Parallèlement à la recherche d'une nouvelle pharmacopée, les spécialistes optent aussi pour des stratégies non médicamenteuses. Les douleurs neuropathiques rebelles, et surtout les lombalgies, peuvent être soulagées par la stimulation de la moelle épinière grâce à de petites électrodes implantées sous la peau du dos. Elles sont alimentées par une batterie également insérée dans le corps et activées par une télécommande.

Élisabeth, équipée d'un implant médullaire

« *Cela fait plus de 15 ans que je souffre de douleurs dans le bas du dos... J'ai attendu, jusqu'au jour où je me suis trouvée paralysée de la jambe et n'ai pas pu me lever* », témoigne l'ancienne infirmière. Élisabeth souffre de spondylolisthésis, le glissement d'une vertèbre en avant d'une autre, et d'un rétrécissement du canal lombaire. « *Je savais qu'il faudrait que je me fasse opérer.* » Pour tenir, elle prend des antalgiques classiques, alliés à de la kinésithérapie et à de l'acupuncture. En 2006, après une première opération, les choses s'améliorent un peu. La paralysie a disparu. Deux ans après, les douleurs reviennent. Deuxième opération. Sans effet. Au centre d'évaluation et de traitement de la douleur de Boulogne-Billancourt, le professeur Nadine Attal lui prescrit de la morphine sous patch, « *ce qui m'a permis de recommencer à bouger.* Puis j'ai bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation de cannabis thérapeutique. *Je pouvais au moins m'endormir.* » Retour en force des douleurs, style « *coup de poignard* ». Élisabeth se voit alors proposer l'implantation d'un stimulateur médullaire. Elle accepte. C'est chose faite en mars 2014. « *L'implant est situé assez haut, entre les deux omoplates, et le boîtier, au niveau de la fesse, est activable par télécommande.* » Grâce aux stimuli en continu, la douleur dans la jambe a été soulagée, « *à hauteur de 60 %* ». Mais celles dans le dos sont toujours présentes. Malgré l'impact sur sa vie - la fin des randonnées en famille, la peur de la perte d'autonomie -, Élisabeth garde le sourire dans la voix.



Équipée d'un implant médullaire, cette patiente du CETD de l'hôpital Lariboisière, à Paris, contrôle par un boîtier externe l'envoi d'un courant électrique de faible intensité vers la moelle épinière.



Angiotensine

Peptide responsable de l'élévation de la tension artérielle



Hyperpolarisation

État du potentiel de membrane d'une cellule plus négatif que le potentiel de repos, synonyme d'une activabilité moindre



Myéline

Substance protectrice qui entoure les fibres nerveuses

© BURGER/PHANIE

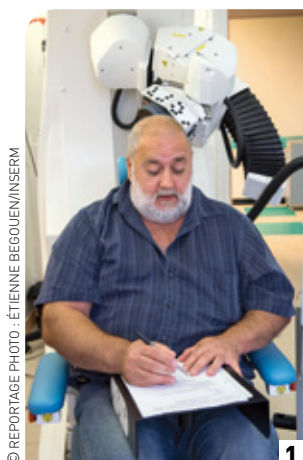
« *Les stimuli que les électrodes génèrent vont brouiller le message douloureux adressé au cerveau* », explique Didier Bouhassira. Le principe mis en jeu est le même que celui qui nous pousse à frotter frénétiquement notre coude lorsqu'on se le cogne ! Il se fonde sur l'existence de deux types de fibres nerveuses conductrices de la douleur : les fibres Aδ et C, fines, non myélinisées (☛) ▶▶

☛ Priscille Brodin : unité 1019 Inserm/ Université Lille 1/Institut Pasteur Lille/ CNRS - Université Lille 2-Droit et santé, Centre d'infection et immunité de Lille (CIL)

☛ Laurent Marsollier : unité 892 Inserm/ Université d'Angers/CNRS - Université de Nantes, Centre régional de recherche en cancérologie-Nantes-Angers

■ S. Diochot et al. *Nature*, 25 octobre 2012 ; 490 (7421) : 552-5

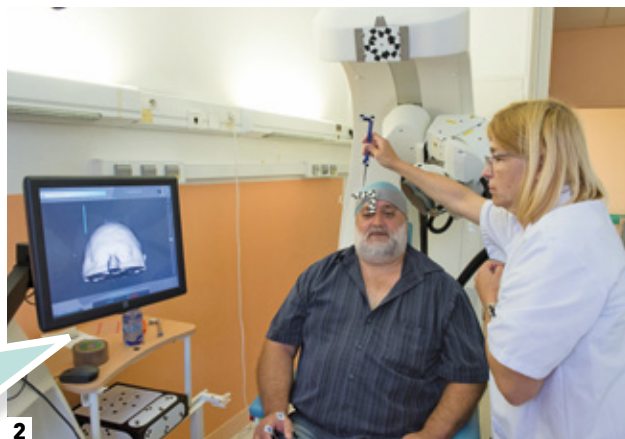
■ E. Marion et al. *Cell*, 19 juin 2014 ; 157 (7) : 1565-76



Jean teste la stimulation magnétique transcrânienne

Depuis 4 ans, Jean souffre de douleurs dans les pieds et les mains. « C'est une sensation à la fois de brûlure et de froid glacé », explique-t-il. Mais le ressenti change d'un jour à l'autre, d'une heure à l'autre. Parfois, ce sont des picotements, ou l'impression que le pied est gonflé, pris dans un étau. L'impact sur sa vie est tel que Jean R. ne travaille plus. Bien que son diabète soit contrôlé, il est peut-être la source de ces douleurs neuropathiques. « Sur Rouen, j'ai consulté,

un diabétologue, un neurologue, le service anti-douleur du CHU... Quand le neurologue a constaté que mes nerfs étaient atrophiés, il m'a envoyé au centre d'évaluation et de traitement de la douleur de Boulogne-Billancourt. C'est étrange, car lorsqu'on m'enfonçait des aiguilles dans le pied, je ne sens rien. Alors même que mon pied est douloureux. » Il faut dire que malgré 5 types de traitements pharmacologiques, les douleurs n'ont jamais été soulagées, même par les antidépresseurs employés habituellement contre les douleurs neuropathiques. Depuis le 1^{er} septembre, Jean R. a accepté de participer au protocole de stimulation magnétique transcrânienne. Pour le moment, il n'a pas ressenti de soulagement, mais il n'en est qu'à la 3^e semaine, il conserve son optimisme. Néanmoins, il sait qu'il baissera rapidement s'il n'y a pas d'effet bientôt. « Car cela ronge le moral. Surtout en hiver, où je ne peux pas sortir. »



les chercheurs ont montré que les effets persistent, même après la fin de la séance. Pour poursuivre leurs travaux, le CETD a reçu, en janvier 2014, un stimulateur magnétique robotisé équipé d'un système de neuro-navigation (¶). Et depuis mai 2014, le protocole a débuté pour confirmer l'intérêt de cette stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans les douleurs chroniques. À côté de l'hôpital Ambroise-Paré, trois autres centres participent : le centre hospitalier Henri-Mondor, le CHU de Nantes et celui de Saint-Étienne. Les premiers résultats sont attendus en 2016.

Laisser parler les émotions

Selon la définition officielle de l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes ». Dans les informations que le cortex reçoit lors d'un stimulus douloureux, il doit intégrer la composante émotionnelle. Luis Garcia-Larrea (☛), responsable de l'équipe Neuropain, au Centre de recherche en neurosciences de Lyon, cherche à savoir dans quelle mesure l'état émotionnel influe sur la perception. « Si l'on soumet un volontaire

Neuronavigation

Dérivée de la chirurgie assistée par ordinateur, cette technique permet de visualiser en 3D le cerveau lors d'une intervention.

à conduction lente, et de grosses fibres Aα et Aβ, myélinisées, à conduction rapide. Alors que les premières sont activées par un stimulus intense (le coude heurte le mur), les secondes le sont par de faibles stimulations (le frottement). Et comme ces dernières conduisent plus vite l'information, le message arrive plus tôt au cerveau ! Face aux douleurs les plus réfractaires, l'excitation électrique du cortex cérébral moteur donne

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite comme telle »,

ainsi de bons résultats. Mais la méthode reste très invasive. Une alternative se dessine : la stimulation magnétique transcrânienne. Une bobine, posée à la surface du crâne, produit des champs magnétiques qui induisent un courant électrique sur les neurones situés dans le champ. En 2007, une première étude menée par Didier Bouhassira parue dans *Brain* a montré l'efficacité de la technique : elle permettait de soulager la douleur chez des patients atteints de fibromyalgie, réfractaires aux traitements pharmacologiques. Surtout,

ainsi de bons résultats. Mais la méthode reste très invasive. Une alternative se dessine : la stimulation magnétique transcrânienne. Une bobine, posée à la surface du crâne, produit des champs magnétiques qui induisent un courant électrique sur les neurones situés dans le champ. En 2007, une première étude menée par Didier Bouhassira parue dans *Brain* a montré l'efficacité de la technique : elle permettait de soulager la douleur chez des patients atteints de fibromyalgie, réfractaires aux traitements pharmacologiques. Surtout,



Les réseaux cérébraux de la douleur aiguë (rouge) et ceux associés à l'hyperalgésie compassionnelle (vert) ne se chevauchent pas. Ces derniers étant de très haut niveau dans la hiérarchie cérébrale, cela signifie que notre cerveau dispose de la machinerie capable de changer notre douleur, même lorsque celle-ci est très forte.

☛ Luis Garcia-Larrea : unité 1028 Inserm/Université Saint-Étienne-Jean-Monnet/CNRS, Centre de recherche en neurosciences de Lyon

☛ F. Godinho et al. *Journal of Neuroscience*, 1^{er} novembre 2006 ; 26 (44) : 11454-61



3

1. Avant la séance de rTMS, Jean remplit un questionnaire qui renseigne sur son état général et l'intensité de sa ou ses douleurs depuis la dernière fois.

2. Frédérique Poindessous-Jazat, chargée de l'étude, suit les contours du crâne avec un stylet. Grâce au marquage noir et blanc, en haut du stylet et sur le front de Jean, la caméra située en face fait coïncider ces coordonnées spatiales avec la reconstruction en 3D (à partir d'une IRM) du cerveau du patient.

3. La bobine, génératrice du champ magnétique, est placée en contact avec le cuir chevelu de Jean.



4

4. Pour que le champ magnétique cible toujours la zone d'intérêt - malgré les mouvements de la tête du patient - le bras de la machine repositionne la bobine.

5. Sur l'écran, la mire rouge indique, dans le cerveau de Jean, la région ciblée par le champ magnétique. À droite, tant que le point bleu reste à l'intérieur des cercles concentriques, le positionnement est correct.



5

à des stimuli, lorsqu'il visionne un film où une personne souffre, il va les juger plus intenses. Alors même qu'ils n'auront jamais changé d'intensité. » Cet effet, publié dans *The Journal of Neuroscience*, a été baptisé « hyperalgésie compassionnelle ». De même, les patients souffrant de douleurs chroniques ont tendance à diminuer leur empathie, à se renfermer. « Notre capacité à moduler la douleur par des phénomènes d'empathie n'est pas un phénomène "câblé" et inévitable dans le cerveau », précise Luis Garcia-Larrea. Des recherches ont montré que l'animosité, ou au contraire la sympathie, que nous ressentons vis-à-vis de la personne qui souffre change drastiquement les réponses cérébrales évoquées par l'observation de sa souffrance. « Des travaux en cours dans notre laboratoire, utilisant des vidéos avec des acteurs

« Notre douleur augmente en proportion de celle que nous observons chez d'autres, »

qui miment une douleur, indiquent que la véracité que nous attribuons à la douleur de l'autre est un facteur fondamental qui modifie nos propres réactions : ainsi, notre douleur augmente en proportion de celle observée, dans la mesure où nous croyons en la réalité de celle que nous regardons. »

Ce lien entre émotion et sensation est d'ailleurs reconnu dans la prise en charge pluridisciplinaire des patients dans les centres d'évaluation et de traitement de la douleur.

Face à l'enjeu de santé publique que représente la lutte contre la douleur, les chercheurs déploient un large éventail de stratégies pour la combattre. Si un monde sans souffrance n'est pas pour demain, un monde où la douleur serait contrôlée l'est peut-être ? ■

Julie Coquart

● DOULEURS CHRONIQUES : DES SOLUTIONS EXISTENT

avec Philippe Rault, médecin anesthésiste, et Denis Vesvard, médecin généraliste, et algologues au Centre d'évaluation et de traitement de la douleur au CHU de Rennes

→ 18 novembre, 20 h 30
Salle Hubert-Curien aux Champs libres, Rennes

www.leschampslibres.fr

www.iasp-pain.org
 www.sfetd-douleur.org

CIC DE CLERMONT-FERRAND

La douleur explorée



● Claude Dubray (à dr.) dirige l'équipe du CIC.

Le centre d'investigation clinique de Clermont-Ferrand est totalement dédié à la recherche et, plus particulièrement, à l'exploration de la douleur. La proximité géographique avec le centre d'évaluation et de traitement de la douleur n'est d'ailleurs pas un hasard. Reportage dans leurs locaux.

La douleur prend une douche froide

Laser et eau froide (8° C) composent cette expérience dédiée à l'étude de l'inhibition descendante, un mécanisme mis en jeu au niveau du tronc cérébral, situé entre l'encéphale et la moelle épinière, et qui bloque la sensation douloureuse. Chez les patients souffrant de fibromyalgie, ces faisceaux inhibiteurs sont moins efficaces.



2



3

1. Le principe de l'expérience consiste à appliquer un stimulus douloureux bref, d'où le recours au laser, qui permet de générer une sensation de type piqûre. L'expérience est généralement associée à l'enregistrement de l'activité cérébrale.

2. Les deux tiges verticales du laser permettent de maintenir une distance constante vis-à-vis de la peau.

3. L'eau froide dans laquelle le participant plonge son pied inhibe, en partie, la sensation douloureuse de piqûre ressentie.



1

L'effet placebo

1. Ici, le but est d'analyser l'effet placebo. Aucun des patients qui a participé à l'étude n'a reçu d'antalgique, mais la moitié d'entre eux ont bénéficié d'un accompagnement psychologique, visant à rendre plus efficace l'effet placebo.



2

2. La thermode délivre de la chaleur dont la température monte progressivement.



3

3. Dès que le stimulus commence à devenir douloureux, la patiente appuie sur un bouton presseur, relié à l'ordinateur, permettant ainsi de mesurer le seuil de sensibilité à la douleur thermique.

Coup de chaleur sur la douleur

De la même façon que les électrodes délivrent de l'électricité, les thermodes libèrent

de la chaleur. Dans les deux expériences montrées ici, le principe est

le même : délivrer un stimulus thermique et enregistrer la réponse du participant.



1

Quantifier la douleur

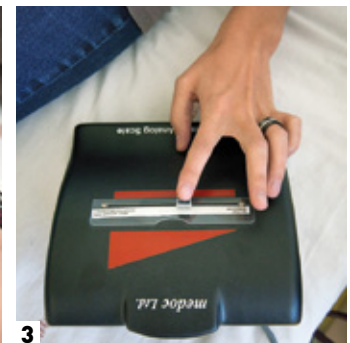
1. Sur l'écran, le personnage représenté permet de visualiser les différents territoires cutanés correspondant à chaque racine nerveuse.

2. Pour cette expérience, la thermode est un peu différente de celle du dessus car elle peut varier très rapidement en température

3. Ici, on applique une série de *stimuli* thermiques pré-qualifiés. Après chaque stimulus, la participante doit quantifier l'intensité de la douleur ressentie à l'aide du curseur placé sur le boîtier électronique.



2



3