

**Séance commune
Académie des sciences
Académie nationale de médecine**

mardi 5 mai 2009

9h30 – 17h30

**Grande salle des séances, Institut de France
23 quai de Conti – 75006 Paris**



Institut de France/Fessy G.

« La douleur : comprendre la douleur pour la maîtriser »

***Séance commune organisée dans le cadre du Comité de liaison
Académie des sciences – Académie nationale de médecine***

Membres du Comité de liaison

*Jean-François Bach, Jacques-Louis Binet,
Pierre Ambroise-Thomas, Raymond Ardaillou, Georges David, René Mornex,
Gérard Orth, Charles Pilet, José-Alain Sahel, Alain-Jacques Valleron, Jean-Didier Vincent*

Coordinateurs

Bernard ROQUES, de l'Académie des sciences, **Jean CAMBIER**, de l'Académie nationale de médecine



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



PROGRAMME

- 9h30 ***Ouverture, introduction***
De la nociception à la douleur de l'homme
- La nociception***
- 9h45 **Transmission et intégration du message nociceptif : physiologie de la douleur aiguë et chronique :** **Bernard Calvino**, Laboratoire de neurobiologie, Ecole supérieure de physique et de chimie industrielles de la ville de Paris, UMR CNRS 7637, Paris
- 10h15 **Les mécanismes moléculaires qui génèrent le signal douloureux :** **Michel Lazdunski**, de l'Académie des sciences, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, CNRS UMR 6097, Sophia-Antipolis
- Le vécu douloureux***
- 10h45 **La douleur comme émotion : mécanismes neurologiques et conséquences psychosociales :** **Jean Decety**, Departments of Psychology & Psychiatry, University of Chicago, USA
- 11h15 **Le langage de la douleur et son rôle dans la mémorisation d'un fait douloureux :** **Bernard Laurent**, Centre antidouleur, INSERM 879, CHU St-Etienne
- 11h45 **Présentation du Prix de la Fondation NRJ - Institut de France et des lauréats 2009 :** Luis Garcia-Larrea, Inserm U879, Université Lyon 1 et John N. Wood, Wolfson Institute for Biochemical Research à Londres
- 12h *Déjeuner libre*
- 14h **L'imagerie de la douleur :** **Anthony Jones**, Neuro-Rheumatology, Human Pain Research Group, Salford - Manchester, UK
- 14h30 **Vivre sans la douleur :** **Nicolas Danziger**, INSERM U713, Département de neurophysiologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
- 15h **Génomique et génétique des systèmes impliqués dans la douleur :** **Isabelle Decosterd**, Unité d'antalgie, Service d'anesthésiologie, Université de Lausanne, Suisse
- 15h30 *Pause*
- Traiter la douleur***
- 16h **Régulation et contrôle de la nociception par les systèmes opioïdes :** **Bernard Roques**, de l'Académie des sciences, Université Paris Descartes, Pharmaleads SAS, Paris
- 16h30 **Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) et leurs partenaires : modulateurs des douleurs chroniques :** **Joël Bockaert**, de l'Académie des sciences, Institut de génomique fonctionnelle, UMR CNRS 5203, INSERM U661, Montpellier
- 17h **Traitement de la douleur chronique par stimulation corticale : efficacité et mécanismes d'action :** **Jean Pascal Lefaucheur**, Service de neurophysiologie-explorations fonctionnelles, CHU H. Mondor, Créteil
- 17h30 **Conclusion : De la nociception à la douleur de l'homme : la douleur dans la relation médecin-malade :** **Jean Cambier**, de l'Académie nationale de médecine

INTRODUCTION

Le fonctionnement harmonieux des organismes vivants est conditionné par un échange permanent d'informations. Ainsi la douleur correspond à un signal indiquant l'existence d'une altération dans une région donnée de l'organisme. Préservée au cours de l'évolution, mesurable par sa composante sensorielle dite "nociception", la douleur prend chez l'homme une dimension émotionnelle très importante.

Le but du colloque est de présenter les circuits qui véhiculent le message douloureux (B. Calvino), les mécanismes qui le génèrent (M. Lazdunski) au niveau de cibles spécialisées dénommées nocicepteurs, l'« éclatement » de ce message dans diverses régions cérébrales, visualisé par neuroimagerie (A. Jones) et enfin les sensations qui accompagnent les différents types de douleurs. Ces sensations sont désormais bien codifiées (aiguës, chroniques, inflammatoires, neuropathiques etc.) et leur singularité sera décrite. Ceci conduira à discuter (J. Decety et B. Laurent) de la manière dont est vécue la douleur y compris celles dites psychosomatiques quelquefois considérées à tort comme imaginaires.

L'irruption des techniques de génétique et de génomique a permis de montrer que certains gènes sont exprimés sélectivement lors d'épisodes douloureux (I. Decosterd). Ces découvertes rendent compte de l'existence de personnes atteintes d'une insensibilité quasi totale à la douleur. Ce handicap congénital est souvent compensé par des rêves, des simulations, voire des auto-mutilations. Il contribue à comprendre les aspects neuropsychologiques de la douleur (N. Danziger) : quels liens relie la douleur à l'image corporelle, comment la perçoit-on chez l'autre, en quoi est-elle un « marqueur de l'humanité » ? Et enfin comment la gérer ?

De ce point de vue, en dépit de la profusion de travaux de recherche fondamentale, aucun médicament réellement nouveau n'a été mis sur le marché depuis 25 ans. La possibilité d'utiliser nos morphines internes en les protégeant de leur inactivation enzymatique par des inhibiteurs, a conduit au concept d'analgésiques « physiologiques ». L'un d'eux entre désormais en essais cliniques (B.P. Roques). D'autres possibilités sont explorées, en particulier le blocage de plusieurs récepteurs, tous liés aux protéines G (J. Bockaert). Enfin les méthodes de stimulation y compris transcrânienne se révèlent très efficaces dans certaines douleurs chroniques (J.P. Lefaucheur). Les méthodes actuelles de traitement de la douleur, leur opportunité, l'importance de l'effet placebo, seront discutées de manière critique en clôture de la réunion par Jean Cambier.

Ces exposés, et les débats qu'ils susciteront, devraient faire le point sur ce problème majeur de santé publique qu'est la douleur.

Transmission et intégration du message nociceptif : physiologie de la douleur aiguë et chronique

Bernard Calvino

Laboratoire de Neurobiologie

*École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris, UMR 7637
CNRS*

Les principaux éléments sous-tendant les mécanismes physiologiques de la douleur sont présentés dans cette communication. Selon la définition de l'IASP (International Association for the Study of Pain), la douleur est « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes ». La douleur est donc une expérience s'articulant autour de quatre composantes fondamentales : (i) sensori-discriminative ; (ii) affective et émotionnelle ; (iii) cognitive et (iv) comportementale.

Le terme de « nociception » caractérise la composante sensori-discriminative de la douleur, en relation avec le fait qu'elle met en jeu des stimulations sensorielles de forte intensité, celles qui sont « susceptibles de remettre en cause l'intégrité physique de l'organisme ». D'un point de vue physiologique, une stimulation périphérique nociceptive déclenche une cascade d'événements conduisant à l'intégration des informations codant pour les différents aspects de la douleur: cette cascade met en jeu des récepteurs (nocicepteurs périphériques), des voies médullaires ascendantes, des relais dans l'encéphale intégrant ces informations douloureuses (principalement au niveau du tronc cérébral et du thalamus) et enfin des sites de projection corticaux (cortex somesthésiques primaire et secondaire, mais aussi insulaire et cingulaire). Des perturbations peuvent être à l'origine du prolongement dans le temps du processus à l'origine de la douleur conduisant au développement d'une douleur chronique, qui laisse le plus souvent le thérapeute désarmé et pour laquelle l'apport de la recherche n'en est encore qu'à ses balbutiements. La douleur perd alors sa signification de signal d'alarme pour évoluer vers un véritable syndrome chronique dont les effets délétères sont le plus souvent handicapants. La douleur chronique résulte de processus de sensibilisation périphérique (inflammation, lésion de nerf) et centrale (neuroplasticité).

Les mécanismes moléculaires qui génèrent le signal douloureux

Michel Lazdunski

Membre de l'Académie des sciences, Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, CNRS, Université de Nice-Sophia-Antipolis

Les stimuli douloureux sont traduits en signaux électriques au niveau des terminaisons nerveuses spécialisées, les nocicepteurs.

Comment une température élevée, une température très basse, une stimulation mécanique intense (un coup de marteau sur un doigt, la pénétration d'une aiguille, un pincement fort de la peau, une distension viscérale, ...) sont-elles transformées en stimulus douloureux ? Les systèmes macromoléculaires chargés de cette conversion du stimulus douloureux en signal électrique sont des canaux ioniques dont l'ouverture est commandée par la température chaude ou très froide, ou par la déformation des terminaisons nerveuses sous l'effet du stimulus mécanique. Les canaux ioniques qui détectent les changements de températures élevées qui conduisent à la douleur sont désormais bien identifiés. Ces canaux ioniques travaillent en équipe, et ensemble, permettent des détections sensorielles douloureuses au degré près. De la même manière les canaux ioniques qui transforment une perception froide intense en douleur sont eux aussi assez bien identifiés, de même que les canaux qui comptent dans la perception mécanique douloureuse. Il existe des canaux spécifiques à un stimulus donné : chaud (TRPV1, TRPV3), froid (TRPM8) et des canaux multi-fonctions susceptibles de répondre à la fois au chaud, au froid et à la stimulation mécanique (TREK et TRAAK).

Les seuils de déclenchement d'ouverture de ces canaux sont modulés par les différents composants produits en situation d'inflammation et les mécanismes de ces régulations sont eux-aussi désormais bien établis. Cette régulation abaisse le seuil de réponse au stimulus douloureux. Par exemple l'action coordonnée des canaux TRPV1 et TREK produira un déclenchement de la perception douloureuse cutanée à 42°C mais lors d'une inflammation les seuils de réponse de ces canaux à la température sont complètement changés et la perception douloureuse cutanée apparaîtra spontanément à la température de 30°C.

L'acidité est-elle aussi un facteur essentiel dans la douleur Elle survient dans les hématomes, dans les milieux inflammatoires, quand les tissus sont en carence d'oxygène et de glucose (ischémie cardiaque, crampes), dans les tissus envahis par les tumeurs. Là encore, il existe dans les nocicepteurs des canaux ioniques spécialisés capables de convertir une stimulation acide en signal électrique qui produira la sensation douloureuse. Ces canaux spécialisés sont les canaux ASIC (Acid Sensitive Ion Channels). Ils sont eux aussi modulés dans leur fonctionnement par les situations inflammatoires qui vont les rendre plus sensibles à des très petites fluctuations acides, plus actifs, plus nombreux, présents dans des fibres sensorielles où ils n'étaient pas avant l'inflammation. Le tout amenant bien entendu à nouveau une perception douloureuse plus intense.

Une fois le signal douloureux généré au niveau des nocicepteurs, il faut le conduire électriquement jusqu'à la moelle épinière (corne dorsale). Là encore, les entités moléculaires impliquées dans cette conduction sont des canaux ioniques. Certains d'entre eux sont très particuliers au système nociceptif et ils sont aujourd'hui bien identifiés. Ce sont les canaux sodium voltage dépendants déjà cibles de très nombreux médicaments utilisés dans les différents types de douleur et en particulier dans les douleurs neuropathiques. Les mutations de certains de ces canaux ioniques conduisent à la perte génétique totale des sensations douloureuses. Lorsque le signal douloureux atteint la corne dorsale, dans la moelle épinière, il met en marche des neurones centraux (par opposition aux neurones périphériques qui perçoivent les stimuli). Là encore, le dialogue entre les neurones périphériques et les neurones centraux est une affaire de canaux ioniques. A ce niveau également, il existe des phénomènes de sensibilisation, de mise en mémoire, très associés à la production des douleurs chroniques. Les mécanismes de base de ces phénomènes sont désormais assez bien compris dans leur principe.

Les progrès accomplis récemment dans l'identification des principaux « générateurs de « bioélectricité » de la douleur devraient pouvoir conduire à une meilleure compréhension des mécanismes des médicaments existants et surtout à la conception de nouveaux médicaments infiniment nécessaires pour traiter les très nombreux patients qui ne répondent pas, ou mal, aux traitements existants.

**La douleur comme émotion :
mécanismes neurologiques et conséquences psychosociales**

Jean Decety, Irving B. Harris

Professeur de psychologie et de psychiatrie à l'Université de Chicago

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle. Cette expérience, associée à la nociception, est nécessaire à l'équilibre homéostatique et à la survie de l'individu. La douleur permet de signaler un danger et incite à le fuir ou l'éviter. L'expression de la douleur procure un autre avantage adaptatif : elle joue le rôle d'un signal social qui peut, dans certains contextes et selon les relations interpersonnelles, motiver des comportements prosociaux.

Durant ces cinq dernières années, de nombreux travaux utilisant les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelles (IRMf, MEG and ERPs) indiquent que la perception de la douleur d'autrui – empathie pour la douleur – est associée à l'activation d'un réseau cérébral relativement spécifique, incluant le cortex cingulaire antérieur (dorsal et ventral), l'insula antérieure, l'aire motrice supplémentaire, la substance grise périaqueducale, et dans certains cas, le cortex somatosensoriel et l'amygdale. Il est à noter que ce réseau n'est pas seulement impliqué dans le traitement de stimuli nociceptifs mais plus simplement dans la détection et la réaction attentionnelle aux stimuli saillants négatifs.

Je passerai en revue des travaux de mon laboratoire qui montrent comment l'activité au sein de ce réseau est modulée par des variables psychosociales comme celles impliquées dans la stigmatisation et l'attribution de responsabilité. Nous verrons également les modifications anatomofonctionnelles au cours du développement de l'enfant (à partir de 5 ans) et de l'adolescent en réaction à la douleur d'autrui et son origine (accidentelle ou intentionnelle), en particulier au sein du cortex orbitofrontal médian et latéral. L'ensemble de ces études contribue à caractériser les mécanismes computationnels impliqués dans la cognition sociale. Ces connaissances sont nécessaires pour éclairer les dysfonctions associées à des désordres psychopathologiques neurodéveloppementaux comme les troubles de conduite chez l'enfant et la psychopathie chez l'adulte qui font l'objet d'études dans mon laboratoire.

Références

- Decety, J., & Michalska, K.J. (under review). Changes in the neural circuits underlying empathy and theory of mind during childhood, adolescence and adulthood.
- Akitsuki, Y., & Decety, J. (2009). Social context and perceived agency modulate brain activity in the neural circuits underpinning empathy for pain: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, in press.
- Decety, J., Echols, S.C., & Correll, J. (2009). The blame game: the effect of responsibility and social stigma on empathy for pain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, in press.
- Decety, J., Michalska, K.J., & Akitsuki, Y. (2008). Who caused the pain? A functional MRI investigation of empathy and intentionality in children. *Neuropsychologia*, 46, 2607-2614.
- Lamm, C., Batson, C.D., & Decety, J. (2007). The neural substrate of human empathy: effects of perspective-taking and cognitive appraisal. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 42-58.

Le langage de la douleur et son rôle dans la mémorisation d'un fait douloureux

Bernard Laurent

Centre antidouleur de St Etienne, INSERM 879, CHU St. Etienne

S'intéresser au langage de la douleur est indispensable car il est la porte d'entrée de presque tous les diagnostics médicaux. Il permet de valider la réalité d'une maladie donc sa précision est essentielle, mais il est aussi subjectivité et cette composante est essentielle dans la relation médecin malade. Le langage est sa seule médiation alors que bien d'autres plaintes médicales peuvent être attestées par des objectivations paracliniques : on enregistre le sommeil, les vertiges, la mémoire ... alors que nul examen ne peut mesurer la douleur.

La douleur intense se prête mal au discours descriptif avec une émotion qui sidère le discours et parfois la mimique et le comportement sont plus éloquents que les mots, en particulier chez l'enfant ou le vieillard. Plusieurs échelles d'analyse de comportement sont utilisables lorsque le discours est imprécis ou inexistant chez le patient non communicant. La première pédagogie de lutte contre la douleur à partir des années 70 a été de diffuser largement des échelles de mesure verbales ou numériques, la mesure « visuo spatiale » du type thermomètre étant considérée comme la plus fiable pour suivre une douleur aiguë. Le souhait du médecin est de connaître les composantes topographiques, temporelles, évolutives et d'intensité de la douleur et certains documents préviennent le malade de ce glossaire médical. Les échelles verbales complexes comme le « Mc Gill questionnaire » interrogent la douleur de façon qualitative sur de nombreux qualificatifs sensoriels et émotionnels mais la profusion des termes et leur rareté ne sont pas gage de précision. Les études qui ont comparé une même situation douloureuse chez un même patient avec différentes échelles montrent des contradictions inhérentes à toute évaluation subjective : poser la question d'un pourcentage d'amélioration est souvent différent de la simple comparaison des échelles visuelles. Mais le médecin interroge aussi la subjectivité en essayant de connaître les références douloureuses du patient pour situer la description de la douleur actuelle.

La douleur chronique est également difficile à décrire pour d'autres raisons . Le malade est las de répéter une douleur qui n'est pas accessible au traitement. La lombalgie ou la fibromyalgie génèrent une souffrance à la fois physique et morale où le discours ne sera plus seulement descriptif mais persuasif exerçant une pression sur le médecin dans une situation vécue comme une injustice. Le handicap principal de la communication de la douleur est lié à la culture médicale: le médecin a des présupposés anatomiques et physiologiques sur la douleur et il attend consciemment ou non une description conforme aux manuels de médecine. Évidemment le patient n'a pas cette culture et quand il essaie de se l'approprier pour convaincre davantage il est facilement démasqué. L'échange médecin malade conduit parfois à l'affrontement de deux subjectivités. L'un a construit son savoir sur une description désaffectivée et technique, l'autre dit sa souffrance et sa frustration. Le biais cognitif le plus délétère du médecin dans le décryptage du discours du douloureux chronique est cette tendance à disqualifier un discours trop émotionnel, métaphorique, symbolique pour le rejeter en dehors du champ organique.

La douleur est à la fois somatisation et sémantisation et ces deux aspects interagissent. L'idée générale est double : anticiper ou imaginer une douleur connue c'est déjà se préparer à souffrir . Nommer la douleur et la maladie peut donc participer à l'amplification douloureuse. Le nom devient déterminant dans la survenue d'une maladie quand le milieu médical est incertain sur son mécanisme. Il en est ainsi des syndromes de douleur chronique dits fonctionnels: fibromyalgie, dyspareunie, spasmophilie, colopathie fonctionnelle, céphalée de tension... Rend-on service au patient avec ces diagnostics ? oui si l'on suit des études qui ont montré que le nomadisme médical diminuait avec ces qualificatifs; non si le terme n'est pas expliqué et dédramatisé, laissant le malade aux prises avec des sites internet aux explications non validées.

La mémoire d'un fait douloureux et de son contexte est constamment sollicitée dans les consultations médicales lorsque la douleur a disparu et que le malade raconte ses symptômes ou l'effet des médicaments antalgiques. Cette mémoire est complexe associant des aspects explicites (verbalisables) et implicites (expérientiels). Parmi les composantes explicites, il y a le contexte spatial et temporel (où et quand ?), les caractères spécifiques de la douleur (siège, qualité, intensité), les mesures prises (médicaments, chirurgie, hospitalisation ...) et surtout le contexte émotionnel avec l'anxiété, les réactions végétatives et le stress... Le rappel d'une douleur à distance ne sera jamais limité à l'intensité nociceptive : on peut revivre la situation contextuelle et émotionnelle de la douleur sans ressentir précisément la sensation physique. En d'autres termes la mémorisation est beaucoup plus celle de la souffrance que celle de la nociception . Le plus étrange dans la mémoire de la douleur est la réapparition d'une douleur ancienne oubliée ce que l'on nomme la douleur fantôme. Ainsi les douleurs personnelles sont stockées dans notre mémoire somatique et peuvent réapparaître de façon exceptionnelle, soit par évocation précise du contexte de survenue, soit par lésion nerveuse comme dans la désafférentation des amputés.

Finalement la douleur est transmise par le langage mais une part d'elle même échappe au langage et même aux processus conscients. Elle peut être stockée et réévoquée automatiquement, déclencher des conditionnements inconscients ; la première expérience douloureuse lorsqu'elle survient dans la période d'amnésie infantile de la prime enfance peut générer des dysfonctionnements durables et sans doute des troubles psycho-comportementaux de l'âge adulte que nul ne rattache à sa cause initiale. Plusieurs travaux d'observation longitudinale de prématurés ayant subi des gestes douloureux de réanimation sont publiés et attestent de cette empreinte durable.

L'Imagerie de la douleur

Antony Jones

Neuro-Rheumatology, Human Pain Research Group, Salford – Manchester, U.K.

Les différentes méthodes d'imagerie fonctionnelle cérébrale nous ont aidé à comprendre les mécanismes de la douleur chez l'homme et identifier le réseau neuronal, ou 'matrice' cérébrale, qui nous permettent de percevoir la douleur. Nous commençons maintenant à comprendre la fonction de ce réseau, et la complexité de l'expérience douloureuse normale et patho-physiologique. Par exemple, comment est-il possible qu'une personne souffrant d'arthrite ressente le même niveau de douleur que celle perçue par une personne atteinte de fibromyalgie, processus qui ne produit pas de dommage tissulaire ?

Cette matrice de la douleur est divisée en deux parties. Une partie est spécialisée dans la localisation de la douleur et l'autre partie gère les réponses émotionnelles à celle-ci. Cette dernière possède une forte densité de récepteurs pour les opiacés naturels (telle que enképhalines et β -endorphine). Nous avons développé une technique pour visualiser la réponse aux opiacés endogènes et nous avons établi que ce système est activé au cours des douleurs arthritique et neuropathique. Ceci nous donne la possibilité d'élaborer de nouveaux traitements pour augmenter la puissance de ce système, par exemple en utilisant les inhibiteurs d'enképhalinases dont nous entendrons parler au cours de cette séance.

L'avantage des opiacées en général pour les gens souffrant d'arthrite est qu'on peut diminuer la souffrance sans réduire l'information discriminative qui est essentielle pour préserver l'articulation.

La perception de la douleur dépend d'un contexte psychologique dans lequel on trouve : mémoire, anticipation, attention et contexte émotionnel. Par exemple, nous avons démontré que l'anticipation est plus importante que la puissance du stimulus pour percevoir l'intensité émotionnelle de la douleur. Ces effets sont dépendants des certitudes et des croyances. Nous avons récemment démontré que les effets analgésiques du placebo sont très dépendants du niveau d'anticipation et du caractère des individus. Il est établi que, au moins une partie des effets analgésiques du placebo dépend de l'activité du système opiacé endogène.

Ce phénomène 'placebo' pose un problème pour l'évaluation de la réponse aux substances analgésiques et devrait nous aider à développer des essais de thérapies plus efficaces, mais peut-être également d'augmenter les effets du placebo en clinique.

Finalement il est nécessaire de confronter les problèmes posés par la douleur patho-physiologique rencontrée dans la douleur psychologique et neuropathique.

Récemment on a mis en évidence que les douleurs comme la fibromyalgie sont étroitement liées aux détresses psychologiques bien que les mécanismes ne soient pas clairement identifiés. Des évidences issues de notre laboratoire suggèrent que ces malades ont des difficultés à moduler l'attention portée à la douleur par comparaison avec les personnes qui n'en souffrent pas ou qui souffrent de maladies arthritiques. Ces observations peuvent nous donner des indications sur les mécanismes initiaux de ce type de douleur. Avec nos collègues, nous avons commencé à étudier les mécanismes neuropharmacologiques de certains processus douloureux, mettant en évidence de manière préliminaire un dysfonctionnement des systèmes dopaminergique et opiacé. La dernière observation est particulièrement intéressante car il y a trois études chez des patients souffrant de douleur issue d'un post-infarctus cérébral qui ont démontré une diminution de l'expression des récepteurs opiacés dans la matrice sensorielle de la douleur.

En conclusion, on commence à percevoir l'organisation cognitive mise en jeu dans la perception de la douleur chez l'homme.

Vivre sans la douleur

Nicolas Danziger

*Département de Neurophysiologie Clinique, Consultation de la Douleur et INSERM U713,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris*

L'insensibilité congénitale à la douleur (ICD) est un syndrome clinique très rare qui se caractérise dans sa forme la plus sévère par une diminution radicale ou une absence totale de sensation douloureuse depuis la naissance.

Une telle pathologie suscite un intérêt souvent mêlé d'une certaine fascination. Le rôle fondamental de la douleur comme signal d'alarme contribuant à la survie de l'espèce, l'enracinement profond de sa signification symbolique dans le registre religieux, la crainte qu'elle inspire à tout être humain comme marque de sa vulnérabilité donnent à la représentation d'un « homme sans douleur » une connotation à la fois magique et inquiétante.

En même temps, l'insensibilité congénitale à la douleur constitue une situation particulièrement intéressante pour le clinicien et le chercheur, dans la mesure où elle permet d'appréhender certains mécanismes neurophysiologiques de la nociception ainsi que des aspects psychologiques de l'expérience douloureuse rarement abordés dans le champ de la médecine.

A partir du cas de certains patients et à travers l'exposé de nos propres recherches, nous évoquerons en particulier des questions telles que les liens entre douleur corporelle et douleur psychique, l'importance de la douleur dans la constitution de l'image corporelle et son rôle dans la représentation de la douleur d'autrui.

Génomique et génétique des systèmes impliqués dans la douleur

Isabelle Decosterd

Unité d'antalgie & Unité de recherche douleur, Service d'anesthésiologie & Département de Biologie Cellulaire et de Morphologie, Université de Lausanne, Suisse

Nous ne sommes pas tous égaux face à la douleur ! La sensation et l'émotion désagréable que représente la douleur sera différente en fonction, entre autres, de notre patrimoine génétique ainsi que de la modulation d'expression des gènes survenant dans le cadre d'un traumatisme ou d'une maladie initiatrice de la douleur. Ces altérations vont contribuer pour certaines à la persistance de la douleur dans le temps, ceci même après guérison de la pathologie de base. Actuellement la douleur chronique est ainsi considérée comme l'expression d'une dysfonction du système nerveux et les nouvelles thérapeutiques n'ont plus pour but une analgésie mais se tournent vers de nouvelles cibles moléculaires pouvant restaurer une fonction normale du système nerveux.

Les récents travaux de génétique humaine et de génomique proposent ces nouvelles cibles thérapeutiques. Il est établi que des associations entre polymorphisme génétique sur les récepteurs aux opiacés μ et δ , les nocicepteurs à la température (Transient récepteur potentiel V1 et A1) et les voies métaboliques des analgésiques (cytochrome P450 2D6) contribuent à des seuils différents de perception de la douleur ou altèrent la réponse aux opioïdes. De plus, en partant de travaux translationnels de l'animal de laboratoire à l'homme, les groupes de CJ Woolf et MB Max ont récemment identifié un polymorphisme décrit comme protecteur face à la chronicisation de la pathologie douloureuse chez environ 15 % de la population. En effet une altération de fonction de l'enzyme GTP cyclohydrolase GCH1 élève le seuil de la douleur et est associée avec une meilleure évolution quant à la persistance de la douleur après discectomie (décompression chirurgicale lors d'une hernie discale).

La transmission du potentiel d'action dans les neurones nociceptifs est en relation avec l'activité des canaux sodiques voltage-dépendants, et en particulier l'isoforme Nav1.7. Des mutations avec perte de fonction ou gain de fonction de ce canal vont conduire à une absence congénitale de perception de la douleur, ou à des maladies douloureuses graves, rebelles aux traitements comme l'erythermalgie, ou au syndrome de douleur extrême paroxystique. Nous nous intéressons particulièrement à des molécules pouvant réguler l'activité de canal et certains de nos nouveaux résultats seront présentés pendant cet exposé.

Nous avons étudié aussi dans un modèle animal de douleur neuropathique par combinaison d'analyse à large spectre (microarray) et microdissection au laser les altérations d'expression des gènes. Cette analyse s'est faite dans les neurones nociceptifs lésés et non-lésés ainsi que dans les zones de projection centrales de la corne dorsale de ces deux populations neuronales. Plus de mille gènes « bougent » dans chacune de ces conditions par rapport aux contrôles. Le résultat le plus intéressant montre une altération importante des processus immunitaires et inflammatoires centraux dans les régions de projection des nerfs lésés suggérant une contribution majeure de la glie aux symptômes douloureux. En parallèle, dans les zones de projection des nerfs non-lésés, les altérations se retrouvent dans des familles de gènes responsables de la communication neuronale. Ces résultats suggèrent une implication importante de la moelle épinière dans les symptômes de douleur extra-territoriale comme les allodynies (perception douloureuse lors d'un stimulus normalement non douloureux) et les hyperalgésies (perception douloureuse exagérée). Nous espérons par ces travaux et l'étude des gènes cibles que nous avons identifiés, apporter de nouvelles cibles thérapeutiques permettant, pour le futur, une restauration d'une fonction normale du système de transmission, de modulation et de perception de la douleur.

Régulation et contrôle de la nociception par les systèmes opioïdes

Bernard P. Roques

*Membre de l'Académie des sciences, Professeur Emérite de l'Université Paris Descartes,
Pharmaleads SAS, 11 rue Watt, 75013 Paris.*

Les peptides opioïdes endogènes enképhalines sont secrétés dans toutes les structures centrales et périphériques à proximité des récepteurs opioïdes mu et/ou delta [1]. Ces effecteurs endogènes sont à la fois plus affins que la morphine et plus efficaces sur le plan pharmacologique. Par ailleurs leur libération est basale ou tonique (par exemple sous l'influence d'une douleur) et ce, spécifiquement dans les structures impliquées dans le contrôle de ce stimulus à l'encontre de la morphine qui, molécule exogène, inonde de manière ubiquitaire tous les récepteurs opioïdes concernés ou pas par un stimulus donné (nociceptif par exemple).

Ces données montrent l'intérêt d'utiliser ces opioïdes endogènes pour réduire voire éliminer les influx nociceptifs et accéder ainsi à un contrôle physiologique de la douleur [revue dans 2]. Néanmoins ces modulateurs naturels de la douleur ont une durée d'action extrêmement courte (< 5 mn). Nous avons donc proposé le concept d'inhibiteurs mixtes, molécules capables de bloquer les deux métallopeptidases (néprilysine et aminopeptidase N) qui inactivent par clivage les enképhalines [2,3]. Récemment l'un de ces inhibiteurs, PL37, a été développé chez Pharmaleads. Cette molécule possède une excellente biodisponibilité orale et s'est montrée très efficace sur les modèles animaux prédictifs les plus couramment utilisés dans l'exploration des douleurs neuropathiques et neuroinflammatoires : ligature partielle du sciatique, rat diabétique, douleur induite par la vincristine, test à la formaline (1^{ère} phase) et douleur provoquée par administration tibiale de cellules tumorales [4].

Dans tous ces modèles, la réponse à des doses *per os* de 12 à 50 mg/kg est antagonisée par le méthyl naloxonium, antagoniste opioïde incapable d'entrer dans le cerveau, suggérant la prépondérance du contrôle nociceptif par le système enképhalinergique périphérique [5]. On observe de plus une très puissante synergie avec la gabapentine démontrée par étude isobologique.

Les études précliniques réglementaires ont démontré l'absence de toxicité aux doses prévues chez l'homme ainsi que l'absence des principaux effets secondaires de la morphine (tolérance, dépression respiratoire, constipation, sédation ...). L'ensemble de ces résultats a conduit à l'autorisation par l'AFSSAPS d'un essai de phase I qui va débiter Cette démarche est l'aboutissement d'un long travail qui replace le contrôle de la douleur dans une perspective physiologique [6] et pourrait constituer l'avancée espérée dans le développement d'un nouvel analgésique actif sur les douleurs chroniques. Celle-ci sera menée par les laboratoires Debiopharm qui ont acquis la licence de cet inhibiteur mixte désormais dénommé Debio0827.

- [1] Waksman G et al. (1986) Comparative distribution of the neutral endopeptidase "enkephalinase" and mu and delta opioid receptors in rat brain by autoradiography, Proc. Natl. Acad. Sci. 83:7-13.
- [2] Roques BP et al. (1993) Neutral endopeptidase 24.11. Structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology, Pharmacol. Rev. 95(20) :87-146.
- [3] Chen X et al. (1998) Aminophosphinic inhibitors as transition state analogues of enkephalin-degrading enzymes : A new class of central analgesics, Proc. Natl. Acad. Sci. 95(20) :12028-12033.
- [4] Ménendez L et al. (2008) Inhibition of osteosarcoma-induced thermal hyperalgesia in mice by the orally active dual enkephalinase inhibitor PL37. Potentiation by gabapentin, Eur. J. Pharmacol., 296 :50-55.
- [5] Stein C et al. (2003) Attacking pain at its source : new perspective on opioids. Nature Med. 9 :1003-1008
- [6] Roques BP (2000) Novel approaches to targeting neuropeptide systems. Trends Pharmacol. Sci. 21 :475-483.

Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) et leurs partenaires: modulateurs des douleurs chroniques

Joel Bockaert¹

Xavier Pichon² Alain Eschalier², Philippe Marin¹ et Christine Courteix²

¹ Membre de l'Académie des sciences, Institut de Génomique Fonctionnelle, Universités de Montpellier, CNRS UMR 5203,

INSERM U661, 141 rue de la Cardonille, F-34094 Montpellier Cx 5

²INSERM U 766, Univ. Clermont1 UFR Pharmacie, Univ Clermont1 UFR Médecine, BP 38, 28 Place Henri Dunant, 63001 Clermont-Ferrand Cx 1

Deux types majeurs de récepteurs assurent la transmission synaptique : 1) les récepteurs "canaux " par exemple les récepteurs AMPA et NMDA (transmission glutamatergique) qui ont une action de l'ordre de la milliseconde et sont impliqués dans les fonctions rapides du système nerveux dont la transmission douloureuse, 2) les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) à 7 domaines transmembranaires qui activent des protéines G, elles-mêmes stimulant ou inhibant la production de seconds messagers (cAMP, inositol triphosphate, Ca²⁺, etc..) ou l'activité de canaux ioniques (Ca²⁺, K⁺). Ce sont des récepteurs à action lente (secondes, minutes) impliqués dans la modulation de la transmission synaptique (états de l'humeur par exemple ou modulateurs de la sensation douloureuse aiguë ou chronique de type inflammatoire ou neuropathique. Ces RCPGs sont au nombre de 360 sans compter les récepteurs olfactifs au nombre de 500 à 1000 selon les espèces. Parmi ces récepteurs, on trouve des récepteurs majeurs de la transmission nociceptive comme les récepteurs de la substance P (pro-nociceptifs) ou aux opiacés (anti-nociceptifs). Nous décrivons ici le rôle modulateur des RCPGs dans la régulation des douleurs chroniques inflammatoires (sensibilisation périphérique et centrale) et neuropathiques pour lesquelles peu de traitements sont disponibles. Les antidépresseurs tricycliques (inhibiteurs de la re-capture de noradrénaline) constituent l'un des traitements de référence des douleurs neuropathiques, alors que les inhibiteurs spécifiques de la re-capture de sérotonine (ISRS), mieux tolérés, ont une efficacité limitée. Cette activité modeste pourrait être due à une atteinte fonctionnelle des récepteurs sérotoninergiques participant au contrôle spinal de la nociception, parmi lesquels le récepteur 5-HT_{2A}, impliqués dans l'effet analgésique des antidépresseurs. Ce récepteur interagit avec un groupe de protéines à domaines PDZ (formant un complexe ou « réceptosome ») capables de moduler ses propriétés de transduction du signal. Certaines protéines à domaines PDZ associées au récepteur NMDA (PSD-95, PSD-95) sont également impliquées dans les mécanismes centraux de la douleur neuropathique et inflammatoire.

Nous montrons, chez le rat diabétique, que le découplage des récepteurs 5-HT_{2A} utilisant des peptides perméants) de ses protéines d'association à domaine PDZ (par exemple PSD-95) « resensibilise » ces récepteurs et réduit les douleurs neuropathiques. De plus, ce découplage augmente de manière spectaculaire l'effet anti-hyperalgique des ISRS. Le découplage des récepteurs 5-HT_{2A} de leurs protéines d'association (entre autre PSD-95), comme le découplage des récepteurs NMDA avec leurs propres protéines d'association (PSD-95 et Src : *Nature Med* 14 : 1325-1332, 2008) constituent de nouvelles cibles thérapeutiques des douleurs chroniques.

Traitement de la douleur chronique par stimulation corticale (efficacité et mécanismes d'action)

Jean-Pascal Lefaucheur

*Professeur, Service de Physiologie – Explorations Fonctionnelles,
Hôpital Henri Mondor, Créteil, France*

Les douleurs neuropathiques, liées à une lésion du système nerveux périphérique et/ou central, sont difficiles à traiter. Le traitement pharmacologique repose principalement sur les anticonvulsivants et les antidépresseurs. En cas d'échec, les techniques de neurostimulation, totalement conservatrices et réversibles, représentent une alternative thérapeutique majeure. La neuromodulation analgésique peut s'exercer à trois niveaux: médullaire, cérébral profond, ou cortical. La stimulation médullaire (colonnes dorsales de la moelle) est proposée pour contrôler des douleurs secondaires à des lésions nerveuses périphériques incomplètes, notamment les douleurs radiculaires liées aux échecs de la chirurgie du dos. La stimulation cérébrale profonde, s'appliquant principalement aux noyaux sensitifs du thalamus, est invasive et n'est plus pratiquée en dehors de quelques centres spécialisés. En revanche, la stimulation du cortex précentral (moteur) tend à se développer et s'adresse théoriquement à toute douleur neuropathique chronique rebelle. Les premières études montrant un effet antalgique de la stimulation chronique du cortex moteur au moyen d'électrodes implantées chirurgicalement (dans l'espace épidural) ont été rapportées en 1991-1993 chez des patients présentant des douleurs centrales thalamiques ou des douleurs trigéminales neuropathiques. L'efficacité de la stimulation du cortex moteur a maintenant été confirmée par une vingtaine d'études portant sur plusieurs centaines de patients. Cette efficacité dépend en grande partie de la qualité du positionnement des électrodes épidurales dans le territoire cortical homotopique à la douleur. Par ailleurs, des effets antalgiques transitoires ont également été obtenus par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive du cortex, une méthode non-invasive de modulation de l'activité corticale, de plus en plus étudiée comme nouvel outil de neuromodulation thérapeutique. Les mécanismes d'action impliqués dans les effets antalgiques de la stimulation du cortex moteur mettent en jeu de façon certaine des structures à distance du site de stimulation. Ces structures appartiennent au système limbique (gyrus cingulaire, cortex orbito-frontal) ou aux voies descendantes inhibitrices de la nociception (thalamus, tronc cérébral, moelle). En effet, la neurostimulation implantée, quelle qu'elle soit, affecte préférentiellement les fibres de passage, interneuronales, plutôt que les corps cellulaires neuronaux. Les modélisations concernant la stimulation du cortex moteur à visée antalgique font état d'une activation essentiellement cathodale des axones orientés parallèlement à la surface corticale, localisés dans les couches les plus superficielles du cortex cérébral. Les neuromédiateurs impliqués seraient l'acide gamma-amino-butérique ou les opioïdes. La stimulation corticale semble aussi bien agir sur les aspects sensori-discriminatifs qu'affectivo-émotionnels de la douleur chronique, peut-être en fonction des mécanismes préférentiellement impliqués dans les syndromes douloureux présentés par les patients.

De la nociception à la douleur de l'homme : la douleur dans la relation médecin-malade

Jean Cambier

Membre de l'Académie nationale de médecine

Des gestes invasifs sont réalisés sous hypnose. Une telle mobilisation des dispositifs anti nociceptifs est l'illustration des déterminants psychologiques qui personnalisent la relation médicale. La douleur-maladie, vécue dans la durée, tend à imprimer sa marque exclusive à la vie du patient. Tout en dévoilant l'inégalité de la tolérance à la douleur, le comportement du patient se plie aux réactions de l'entourage. C'est, en premier lieu, au médecin que s'adresse le malade. S'interroger sur les facteurs inconscients qui interviennent dans une telle confrontation revient à se pencher sur l'effet placebo

Les régions du cerveau activées lors d'une analgésie-placebo sont les mêmes que celles qui le sont par les opiacés, le degré d'activation variant suivant que le sujet est haut ou bas répondeur. L'action attribuée à un médicament ou à toute autre intervention médicale à visée thérapeutique lui appartient pour une part. Cette part varie avec la personnalité et les expériences antérieures du patient mais aussi suivant la conduite de l'expérimentation au point qu'une parole malencontreuse, la présentation maladroitement du protocole, les explications relatives au consensus préalable, une rumeur critique relative à l'essai peuvent générer un effet « nocebo ». L'effet placebo qui révèle la confiance et l'attente du patient engage en retour la personnalité du thérapeute.

Chaque médication a ses indications. Chaque fois qu'il est possible, elle s'inscrit dans un programme d'animation : kinésithérapie, ergothérapie voire hydrothérapie ou cures thermales. Pour établir ce programme, le praticien peut faire appel à une consultation spécialisée. Tout centre spécialisé a une vocation de recherche. Pour expérimenter, il faut classer les patients. Or la douleur chronique supporte mal les étiquettes. La démarche qui retient les points communs a pour effet de négliger ce qui fait le propre de la douleur de chacun. La qualité de la relation médecin-malade risque d'en souffrir.

La Société se mobilise contre la douleur, notre réunion en témoigne. Mais n'oublions pas que l'appel du patient est adressé en personne à celui ou à ceux qui ont mission de le soulager. Outre l'arsenal thérapeutique, chacun de ces intervenants dispose d'un « pouvoir de guérir » qui, pour l'acte médical, constitue un complément de valeur ajoutée.