



© iStock

# COMPRENDRE ET SOULAGER les douleurs

**Depuis 2002, le soulagement de la douleur est reconnu comme un droit fondamental des patients par la loi française.** Plusieurs programmes nationaux successifs ont été mis en place, ce qui a notamment permis de structurer un réseau de prise en charge et de publier de nombreuses recommandations officielles. Aujourd'hui, c'est du côté de la recherche que les efforts doivent être poursuivis, notamment pour le traitement des douleurs chroniques.

— PARRAIN : D<sup>R</sup> DIDIER BOUHASSIRA —

## Épidémiologie de la maladie (France)

- **La douleur serait à l'origine de près des 2/3 des consultations médicales;**
  - **30 % des adultes souffrent de douleurs chroniques,**
  - **et 7 %, de douleurs neuropathiques (douleurs liées à une lésion nerveuse), avec un pic entre 50 et 64 ans.**
- (Source : données Inserm 2008)

**P**armi toutes les études cliniques lancées dans le monde en 2017, la prise en charge de la douleur a été l'indication la plus fréquente, représentant 9 % de tous les essais. Preuve qu'il s'agit d'une priorité majeure pour la recherche. En effet, si la gestion de la douleur fait aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge d'un patient, notamment grâce au développement des **soins de support** en cancérologie, il reste encore d'énormes progrès à faire.

### Des douleurs multiples

Selon 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 ».

Mais la douleur est un phénomène complexe qui peut prendre de nombreuses formes. « La douleur aiguë est un phénomène normal et même salvateur pour l'organisme », rappelle Jean Valmier, professeur des universités, chercheur Inserm à l'Institut des neurosciences de Montpellier. C'est une sorte d'alarme pour l'organisme, qui signale que quelque chose ne va pas et qu'il faut agir en conséquence (cf. infographie p. 22).

« Mais lorsque la sensation douloureuse perdure après trois mois, on parle de douleur chronique. C'est alors une maladie en soi, qui peut se révéler très invalidante », poursuit-il.

On distingue différents types de douleurs selon leur origine :

- les douleurs inflammatoires, par exemple des douleurs articulaires ou celles qui apparaissent lors d'une infection ;
- les douleurs neuropathiques, qui sont associées à une lésion du système nerveux péri-



### POINT DE VUE DU PARRAIN DU DOSSIER

**DR DIDIER BOUHASSIRA**  
Neurologue au centre d'évaluation et de traitements de la douleur de l'hôpital Ambroise-Paré (Boulogne-Billancourt)

#### Pour lutter contre les douleurs, l'organisation actuelle des soins est-elle satisfaisante ?

La France a fait figure d'exemple en la matière. Depuis les années 2000, trois plans nationaux Douleur se sont succédés. Une volonté politique forte a permis le déploiement d'environ 250 Centres d'évaluation et de traitements de la douleur (CETD) sur tout le territoire, avec des recommandations et des protocoles bien établis. Mais si l'organisation actuelle peut encore être considérée comme satisfaisante, il faut rester vigilant quant à sa pérennité, au niveau financier comme humain.

#### La recherche bénéficie-t-elle d'une organisation aussi efficace ?

En France, il existe un réseau très structuré et très actif de recherche fondamentale. Mais il y a un vrai problème du côté de la recherche clinique : les équipes sont rares, et les essais chez l'humain, encore plus. Notre pays souffre d'un déficit dans ce domaine. Un effort important doit être fait pour identifier des projets de recherche translationnelle qui permettent de traduire en application thérapeutique concrète les découvertes faites sur les mécanismes de la douleur, et pour mettre sur pied des équipes spécialisées.

#### Comment expliquer cette situation, et y remédier ?

Peut-être les modèles animaux utilisés en recherche fondamentale ne sont-ils pas les bons pour permettre un passage chez l'humain ? Peut-être existe-t-il un déficit de communication entre ces deux communautés de chercheurs ? Je pense qu'il faut encourager les cliniciens à développer de nouvelles méthodes d'analyse des résultats. Il faut aussi identifier des biomarqueurs, qu'ils soient génétiques ou issus de l'imagerie médicale, afin de distinguer des sous-populations de patients chez qui il est pertinent de tester telle ou telle nouvelle thérapeutique. Enfin, la méthodologie des essais cliniques est certainement à repenser pour aboutir à des résultats concrets.

© Inserm/Delapierre, Patrick

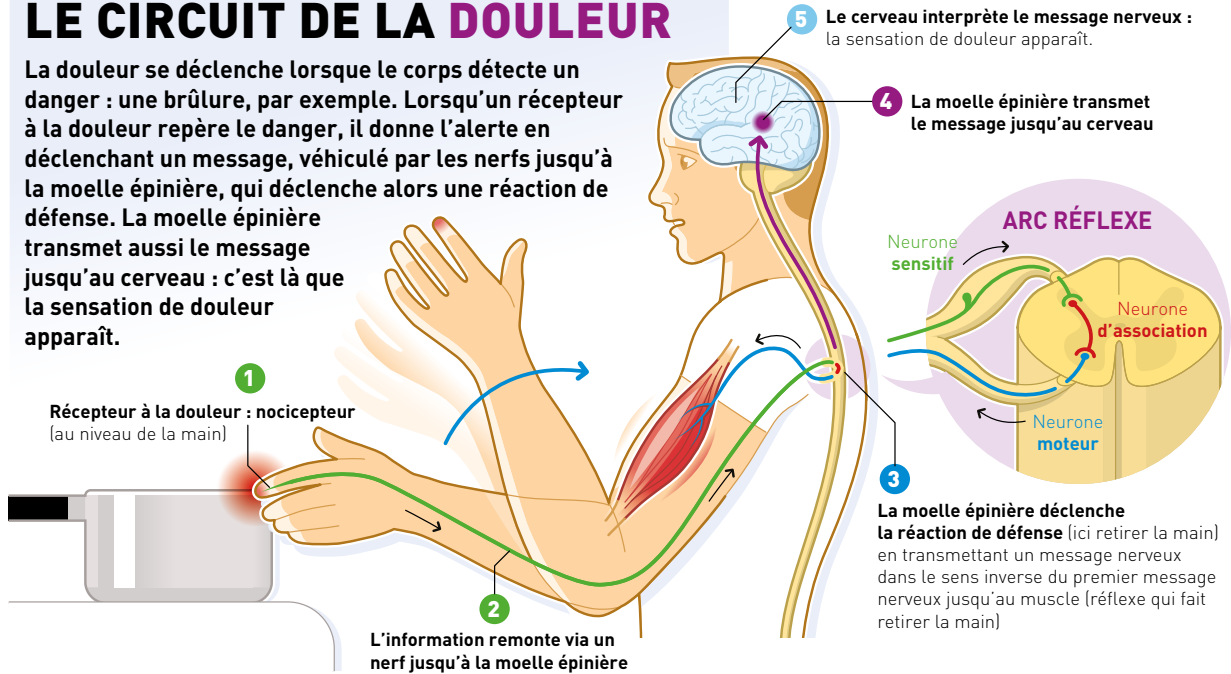
#### SOINS DE SUPPORT :

dans le domaine de la cancérologie, les soins de support complètent les traitements anticancéreux en ciblant précisément des problèmes de douleurs, de fatigue, des troubles digestifs, des difficultés psychologiques, etc.



## LE CIRCUIT DE LA DOULEUR

La douleur se déclenche lorsque le corps détecte un danger : une brûlure, par exemple. Lorsqu'un récepteur à la douleur repère le danger, il donne l'alerte en déclenchant un message, véhiculé par les nerfs jusqu'à la moelle épinière, qui déclenche alors une réaction de défense. La moelle épinière transmet aussi le message jusqu'au cerveau : c'est là que la sensation de douleur apparaît.



© Lorenzo Timon

phérique (**zona** ou douleurs liées aux cancers, par exemple) ou du système nerveux central (atteinte de la moelle épinière ou douleurs liées à une sclérose en plaques, par exemple) ;

- les douleurs mixtes, qui associent les deux précédentes (comme une lombo-sciatique ou après une intervention chirurgicale) ;
- les douleurs dysfonctionnelles, comme la **fibromyalgie** ou les troubles fonctionnels intestinaux, pour lesquels aucune lésion ne peut être identifiée.

Comprendre tous ces mécanismes est indispensable pour développer de nouveaux traitements.

### Un phénomène complexe

Présents dans tout l'organisme, les nerfs nocicepteurs (du latin *nocere*, « faire mal ») transmettent le message douloureux. Ils sont dotés à leur extrémité de récepteurs qui réagissent à différents stimuli, par exemple une chaleur excessive. De récentes recherches ont permis de mieux comprendre le phénomène de sensibilisation, et notamment l'implication de certaines cellules sanguines immunitaires : « La première rencontre avec un stimulus abaisse le seuil de sensibilité de ces récepteurs, afin qu'ils

**ZONA :**  
pathologie due au réveil du virus de la varicelle plusieurs années après l'infection, qui s'attaque alors aux nerfs sensitifs, provoquant d'intenses douleurs.

**FIBROMYALGIE :**  
maladie qui se caractérise par un ensemble de douleurs continues.

### La douleur, un mal nécessaire

La douleur est vitale pour l'organisme : elle prévient d'un danger, comme une brûlure ou une coupure, ou du fait qu'une maladie est en train de s'installer. Dès lors, ne rien ressentir du tout est un handicap très sévère, c'est même une maladie appelée syndrome d'insensibilité congénitale à la douleur (SICD). Cette pathologie extrêmement rare est présente dès la naissance : elle est en général diagnostiquée après des morsures répétées et involontaires de la langue, des lèvres et des doigts et/ou des brûlures répétées chez de très jeunes enfants. Les complications sont surtout d'ordre orthopédiques, avec des fractures non détectées, et donc non soignées ou trop tardivement. Dans les formes les plus sévères, les malades atteignent rarement l'âge adulte. En 2015, une équipe internationale a découvert une nouvelle anomalie génétique à l'origine de ce SICD, la troisième connue à ce jour. En révélant des éléments génétiques indispensables au ressenti de la douleur, ces travaux constituent un point de départ très intéressant pour mettre au point de nouveaux médicaments antalgiques.

→ **L'échelle visuelle analogique permet au patient d'auto-évaluer sa douleur.** Elle repose sur l'utilisation d'une règle à deux faces : celle qui est présentée au patient comporte une ligne sur laquelle le sujet va déplacer un curseur ; la face tournée vers le soignant affiche en correspondance une échelle graduée de 0 à 10.



© Inserm/Delapierre, Patrick

*réagissent encore plus rapidement si une deuxième rencontre avec le même stimulus survient brusquement, explique Jean Valmier. Nous savons maintenant que cette baisse de seuil est provoquée par des molécules libérées par des cellules sanguines de la défense immunitaires.* » Normalement, les neurones nocicepteurs reviennent à leur état initial par la suite. Lorsque ce n'est pas le cas, et que leur seuil de sensibilité reste abaissé de façon permanente, alors s'installent les douleurs chroniques. « *Des modifications peuvent aussi perdurer dans le système nerveux central : la douleur n'est plus contrôlée, et même lorsque le stimulus de départ a disparu, le patient souffre encore* », résume Jean Valmier.

### Une mesure cérébrale de la douleur

Pour un même stimulus, la sensation de douleur peut être différente d'une personne à l'autre, et même d'un moment à un autre. Car les zones cérébrales impliquées dans la perception de la douleur et dans le contrôle des émotions sont étroitement liées. Actuellement, la douleur est « mesurée » grâce à des questionnaires d'auto-

### « La douleur implique plusieurs zones cérébrales »

Luis Garcia-Larrea

évaluation (échelle visuelle analogique par exemple, voir ci-dessus) : il est demandé au patient d'évaluer l'intensité de sa douleur et de décrire ses sensations. Et quand il ne peut communiquer (personnes en réanimation, très jeunes enfants...), c'est aux soignants que revient la tâche de l'évaluer en observant notamment les expressions du visage. Un exercice qui peut s'avérer extrêmement délicat.

### Souffrir d'un membre fantôme

La douleur du membre fantôme est un phénomène malheureusement bien connu par les personnes amputées. En 2016, une équipe de l'université d'Oxford a montré, grâce à des images par IRM fonctionnelle, que les patients conservent dans leur cerveau l'empreinte de ce membre disparu, même très longtemps après le traumatisme. Capables de faire bouger mentalement ce membre, ils ressentent aussi la douleur. Pour les soulager, antalgiques centraux et thérapies complémentaires sont envisagés. Mais l'un des moyens les plus originaux est de « tromper » le cerveau grâce à la thérapie du miroir : le malade regarde dans un miroir le membre qui lui reste et le fait bouger, de sorte que le cerveau, en voyant ce reflet, croit qu'il s'agit de l'autre membre (celui qui a été amputé) et se réapproprie alors des sensations non douloureuses. Pour les malades réfractaires, la stimulation magnétique transcrânienne, voire la stimulation médullaire, peut constituer une solution de prise en charge.



© Inserm/Delapierre, Patrick

← **Stimulation magnétique transcrânienne.** Cette technique, qui consiste à créer un champ magnétique dans le cortex moteur du cerveau, agit également sur les composantes affectives de la douleur.

Les chercheurs ont donc mis au point d'autres systèmes de mesure, notamment en enregistrant l'activité électrique du cerveau. « *La douleur implique plusieurs zones cérébrales* », rappelle Luis Garcia-Larrea, du Centre de recherche en neurosciences de Lyon. En mesurant leur activité relative, il est possible de distinguer les types de douleurs, et notamment de diagnostiquer les douleurs neuropathiques. Cette méthode permet aussi, au cours d'une chirurgie particulièrement douloureuse, de mesurer le niveau de douleur dans le cerveau du patient endormi. Le chirurgien peut ainsi adapter ses gestes pour minimiser le risque de douleurs postopératoires. Cette approche se révèle également intéressante pour évaluer l'efficacité de nouveaux traitements.

Pour aller plus loin, les recherches utilisent désormais l'imagerie par IRM, qui permet de visualiser l'activité cérébrale beaucoup plus finement qu'en enregistrant simplement les signaux électriques. Depuis quelques années, on sait que « *la porte d'entrée dans le cerveau de tout message douloureux est une petite zone d'environ 6 cm sur 4 cm appelée aire S2 ou insula*, raconte le Dr Roland Peyron, chercheur et neurologue à l'Hôpital Nord de Saint-Étienne. *Lorsque cette aire est activée, cela signifie forcément que le patient souffre. À l'inverse, lorsqu'elle est détruite, par exemple chez cer-*

#### TÉMOIGNAGE



© DR

**Aziz Moqrich,**  
chercheur CNRS, Institut de biologie  
du développement de Marseille

#### Des pistes de traitements prometteuses

« Nous avons identifié un gène qui semble jouer un rôle fondamental dans l'installation de la douleur chronique : lorsqu'il est inactivé sur des modèles animaux et que l'on provoque une lésion chirurgicale ou traumatique, une douleur chronique s'installe de façon irréversible et systématique. Chez l'humain, on sait que le risque de chronicisation de la douleur après une lésion n'est pas le même pour tous et dépend du type d'opérations. Ainsi un patient sur deux présente une douleur chronique après une chirurgie thoracique, par exemple. On sait aussi que ce gène identifié est très polymorphe : il existe sous de nombreuses formes. En travaillant avec une équipe de généticiens, nous souhaitons savoir s'il existe chez l'humain un lien entre ce polymorphisme génétique et le risque de développer une douleur chronique. Si c'est le cas, nous pourrions alors identifier à l'avance les patients les plus à risque et prévenir l'apparition de douleurs chroniques. Nous disposons en effet d'une molécule qui active indirectement ce gène et empêche donc le développement d'une douleur chronique. Nous envisageons un essai clinique de phase I très prochainement. »

« La douleur chronique est une maladie en soi qui peut se révéler très invalidante »

Jean Valmier

*taines personnes ayant eu un accident vasculaire cérébral précisément dans cette zone, on observe une perte de la sensibilité à la douleur. »*

Partant de ces observations, des recherches cliniques ont été menées pour tenter de moduler électriquement cette région cérébrale, par des électrodes implantées ou par **stimulation magnétique transcrânienne**, afin de diminuer la sensation douloureuse. Mais les résultats sont mitigés,

*« probablement parce qu'on manque encore de précision », analyse le D<sup>r</sup> Peyron.*

### Un arsenal thérapeutique vieillissant

Pour traiter les douleurs aiguës d'origine inflammatoire ou lésionnelle, il existe tout un arsenal d'antalgiques : paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), morphine et dérivés (opioïdes). Le traitement de certaines douleurs chroniques peut aussi relever de médicaments antalgiques. *« La plupart de ces antalgiques sont utilisés depuis très longtemps de façon empirique, rappelle le P<sup>r</sup> Alain Eschalier, président de l'Institut Analgesia (Clermont-Ferrand). Mais leur efficacité n'est pas optimale, et la balance bénéfico-risque, limitée. »*

Les douleurs chroniques neuropathiques, elles, ne sont pas soulagées par ces médicaments, même si les opioïdes peuvent dans certains cas être indiqués. De façon empirique là aussi, ces douleurs sont plutôt traitées par antidépresseurs ou antiépileptiques. Mais



© iStock

cette approche n'est efficace que chez environ 50 % des patients, d'où la nécessité de développer de nouveaux médicaments.

*« La recherche doit s'intéresser aux phénomènes en cause dans les différentes douleurs chroniques ainsi qu'au mécanisme d'action de toutes ces molécules. À terme, une meilleure connaissance des processus physiopathologiques, grâce à des analyses moléculaires, génétiques ou encore d'imagerie médicale, pourraient permettre de découvrir des biomarqueurs pour identifier les patients répondeurs à tel ou tel médicament. Cela permettrait*

#### STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE :

un champ magnétique est appliqué grâce à un puissant aimant placé à l'extérieur du crâne, ce qui modifie l'activité électrique des neurones à l'intérieur du cerveau, et ce de façon parfaitement indolore.



© iStock

### Migraine : la douleur au cœur du cerveau ?

Depuis plus de soixante-dix ans, il est admis que le cerveau est un organe insensible, et que seule la dure-mère, cette membrane fibreuse qui l'enveloppe, et les premiers centimètres des gros vaisseaux qui l'irriguent, sont sensibles à la douleur. Ce postulat a conditionné les recherches sur la migraine et sa prise en charge : jusqu'à aujourd'hui, on considérait qu'il s'agissait d'un dysfonctionnement transitoire de certains neurones qui entraînait une dilatation des vaisseaux sanguins, d'où la sensation douloureuse. Mais des chercheurs de l'Inserm, du CHU de Nice et de l'hôpital Saint-Anne, à Paris, viennent de révéler que certaines zones cérébrales peuvent être à l'origine de sensations douloureuses lorsqu'elles sont stimulées mécaniquement ! De quoi relancer les études sur la migraine et sa prise en charge.



© iStock

← **Pour lutter contre la douleur, de très nombreuses approches existent en médecine complémentaire.** Toutes se développent dans les centres antidouleur et font l'objet de nombreux projets de recherche.

aussi d'identifier des cibles d'intérêt pour concevoir de nouveaux médicaments », résume le Pr Eschalié. Par ailleurs, certains travaux actuels bien avancés tentent de distinguer ce qui, dans un médicament donné, est responsable de l'efficacité d'une part, et des effets indésirables d'autre part, afin de séparer les deux.

### **Des traitements non médicamenteux**

Pour traiter les douleurs chroniques, notamment celles d'origine neuropathique, d'autres thérapies sont mises en œuvre, comme la stimulation électrique. Il peut s'agir de stimulation locale transcutanée, une technique relativement ancienne et bien maîtrisée, de stimulation électrique médullaire (avec des électrodes implantées directement dans la moelle épinière), qui soulage relativement bien les douleurs lombo-sciatiques

« La recherche doit s'intéresser aux phénomènes en cause dans les différentes douleurs chroniques »

Alain Eschalié

d'origine neuropathique, par exemple, voire de stimulation magnétique transcrânienne. « Ces techniques sont utilisées depuis plusieurs dizaines d'années en France, mais elles sont encore peu connues. De nombreuses recherches sont en cours pour améliorer leur efficacité », résume le Dr Denys Fontaine, neurochirurgien au CHU de Nice.

Il existe enfin de très nombreuses approches en médecine complémentaire, acupuncture, relaxation, sophrologie, hypnose, thérapie cognitive et comportementale... Toutes se développent dans les centres antidouleur et font l'objet de nombreux projets de recherche. Pour soulager les douleurs chroniques, une prise en charge personnalisée combinant différents traitements est le plus souvent envisagée. Et pour en évaluer l'efficacité, les chercheurs tentent de découvrir des marqueurs de réponses biologiques, génétiques et/ou cliniques. Mais cela ne peut être possible que grâce à une collaboration accrue entre recherche fondamentale et recherche appliquée. ■

# VRAI FAUX

## Les nouveau-nés ressentent la douleur.

**VRAI** On a longtemps cru que ce n'était pas le cas, en postulant que leur système nerveux n'était pas suffisamment développé pour conduire les messages nerveux liés à la douleur. De sorte que certains soins, et même des interventions chirurgicales, étaient réalisés sans aucune analgésie! Mais en 1987, des chercheurs américains ont démontré le contraire et, peu à peu, la prise en charge de la douleur s'est développée chez les plus jeunes enfants. Il reste cependant beaucoup de progrès à faire, notamment dans les services de néonatalité et de soins intensifs. L'un des problèmes qui se posent aux soignants est l'évaluation de la douleur chez des enfants qui ne peuvent pas s'exprimer et dont les expressions faciales ne sont pas toujours simples à décoder.

## La morphine, et les opioïdes en général, rendent dépendant.

**FAUX** Lorsqu'elle est utilisée à bon escient et au dosage minimum efficace, la morphine et ses dérivés (les opioïdes) n'entraînent pas de dépendance, même à long terme. Par ailleurs, ce n'est pas parce que l'on prend de la morphine que plus rien d'autre ne sera plus efficace par la suite. Le risque le plus important est surtout lié aux effets secondaires, comme la constipation ou, si elle est utilisée à trop forte dose, l'arrêt cardiorespiratoire. Aux États-Unis, une véritable crise des opioïdes a émergé récemment : plus de 60 000 personnes seraient mortes en 2016 à cause d'une surdose. En cause : un mésusage de ces médicaments et un manque de suivi par le corps médical.



© iStock

## VRAI ET FAUX

### Le froid soulage les douleurs.

Le froid a plusieurs effets intéressants sur certains types de douleurs : il provoque une vasoconstriction, c'est-à-dire une diminution du diamètre des vaisseaux sanguins, ce qui ralentit la circulation sanguine et lutte contre l'inflammation qui peut être à l'origine de la douleur. Il ralentit aussi le métabolisme des cellules, d'où une moindre conduction nerveuse du message douloureux. Le froid est donc utile pour des douleurs d'origine inflammatoire. Mais le chaud peut lui aussi lutter contre certaines douleurs! En effet, il provoque un relâchement musculaire intéressant en cas de douleur type contracture, torticolis par exemple, certaines lombalgies ou des courbatures.

## Les antalgiques n'agissent pas sur l'origine de la douleur.

**VRAI** Les médicaments diminuent la sensation de douleur mais ne suppriment pas la lésion qui en est à l'origine. Certains comme l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens de type ibuprofène agissent au niveau périphérique : ils inhibent la production de prostaglandine, une substance impliquée notamment dans le développement de la douleur et de l'inflammation, au niveau même de la lésion ou de la sensation douloureuse. D'autres comme la morphine et ses dérivés (codéine, buprénorphine...) sont des analgésiques dits centraux : ils interceptent et inhibent le message nerveux lié à la douleur au niveau du système nerveux central.

## L'électricité permet de soulager certaines douleurs.

**VRAI** C'est notamment le cas de la stimulation électrique transcutanée, qui agit localement, de la stimulation électrique médullaire qui agit sur le trajet du message nerveux, ou de la stimulation magnétique transcrânienne qui intervient dans la zone cérébrale du traitement de la douleur. En perturbant le message nerveux à différents endroits, il est donc possible d'atténuer la sensation douloureuse grâce à la stimulation électrique.





## EN SAVOIR PLUS

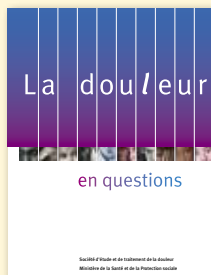
### S'INFORMER

#### DOSSIER

Dossier d'information sur **la douleur et sa prise en charge** par les différentes structures spécialisées en France, rédigé par le ministère des Solidarités et de la Santé.

<http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/>

#### LIVRET



Livret sur « **La douleur en question** », rédigé en 2008 par la Société d'étude et de traitement de la douleur, sous la direction du ministère de la Santé et de la Protection sociale. On y trouve notamment des informations sur les différents types de douleur, de traitements pharmacologiques et sur les approches complémentaires.

[http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la\\_douleur\\_en\\_questions.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_douleur_en_questions.pdf)

### S'ENTRAIDER

#### ASSOCIATIONS



**L'AFVD est l'Association Francophone pour vaincre les douleurs**, elle s'adresse aux patients atteints de douleurs chroniques et à leur entourage. Elle rassemble environ 150 adhérents, patients, parents et amis, bénévoles et salariés sur l'ensemble du territoire national. Elle organise notamment des permanences dans les établissements de santé et les maisons d'associations. Elle dispose aussi d'une plateforme d'accueil téléphonique, tenue par des patients formés à l'éducation thérapeutique et l'écoute active. Du lundi au vendredi de 10 heures à 12 heures, de 15 heures à 18 heures et de 20 heures à 21 heures.  
Tél. : 0800 510 310

<http://www.association-afvd.com/>

**L'association Fibromyalgie France** diffuse de l'information auprès des malades, soutient des actions de recherches, agit comme porte-parole des patients et de leurs familles auprès des pouvoirs publics et des professionnels de santé. Elle dispose de nombreuses délégations régionales et antennes départementales pour être au plus près de ses membres.

[www.fibromyalgie-france.org/associationsuite.html](http://www.fibromyalgie-france.org/associationsuite.html)

**L'Association Sparadrap** agit pour les enfants dans le monde de la santé, en diffusant de nombreux guides pratiques. Parmi ses sujets de prédilection, la prise en charge de la douleur chez les enfants. Elle a publié récemment un guide très complet à ce sujet : les différents médicaments et antalgiques, et tous les gestes techniques expliqués aux enfants et à leurs parents.

[www.sparadrap.org/index.php](http://www.sparadrap.org/index.php)

### LIRE



#### OUVRAGE

**L'Anti-douleur**, par le Pr Didier Bouhassira, dans la collection « Agir pour guérir ». Médicaments, thérapies cognitives, méditation de pleine conscience, hypnose, acupuncture et autres médecines complémentaires sont autant de solutions potentielles qu'il faut apprendre à connaître et à utiliser pour tirer profit de nos ressources cérébrales. Elles sont décrites ici afin de permettre au lecteur de trouver des pistes pour soulager sa douleur au quotidien.

Éd. Le Cherche midi, 208 pages, janvier 2018