

Physiologie de la douleur

Phénomène complexe et normal à la fois, la douleur est un signal d'alerte indiquant à notre cerveau que quelque chose d'inhabituel se passe à l'intérieur de notre corps. Mais derrière ces réactions réflexes se cachent des mécanismes bien identifiés. Découvrez-les, ainsi que les modes d'action des différents médicaments antidouleur.

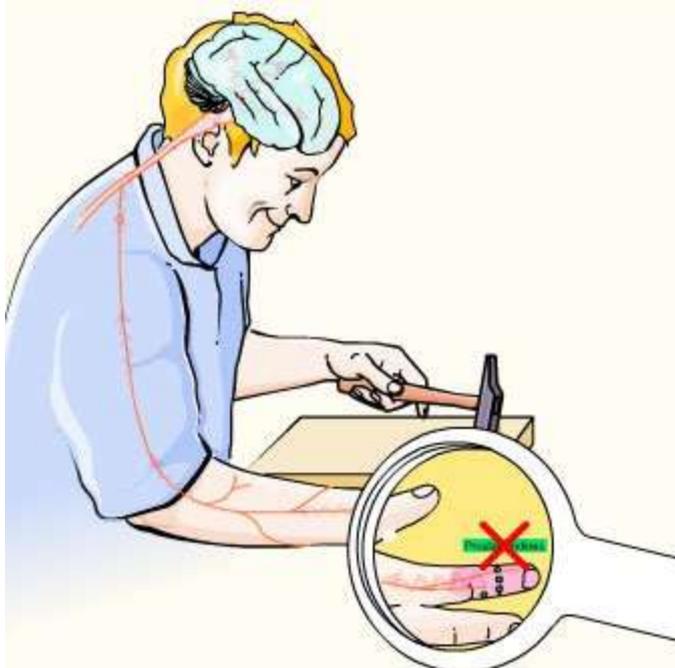
La douleur



Lorsqu'on se donne un coup de marteau, des récepteurs envoient un signal dans les fibres nerveuses de la douleur, jusqu'à la moelle épinière et au cerveau, où est perçue la douleur.

Les différentes façons de calmer la douleur :

➤ Les antalgiques



Antalgiques, anti-inflammatoires

ex : aspirine, paracétamol,

Utilisation : Douleurs faibles à modérées.

Ils agissent en inhibant la fabrication d'une substance : la prostaglandine E2. Cette molécule est libérée par l'inflammation due au choc, et sensibilise les récepteurs de la douleur. Si on bloque sa fabrication, la sensation de douleur est diminuée.

➤ **Les anesthésiques :**



Anesthésiques locaux

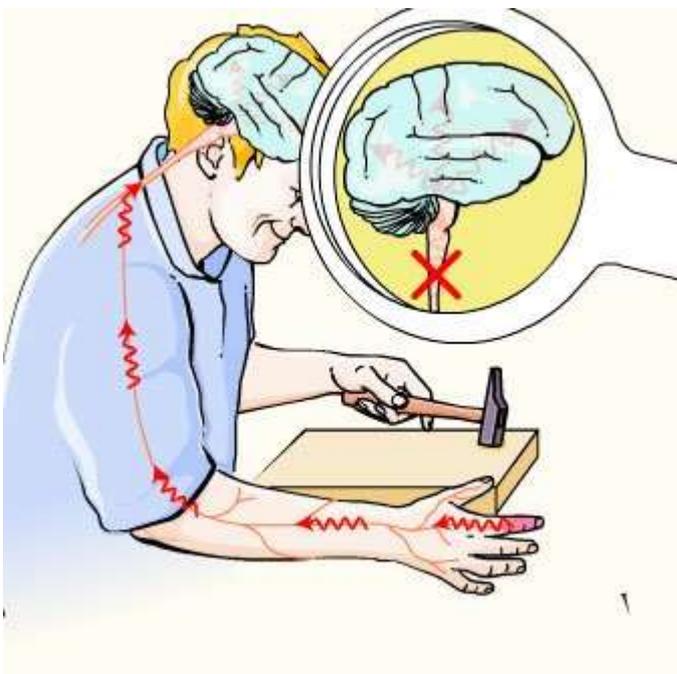
ex : lidocaïne, péridurale,...

Utilisation : interventions chirurgicales.

Ces médicaments agissent directement sur la fibre nerveuse et inhibent la conduction de l'influx nerveux.

Avec ce type de produit, la transmission du signal douloureux est très faible et la douleur n'est pas ressentie.

➤ **Les stupéfiants :**



Les opiacés ou morphiniques

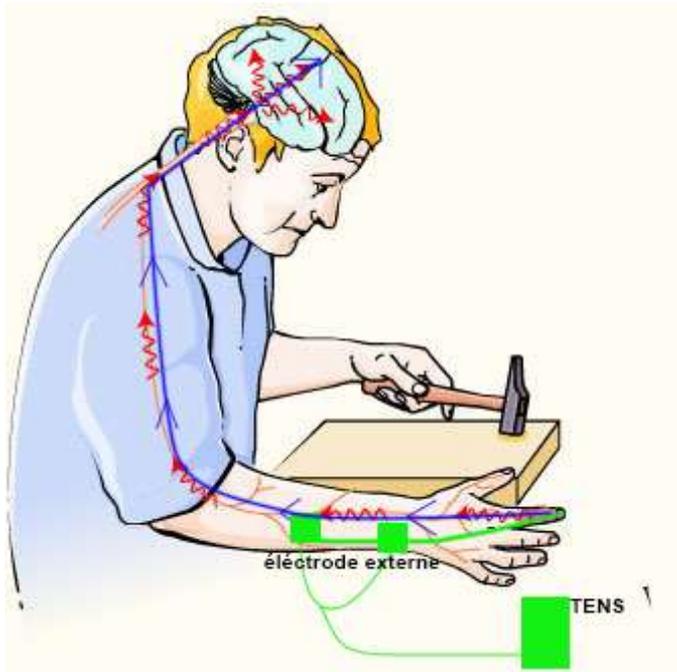
ex : morphine, codéine, tramadol,...

Utilisation : douleurs intenses.

Ces médicaments se fixent sur des récepteurs, qui inhibent la transmission de l'influx nerveux aux centres de la douleur.

Fort risque de dépendance

➤ **Le tens (neurostimulation électrique transcutanée):**



Utilisation : douleurs chroniques, neuropathiques

Mise en place d'**électrodes externes** sur le membre atteint.

Elles envoient, via les nerfs, de l'impulsion électrique sur basse fréquence, ce qui provoque une sensation de fourmillements qui est renvoyée au cerveau.

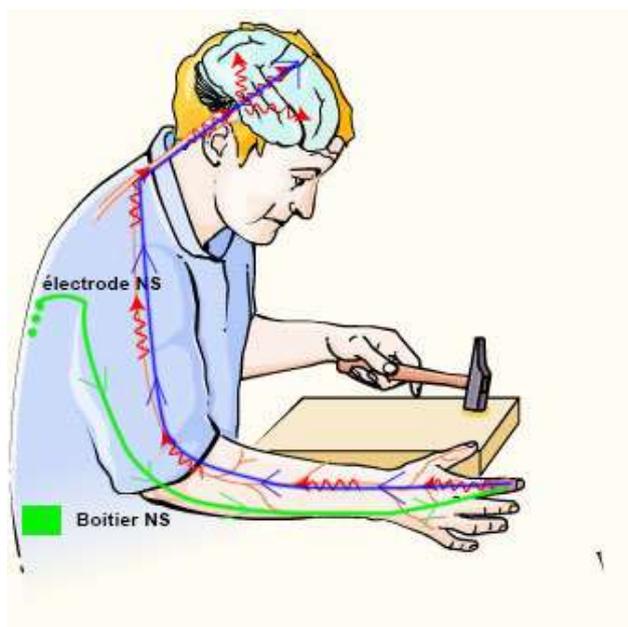
Ce qui tronque le message de douleur.

Les fréquences utilisées sont plus hautes que celle du neurostimulateur médullaire car les électrodes sont externes.

➤ **Le neurostimulateur médullaire :**

Utilisation : douleurs chroniques, neuropathiques

Implantation d'une ou plusieurs électrodes entre la moelle osseuse et la colonne vertébrale.



Elles envoient, via les nerfs, de l'impulsion électrique sur basse fréquence, ce qui provoque une sensation de fourmillements qui est renvoyée au cerveau.

La douleur est un message lent : 2m/s. Le courant électrique est plus rapide et arrive en premier au cerveau, ce qui tronque le message de douleur. Il laisse cependant passer une partie du message de douleur.

Vu que la stimulation dépend de l'espace entre la colonne et la moelle (donc de la position du porteur) à chaque changement de position, il faut modifier l'intensité du signal à l'aide d'une télécommande.

Douleur

*Dossier réalisé en collaboration avec le Pr Didier Bouhassira, unité Inserm 987
"Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur", Centre d'évaluation et de
traitement de la douleur, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt - mai 2016*

La douleur serait à l'origine de près de deux tiers des consultations médicales, c'est pourquoi elle est l'objet de nombreuses études, aussi bien fondamentales que cliniques. Particulièrement active, cette recherche est indispensable pour comprendre plus précisément les mécanismes en jeu dans la douleur et, ainsi, permettre l'élaboration de nouveaux traitements. Pour que la douleur ne soit plus vécue comme une fatalité.

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".

La douleur reposant donc avant tout sur le **ressenti du patient**, cela la rend difficile à quantifier et à qualifier. De plus, elle n'est **pas systématiquement liée à une lésion**, une caractéristique qui complexifie encore son étude.

De la main au cerveau, le parcours de l'information douloureuse

Il est néanmoins possible de décrire le parcours de l'information douloureuse dans l'organisme, avec l'exemple de la **douleur aiguë** provoquée par une main posée par inadvertance sur une plaque brûlante : la brûlure va stimuler des **terminaisons nerveuses**, localisées au niveau de la peau dans ce cas, mais que l'on retrouve dans d'autres tissus (muscles, articulations, viscères...). De là, l'information va se propager le long des **nerfs nocicepteurs** pour être transmise à la **moelle épinière**, puis au **cerveau**.

Ce n'est qu'une fois arrivé au cerveau que le signal est identifié comme une douleur, et que nous avons mal. Cependant, avant même ce décryptage du signal douloureux, la main a été délogée de la source de chaleur grâce à un **arc réflexe** situé au sein de la moelle épinière. C'est également à ce niveau qu'interviennent les premiers systèmes de modulation de la douleur. Impliquant le neurotransmetteur GABA ou les endomorphines, ils diminuent la douleur ressentie. Malheureusement, dans certaines conditions, d'autres systèmes endogènes peuvent au contraire exacerber l'information douloureuse.

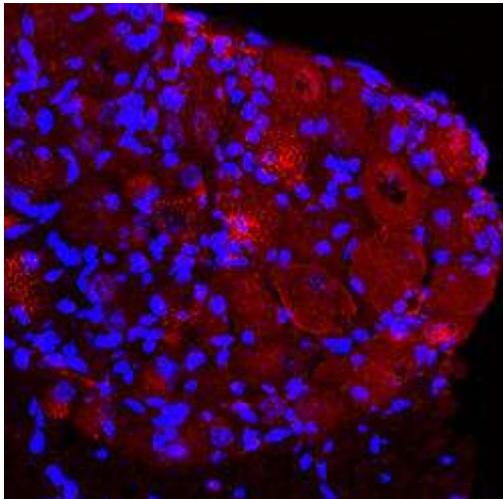
La douleur aiguë joue donc **un rôle d'alarme** qui va permettre à l'organisme de réagir et de se protéger face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique. Mais quand la douleur est **chronique**, ce mécanisme d'alarme n'est plus justifié : **la douleur devient** dans ce cas **une maladie à part entière**.

Le syndrome d'insensibilité congénital à la douleur (ICD)

Très rare, le syndrome d'insensibilité à la douleur (ICD) se caractérise par une absence, ou une diminution très forte de la sensation douloureuse, depuis la naissance. Cette maladie d'origine génétique provoque la plupart du temps une atteinte des fibres nerveuses transmettant l'information douloureuse. L'étude des rares cas de patients atteints par cette maladie permet aux chercheurs – en élucidant les mécanismes d'absence de douleur – d'améliorer la compréhension de la douleur *normale*.

Douleur inflammatoire, neuropathique ou mixte ?

On distingue habituellement deux catégories de douleur, aiguë et chronique, en fonction de leur durée. La **douleur aiguë** est intense, mais souvent brève. C'est celle que l'on ressent en se coupant le doigt, par exemple. La douleur est dite **chronique** (ou **pathologique**), lorsque la sensation douloureuse excède trois mois et devient récurrente. Entrent dans cette catégorie certaines douleurs musculaires, les [migraines](#) ou encore des **douleurs associées à des lésions nerveuses**.



© Inserm, F. Scamps

Etude pour le traitement des neuropathies sensitives périphériques

Différentes formes de douleurs peuvent en outre être distinguées selon les mécanismes physiologiques en jeu :

- les **douleurs inflammatoires**, qui recouvrent toutes les douleurs associées aux phénomènes d'inflammation (il s'agit souvent de douleurs **articulaires**),
- les **douleurs neuropathiques**, associées à des **atteintes du système nerveux** central et périphérique (lésion de la moelle épinière, du nerf sciatique...),
- les **douleurs mixtes**, qui associent une composante inflammatoire et une composante neuropathique, comme dans les lombo-sciatiques. Ces douleurs sont souvent rencontrées dans le cadre de cancers ou après une chirurgie.

Dans certains cas, comme la **fibromyalgie**, les **troubles fonctionnels intestinaux**, aucune lésion (inflammatoire ou neurologique) ne peut être identifiée : les mécanismes de ces douleurs sont encore mal connus. Le terme de **douleurs dysfonctionnelles** a été proposé pour les nommer, car ces douleurs pourraient être liées à des dysfonctions des systèmes endogènes de modulation de la douleur.

La douleur et son contexte

La douleur est subjective : elle peut être ressentie de façon extrêmement différente selon les individus, mais aussi chez une même personne, selon son environnement. Ces variations s'expliquent par le lien étroit entre la douleur et le contexte psycho-social. L'imagerie cérébrale a permis de montrer que **les centres cérébraux responsables de la perception de la douleur** sont **étroitement liés aux centres des émotions**. Ce lien a également été mis en évidence par des études montrant qu'un individu dont l'attention est sollicitée ressentira moins la douleur qu'un individu focalisé sur l'événement douloureux.

Près de 30% de la population victime de douleurs chroniques

D'après une vaste étude française menée auprès de 30 155 personnes représentatives de la population générale, **les douleurs chroniques affectent environ 30% des adultes**. Cette incidence augmente avec l'âge. Dans les deux tiers des cas, les douleurs sont d'intensité modérée à sévère. Elles affectent davantage les femmes et les catégories socio-professionnelles les moins favorisées. **Les douleurs neuropathiques concernent quant à elles près de 7% des Français**, avec un pic entre 50 et 64 ans. Ces douleurs touchent davantage des personnes ayant des professions manuelles et vivant en milieu rural.

Les douleurs répertoriées affectent principalement le dos, le cou et les épaules, les membres, la tête, l'abdomen. Elles sont souvent associées à des [dépressions](#), une anxiété, des troubles du sommeil et une altération de la qualité de vie. De par cet impact et les recours au système de soins induits, la douleur a **un coût socio-économique élevé**.

La migraine, cas typique de douleur

En France, près de 11 millions de personnes souffrent de migraines, environ 15% des femmes et 7% des hommes. Cette affection entraîne des *crises* récurrentes, souvent insupportables, dont la durée varie de quelques heures à plusieurs jours.

Les chercheurs ont mis en évidence des facteurs de risque, notamment génétiques, et connaissent mieux les mécanismes en cause. Si les motifs de déclenchement des crises restent encore mal identifiés, des médicaments efficaces ont été découverts pour leur prise en charge : les **triptans**.

[Pour en savoir plus sur les migraines](#)

Soulager la douleur

Les médicaments

Les **douleurs inflammatoires** sont aujourd'hui bien prises en charge grâce aux antalgiques de référence : le **paracétamol**, l'**aspirine**, ou encore la **morphine** et ses dérivés pour les douleurs les plus rebelles. Efficaces contre des douleurs aiguës, ces médicaments présentent des **effets secondaires non négligeables** (troubles gastriques et rénaux, tolérance et dépendance à la morphine ...), s'ils sont utilisés de façon prolongée, voire chronique.

Les douleurs neuropathiques, le plus souvent liées à une lésion du système nerveux, répondent très mal aux antalgiques précédents, à part à certains **opioïdes**. Mais, les effets secondaires à long terme de ces derniers ne permettent pas de les utiliser en cas de douleurs chroniques. De ce fait, les principaux traitements aujourd'hui utilisés sont des **antidépresseurs**, ainsi que des **antiépileptiques**. Ces deux types de médicaments présentent moins d'effets indésirables. Toutefois, ils n'ont qu'une **efficacité modérée**, et observable chez seulement environ 50% des patients. D'où la nécessité de trouver d'autres pistes thérapeutiques.

Les traitements non pharmacologiques



© Inserm, F. Guénet

Fauteuil de Musicothérapie

Acupuncture, relaxation, sophrologie ou encore **hypnose** : de nombreuses approches non médicamenteuses ont pris une place importante dans les centres antidouleur. Chez certains patients, elles permettent parfois de diminuer les prises médicamenteuses.

La **stimulation électrique médullaire** est par ailleurs utilisée depuis de nombreuses années chez des patients atteints de radiculopathies, notamment des lombosciatiques chroniques. La technique consiste à implanter des électrodes le long de la dure-mère, une membrane qui entoure la moelle épinière. Celles-ci sont reliées à un stimulateur, lui-même implanté sous la peau du patient au niveau de l'abdomen. Le système est contrôlé par une télécommande externe qui permet au patient de déclencher des stimulations quand la douleur augmente. Ces stimulations brouillent le message douloureux et réduisent son intensité.

La mesure de la douleur

Bien que la douleur soit subjective puisqu'elle repose sur un ressenti personnel, il existe des **outils pour la caractériser et l'évaluer**. Des questionnaires et des échelles de douleur

permettent d'en décrire les symptômes, d'en mesurer l'intensité et l'impact sur la qualité de vie. Pour les adultes, l'échelle la plus utilisée est l'échelle numérique, graduée de 0 pour une absence de douleur, à 10 pour la douleur maximale imaginable. Pour les enfants, les médecins utilisent souvent une échelle avec des visages. Concernant les douleurs neuropathiques, deux échelles - développées en France mais utilisées à l'international - permettent respectivement de diagnostiquer ce type de douleurs (**DN4**) et d'évaluer leur intensité (**NPSI**). Ces outils aident les équipes médicales à adapter le traitement.

La recherche très active dans le champ de la douleur

La recherche sur la douleur est très active. En France, le **Réseau Inserm de recherches sur la douleur** regroupe une trentaine d'équipes autour de thématiques de recherche tant fondamentales que cliniques.

Mieux comprendre

De **grandes avancées dans la compréhension de la douleur** ont été accomplies ces dernières années, en particulier concernant les mécanismes en jeu dans la douleur chronique.

Ainsi, il a été montré que **la douleur n'est pas uniquement neuronale** : les cellules gliales du système nerveux central et **certaines cellules immunitaires** sont aussi impliquées dans l'apparition des douleurs, en particulier dans celle des douleurs neuropathiques. Si certaines fonctions gliales sont altérées, ces cellules sécrètent des substances (glio-transmetteurs) qui stimulent les neurones sensoriels et exacerbent la douleur.

La découverte du phénomène de **sensibilisation périphérique et centrale** a par ailleurs permis de comprendre qu'après une intervention chirurgicale ou une lésion nerveuse, il existe une **hypersensibilité à la douleur, qui persiste parfois durablement**. Cela explique en partie pourquoi des événements douloureux postérieurs peuvent être ressentis de façon exacerbée chez certains patients.

Voir la douleur

Les techniques d'imagerie cérébrale, et notamment l'**IRM fonctionnelle (IRM-f)**, ont indéniablement permis à la recherche sur la douleur de franchir une étape importante. Grâce à elles, **la douleur peut être identifiée, visualisée, voire quantifiée au niveau cérébral**. Elles permettent en particulier de traduire en images les liens étroits entre douleur et émotion.

Elargir l'arsenal thérapeutique

D'autres équipes tentent d'**améliorer l'arsenal thérapeutique médicamenteux** :

A Clermont-Ferrand, l'équipe d'Alain Eschalier (unité Inserm 1107) a analysé les **mécanismes d'action de traitements existants**, pour identifier de nouveaux mécanismes et de nouvelles cibles. L'objectif : développer des antalgiques plus puissants et/ou mieux

tolérés. Ces chercheurs ont notamment mis en évidence l'action du **paracétamol**, suractivant d'abord des récepteurs TRPV1 puis inhibant des canaux calciques Cav3.2 au niveau central. Bloquer ces canaux serait intéressant pour renforcer l'effet antalgique du médicament. L'équipe a également étudié la **morphine** : ces travaux ont montré que son effet antalgique et ses effets indésirables (nausées, vomissements, risque de dépendance...) sont découplés et passent par des voies biologiques différentes. En activant uniquement la voie associée à l'effet antalgique (impliquant un canal TREK-1), les chercheurs tentent de développer un antalgique aussi puissant que la morphine, mais dénuée de ses effets indésirables.

A l'[Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire](#) (Sophia-Antipolis), une autre équipe s'inspire de molécules naturelles : En criblant des toxines secrétées par des plantes ou des animaux, les chercheurs ont découvert deux toxines dans le venin du serpent Mamba, capables d'inhiber fortement des récepteurs impliqués dans la sensation douloureuse (récepteurs ASICs). Ces molécules seraient aussi puissantes que la morphine, mais dénuées de ses effets indésirables. Ils ont baptisé ces toxines les **mambalgines** et travaillent actuellement à la synthèse de dérivés, aussi efficaces et non toxiques.

D'autres équipes encore travaillent sur les **morphines endogènes** : les **enképhalines**. Ces molécules naturellement secrétées par l'organisme en cas de douleur ont un effet antalgique. Des chercheurs ont montré qu'en inhibant leur dégradation, on obtenait une diminution de la douleur. Leur stratégie repose donc sur l'administration d'**inhibiteurs mixtes d'enképhalinasés (DENKIs)**, chargés de dégrader les enképhalines. Un médicament administrable par voie orale se fondant sur cette approche est en cours de développement, pour le traitement de douleurs neuropathiques chroniques d'origine diabétique. Une start-up (Pharmaleads) mène actuellement [un essai clinique de phase II](#) en France, au Royaume-Uni et en Bulgarie, pour évaluer son efficacité et sa sécurité.

La **toxine botulique** commence également à se faire une place dans l'arsenal des molécules utilisées pour lutter contre les douleurs périphériques. En plus de son effet myorelaxant, des travaux ont en effet montré qu'elle soulageait la douleur, en agissant sur les fibres nerveuses sensorielles. Son injection sous-cutanée, au niveau de sites douloureux bien localisés, soulage efficacement certains patients. En outre, [des chercheurs ont montré que des injections répétées de la toxine pérennisent l'effet antalgique pendant six mois, sans effet indésirable notoire](#). Les chercheurs tentent maintenant d'identifier les patients répondeurs à ce traitement.

Vers une prise en charge sur mesure

Beaucoup de travaux visent à **personnaliser le traitement de la douleur**, en identifiant les patients qui répondent bien à un traitement donné, que ce soit pour les médicaments existants ou ceux en développement. Dans ce but, des marqueurs de réponse biologiques, génétiques, cliniques sont recherchés : ils permettront d'éviter, non seulement de traiter inutilement certaines personnes avec une molécule inefficace chez eux, mais aussi de passer à côté de sous-groupes de patients répondeurs à une nouvelle approche thérapeutique. A ce jour, les marqueurs identifiés, plutôt cliniques, sont par exemple utilisés pour savoir si un patient souffrant de douleurs neuropathiques doit bénéficier d'un traitement par antidépresseurs ou par antiépileptiques. Ces marqueurs sont issus de résultats de tests

psychophysiques qui permettent une évaluation très fine des symptômes, pour distinguer des sous-types de patients présentant *a priori* un même type de douleur. Dans cette veine, le projet européen [DOLORisk](#) a pour objectif d'identifier les facteurs de risques et les déterminants des douleurs neuropathiques, afin de repérer les patients les plus vulnérables et de développer de nouveaux traitements personnalisés.



© Inserm, E. Begouen

Centre d'évaluation et de traitement de la douleur de l'hôpital Ambroise Paré

D'autres équipes encore travaillent au développement de **stratégies non médicamenteuses**, notamment à celui de la **stimulation magnétique transcrânienne**, utilisée contre des douleurs sévères et résistantes aux traitements. Cette technique est développée en alternative aux stimulations électriques centrales, parfois efficaces mais nécessitant l'implantation d'électrodes dans le cerveau. La stimulation magnétique est, quant à elle, non invasive et dénuée d'effets indésirables : une bobine placée sur le cuir chevelu du patient émet un champ magnétique ciblé, qui permet de modifier les transmissions nerveuses dans les zones de contrôle de la douleur. L'idée est d'améliorer ainsi le fonctionnement de ce contrôle.

Cette technique est utilisée en routine au sein de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), depuis 2014. Des chercheurs des hôpitaux Ambroise-Paré (Boulogne-Billancourt) et Henri-Mondor (Créteil) ont montré que cette approche permet d'obtenir **un effet antalgique, durable sur six mois, chez des patientes atteintes de fibromyalgie**. Le protocole utilisé a compris une phase d'induction reposant sur dix séances en deux semaines, puis une phase d'entretien à raison d'une séance par mois. Elle soulage la douleur chez environ un tiers des patients éligibles. La stimulation magnétique transcrânienne fait également l'objet d'une vaste étude clinique, [TRANSNEP](#), dans le **traitement des douleurs neuropathiques**. L'objectif de cette étude est de comparer l'effet de la stimulation de deux zones du cerveau, le cortex préfrontal et le cortex moteur. Quatre CHU y participent : Boulogne-Billancourt, Créteil, Nantes et Saint-Étienne. Les premiers résultats sont attendus fin 2017.