

L'ESSENTIEL

Cerveau & Psycho

Comment soulager la douleur

Les mécanismes

- La douleur aiguë
- De la lésion au cerveau
- Les syndromes chroniques

Les perceptions

- Le souvenir de la douleur
- Une sensibilité variable
- Les souffrances de l'enfant

Les prises en charge

- Les antidouleurs
- L'acupuncture
- La stimulation des neurones



L'ESSENTIEL

FÉVRIER - AVRIL 2014

M 03690 - 17 - F: 6,95 € - RD

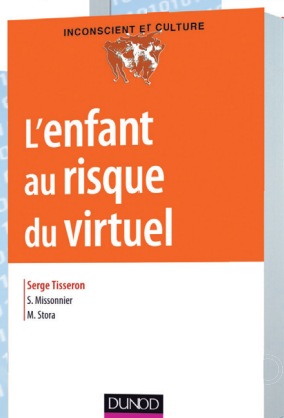


HORS-SÉRIE

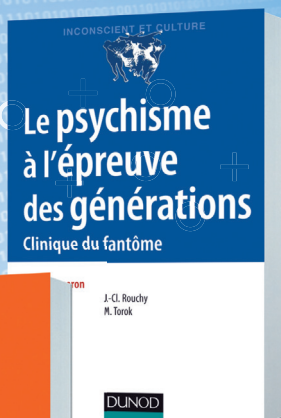
LES POUVOIRS DU VIRTUEL



9782100572854
22 €



9782100573370 - 22 €



9782100573349 - 22,90 €



Le développement des nouvelles technologies a bouleversé nos habitudes sociales. En même temps, les écrans sont devenus capables de nous inviter à un dialogue avec eux...

**Suicide, dépression, faible estime de soi...
des livres pour venir en aide aux psys et aux patients**



9782100587933 - 29 €



9782100589913 - 19 €



9782100593828 - 28 €



9782100598762 - 19 €

Tout le catalogue sur dunod.com

L'ESSENTIEL Cerveau & Psycho

www.cerveauetpsycho.fr

Pour la Science
8 rue Férou, 75278 Paris cedex 06
Standard : Tel. 01 55 42 84 00

Directrice de la rédaction : Françoise Pétry

L'Essentiel Cerveau & Psycho

Rédactrice en chef : Françoise Pétry

Rédactrice : Bénédicte Salthun-Lassalle

Cerveau & Psycho

Rédacteur : Sébastien Bohler

Pour la Science

Rédacteur en chef : Maurice Mashaal

Rédacteurs : François Savatier, Marie-Neige Cordonnier,
Philippe Ribeau-Gesippe, Guillaume Jacquemont, Sean Bailly

Dossiers Pour la Science

Rédacteur en chef adjoint : Loïc Mangin

Directrice artistique : Céline Lapert

Secrétariat de rédaction/Maquette :

Sylvie Sobelman, Pauline Bilbault, Raphaël Queruel,
Ingrid Leroy et Caroline Vanhoove

Développement numérique : Philippe Ribeau-Gesippe

Marketing : Élise Abib, Ophélie Maillet, assistées d'Anaïs Grelet

Direction du personnel et direction financière : Marc Laumet

Fabrication : Jérôme Jalabert, assisté de Marianne Sigogne

Presse et communication : Susan Mackie

Directrice de la publication et Gérante : Sylvie Marcé

Conseillers scientifiques : Philippe Boulanger et Hervé This

Ont également participé à ce numéro : Bettina Debü,
Hans Geisemann

Publicité France

Directeur de la publicité : Jean-François Guillotin

(j.f.guillotin@pourlascience.fr), assisté de Nada Mellouk-Raja

Tél. : 01 55 42 84 28 ou 01 55 42 84 97

Télécopieur : 01 43 25 18 29

Service abonnements

Ginette Bouffaré : Tél. : 01 55 42 84 04

Espace abonnements :

<http://tinyurl.com/abonnements-pourlascience>

Adresse e-mail : abonnements@pourlascience.fr

Adresse postale :

Service des abonnements - 8 rue Férou - 75278 Paris cedex 06

Commande de magazines ou de livres :

0805 655 255 (numéro vert)

Diffusion de Cerveau & Psycho :

Contact kiosques : À juste titres ; Benjamin Boutonnet

Tel. : 04 88 15 12 41

Canada : Edipresse : 945, avenue Beaumont, Montréal, Québec,
H3N 1W3 Canada.

Suisse : Servidis : Chemin des châlets, 1979 Chavannes - 2 - Bogis

Belgique : La Caravelle : 303, rue du Pré-aux-oies - 1130 Bruxelles

Autres pays : Éditions Belin : 8, rue Férou - 75278 Paris Cedex 06

Toutes les demandes d'autorisation de reproduire, pour le public français
ou francophone, les textes, les photos, les dessins ou les documents
contenus dans la revue « Cerveau & Psycho », doivent être adressées par
écrit à « Pour la Science S.A.R.L. », 8, rue Férou, 75278 Paris Cedex 06.

© Pour la Science S.A.R.L.

Tous droits de reproduction, de traduction, d'adaptation et de repré-
sentation réservés pour tous les pays. Certains articles de ce numéro
sont publiés en accord avec la revue Spektrum der Wissenschaft (©
Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft, mbHD-69126, Hei-
delberg). En application de la loi du 11 mars 1957, il est interdit de
reproduire intégralement ou partiellement la présente revue sans au-
torisation de l'éditeur ou du Centre français de l'exploitation du droit
de copie (20, rue des Grands-Augustins- 75006 Paris).

Éditorial

Françoise PÉTRY

Les mots des maux

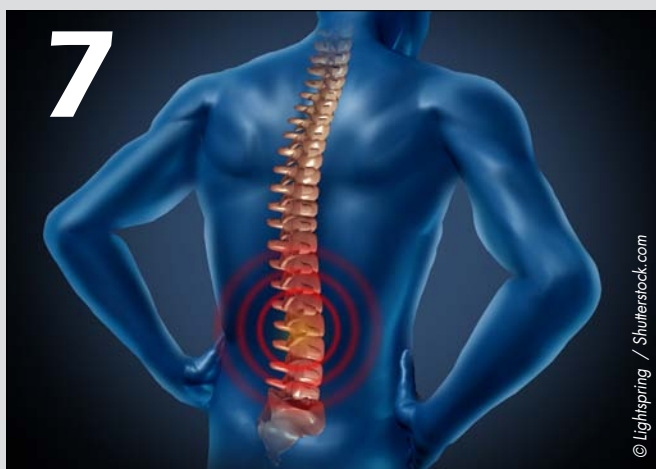
Certaines notions sont difficiles à définir. Il en est ainsi, par exemple, du temps, de l'intelligence, de la conscience ou encore de la douleur. La difficulté transparait souvent dans la multitude des qualificatifs nécessaires pour décrire le terme. Ainsi, une douleur est aiguë, vive, violente, fulgurante, ou sourde, lancinante, diffuse, obsédante, progressive. Elle transperce, brûle, bat, irradie, picote, serre, tire, élance, écrase. Elle est brève ou elle dure. On la supporte – ou non –, on l'endure, la redoute, etc.

Pourtant, pour que le médecin identifie la cause d'une douleur et propose une prise en charge efficace, encore faut-il qu'il puisse en préciser la nature et l'intensité. Face à la difficulté de qualifier et quantifier une douleur, des questionnaires ont été élaborés pour permettre au sujet de choisir les termes qui correspondent à ce qu'il ressent. La situation est encore compliquée par le fait que deux personnes ayant une même lésion ne décrivent pas les mêmes sensations. Qui plus est, une description peut évoluer au fil du temps, par exemple selon l'humeur ou l'état de santé.

Car de nombreux facteurs influent sur la perception de la douleur, tels que le sexe, l'âge, la culture, d'éventuelles maladies associées, la disposition d'esprit, etc. En outre, si la douleur physique est difficile à décrire, la douleur morale, souvent qualifiée de souffrance, l'est encore davantage. De nombreux poètes et écrivains ont appliqué leur art à la dépeindre. Quant à Friedrich Nietzsche, il soutenait dans *Humain, trop humain* (1878) : « Promesse de la science : la science moderne a pour but aussi peu de douleur que possible. »

Certes, la médecine cherche à soulager celui qui souffre, que la douleur soit aiguë ou chronique. Pour autant, une vie sans douleur serait-elle souhaitable ? Non, car la douleur a une fonction vitale : elle signale une lésion, une infection, une anomalie fonctionnelle. De surcroît, certains, tel Alfred de Musset, considéraient même la douleur comme un moyen de se surpasser : « Rien ne nous rend si grands qu'une grande douleur » (*Poésies, La nuit de mai*, 1835).

Comment soulager la douleur



Comprendre la douleur

Il existe différents types de douleurs, celles qui perdurent pouvant être insupportables. Les scientifiques tentent de comprendre les mécanismes neuronaux mis en œuvre.



Percevoir la douleur

Nous ne sommes pas égaux face à la douleur ; des facteurs génétiques, sociaux, culturels et psychologiques modifient sa perception et ses conséquences à long terme.

Les multiples facettes de la douleur 4

Un Français sur trois se plaint de douleurs, mais chaque douleur est unique. La prise en charge doit être adaptée.

Bernard Calvino

Comprendre la douleur

Quand la douleur devient chronique 8

Les scientifiques découvrent, dans les neurones, les bases moléculaires des douleurs aiguës et chroniques.

Frank Porecca et Theodore Price

Un récepteur neuronal de la douleur 16

Le récepteur TRPV1 produit l'information douloureuse. Il est présent dans la peau, la bouche, le cerveau, etc.

Bernard Calvino et Marie Conrath

Le rôle des cellules gliales 23

Les cellules gliales participent aux fonctions des neurones et pourraient entretenir les douleurs chroniques.

Douglas Fields

À quoi sert la douleur? 30

La douleur est utile si elle annonce une menace pour l'organisme et si elle disparaît avec elle.

Nicolas Danziger

Percevoir la douleur

La mémoire de la douleur 34

Une douleur, son contexte et les émotions associées sont gravés dans les circuits de la douleur et de la mémoire.

Bernard Laurent et Gisèle Pickering

La psychologie de la douleur 40

L'humeur et notre attitude vis-à-vis de la douleur influent sur ce que nous ressentons et sur nos décisions.

Howard Fields

Une sensibilité variable 47

Des facteurs psychologiques, culturels, génétiques, etc. interviennent dans la sensibilité à la douleur.

Ingrid Wickelgren

Les souffrances de l'enfant 53

Le fœtus, le bébé et l'enfant ressentent la douleur, laquelle est, aujourd'hui, mieux prise en charge.

Annie Gauvain-Piquard

Ce numéro comporte un encart d'abonnement L'Essentiel Cerveau & Psycho broché sur la totalité du tirage.



L'ESSENTIEL

Cerveau & Psycho

n° 17 - Hors-Série
février - avril 2014

Traiter la douleur

La prise en charge de la douleur doit être pluridisciplinaire ; les médicaments, le suivi psychologique et les méthodes telles que l'hypnose et l'acupuncture ont un rôle à jouer.

En couverture : © CLIPAREA | Custom media / Shutterstock.com

Traiter la douleur

Les cibles thérapeutiques de la douleur

58

Tous les acteurs moléculaires des circuits de la douleur sont des cibles potentielles pour vaincre cette sensation.

Allan Basbaum et David Julius

Les médicaments antidouleur

64

Les antalgiques disponibles soulagent certaines douleurs, mais pas toutes... On manque encore de remèdes efficaces !

C. Chenaf, Ch. Mallet, S. Lolignier et A. Eschaliér

Calmer la douleur

en stimulant les neurones

70

Les techniques de neurostimulation peuvent être utiles lors de la prise en charge des douleurs chroniques rebelles.

J. Nizard, A. Lepeintre, J.-P. Nguyen et J.-P. Lefaucheur

Les paradoxes de l'anesthésie

76

Les produits administrés lors d'une anesthésie diminuent la douleur et apaisent la souffrance inconsciente.

Patrick Barriot

Apprivoiser la douleur

avec l'hypnose

81

L'hypnose diminue fortement les sensations de douleur, qu'elles soient aiguës ou chroniques.

M.-E. Faymonville et A. Vanhaudenhuyse

Le placebo, un effet réel ?

86

Quand on souffre, le placebo stimulerait la libération d'antidouleurs naturellement sécrétés par l'organisme.

Patrick Lemoine

Comment l'acupuncture soulage

90

Les mécanismes de l'acupuncture sont encore méconnus, mais on sait que cette pratique atténue la douleur.

Serge Marchand et Isabelle Gaumond

Art et neurosciences

Les affres de la maladie

94

Avec *La colonne brisée*, Frida Kahlo nous fait partager la douleur chronique dont elle souffrait.

François Sella

Test

Comment décrire la douleur ?

96

Ce questionnaire d'évaluation de la douleur permet de décrire les différentes composantes de la douleur.

Rendez-vous sur le site de Cerveau & Psycho

cerveauetpsycho.fr

Les multiples facettes de la douleur

La douleur présente plusieurs dimensions : sensorielles, émotionnelles et cognitives. La proportion de chacune d'elles, qui varie selon les individus, guide la prise en charge.

« Sois sage, ô ma douleur,
et tiens-toi plus tranquille ! »
Charles Baudelaire,
Recueillement, Les Fleurs du mal (1877)

Baudelaire n'est pas le seul à avoir tenté de calmer sa douleur : les écrivains et poètes ont souvent décrit leurs douleurs et leur désir de les apaiser. Des papyrus égyptiens vieux de plus de 3 000 ans donnent déjà la recette d'un médicament contre la douleur : l'extrait du pavot – l'opium – à partir duquel sera synthétisée la morphine à la fin du XIX^e siècle.

L'expression de la plainte douloureuse est polymorphe. Celle de l'individu ayant une fracture du tibia n'est pas celle de l'opéré du cœur qui se réveille bardé de cicatrices ; celle du rhumatisant dont les articulations sont enflammées diffère de celle de l'amputé qui vit en permanence dans l'hallucination douloureuse de son membre disparu. Quel lien entre toutes ces plaintes ? Et que dire des douleurs sans lésion ou des lésions sans douleur de celui qui est né insensible à la douleur ?

En France, plus de 30 pour cent des adultes se plaignent de douleurs, notamment du dos, du cou et des membres, les lombosciatiques (douleurs du bas du dos) étant les plus fréquentes. Ces douleurs représentent le premier motif de consultation chez un médecin et d'arrêt de travail. Non

seulement la douleur au sens large coûte des millions d'euros à la société rien qu'en France, mais moins de 50 pour cent des patients ayant une douleur chronique – qui dure plus de trois mois – reçoivent un traitement qui les soulage. Ces quelques chiffres disent à eux seuls les enjeux sociétaux, mais aussi de santé publique, associés à la douleur.

Selon l'Association internationale pour l'étude de la douleur, l'IASP (*International Association for the Study of Pain*), « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire réel ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage. »

Les trois dimensions de la douleur

La douleur a d'abord une dimension physiologique : c'est par exemple le cas de la douleur aiguë, sensation provoquée par des stimulations intenses (mécaniques ou thermiques), susceptibles de menacer l'intégrité physique de l'organisme. On parle de douleur par « excès de nociception », le terme nociception venant du latin *nocere*, nuire, et *capere*, recevoir. La douleur aiguë est une fonction sensorielle – au même titre que la vision, l'audition, le goût, l'odorat et le toucher –, qui permet de percevoir ce qui est nocif ; on peut la localiser, la décrire et savoir combien de temps elle dure.

Toutefois, le corps médical chargé du traitement de la douleur sait bien qu'il faut

Bernard Calvino,
professeur
de neurophysiologie
honoraire et ancien
chercheur au CNRS
et à l'INSERM,
a coordonné
ce numéro.

aussi prendre en compte sa dimension émotionnelle : à quel point est-elle désagréable, supportable ? Les conditions modifient en effet la sensation de douleur ; par exemple, le sportif qui se blesse lors d'un match ne prend pas toujours immédiatement conscience de sa douleur. Cette dimension est d'ailleurs difficile à évaluer chez les personnes qui ne peuvent communiquer, le bébé, la personne très âgée ou le malade mental.

La dernière dimension de la douleur concerne sa signification et son interprétation : c'est la dimension cognitive. Chaque individu est unique face au ressenti de sa douleur, qui dépend de l'environnement, de la culture et de la société où il a grandi ; par exemple, dans certaines ethnies, les jeunes apprennent à supporter des douleurs que l'on considère, dans nos sociétés, comme très intenses.

En outre, il n'existe pas une douleur, mais plusieurs catégories de douleurs. La première est la douleur aiguë, que nous avons évoquée, qui correspond au mécanisme le plus usuel : après une atteinte des tissus (lésion, traumatisme, inflammation, infection, etc.), les récepteurs périphériques des neurones sensoriels (ou nocicepteurs) émettent une information douloureuse qui est transmise à la moelle épinière, puis au système nerveux central (moelle épinière et cerveau). C'est alors le cerveau qui fait prendre conscience de la douleur et l'« interprète ».

Pour soulager ce type de douleurs, il suffit de supprimer la cause de la production de l'information nociceptive ou d'en limiter les effets en utilisant des molécules pharmacologiques : les antalgiques périphériques (aspirine et paracétamol principalement ou, plus généralement, les anti-inflammatoires). On peut aussi interrompre la transmission des messages nociceptifs de la périphérie aux centres supérieurs en administrant des antalgiques actifs sur le système nerveux central, tels la morphine et ses dérivés. Enfin, on peut renforcer l'efficacité des systèmes cérébraux qui inhibent la douleur, au moyen d'antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques, qui trouvent là une application utile, mais différente de leur vocation thérapeutique première.

Les douleurs chroniques forment la deuxième catégorie. Elles peuvent être d'origine inflammatoire, au niveau principalement des articulations. Mais elles peuvent aussi être neuropathiques : elles résultent d'une lésion du système nerveux périphérique (section d'un nerf, amputation, etc., ce sont les



douleurs neuropathiques périphériques) ou d'une anomalie dans le cerveau au niveau d'un site de projection ou de relais des voies de la nociception (ce sont les douleurs neuropathiques centrales). Ces dernières sont spontanées, continues, et exacerbées par certains états émotionnels (l'anxiété par exemple) ; on tente de les soulager avec des molécules qui agissent sur le système nerveux.

Enfin, il y a les douleurs chroniques idiopathiques : elles n'ont pas de cause apparente, de sorte qu'on les identifie difficilement. Les bilans cliniques et paracliniques (analyse biologique, imagerie médicale) ne donnent en général aucun résultat positif. Ces douleurs correspondent à une « hyperexcitation » des réseaux nerveux de la nociception.

Douleur sans cause

On a décrit quelques grands syndromes cliniques de douleurs idiopathiques : la fibromyalgie, un état douloureux musculaire chronique, étendu à tout l'organisme ou localisé, associé à une grande fatigue ; le syndrome du côlon irritable, un trouble des intestins et de la digestion ; les glossodynies, douleurs de la langue, et les vulvodynies, douleurs des organes génitaux externes chez la femme.

La douleur est un problème de santé publique. Plus de 30 pour cent des individus sont concernés et sa prise en charge et ses conséquences coûtent des milliards d'euros par an aux pays industrialisés.

En France, la prise en charge de la douleur a été notablement améliorée, notamment depuis les plans gouvernementaux de 1998 et le développement des Centres d'évaluation et de traitement de la douleur. Il en existe dans toutes les grandes villes françaises. Mais beaucoup reste à faire, notamment pour améliorer la qualité de vie des patients. Dans de nom-

moléculaire (le fonctionnement des neurones est modifié). La douleur chronique n'est pas seulement une douleur aiguë qui perdure ; elle correspond à un remodelage cérébral et peut devenir une douleur sans cause.

En 1993, dans *Histoire de la Douleur*, l'historienne Roseline Rey met en valeur le caractère particulier de la douleur : « La douleur n'a pas un statut clairement défini : entre émotion et sensation, la douleur a été constamment ballottée entre deux approches également insuffisantes. L'analyse de la douleur comme émotion, à l'opposé du plaisir, tend à l'exclure du champ d'investigation de la physiologie pour l'inscrire dans celui de la psychologie ou de la philosophie. À l'inverse, en voulant en faire un sens particulier aux côtés des cinq sens traditionnels, la physiologie n'a-t-elle pas ramené le problème de la douleur à un ensemble de recherches sur la spécificité, des récepteurs, des voies de conduction et des centres ? » Voilà le problème bien posé, car on oppose souvent douleur physique, c'est-à-dire ce qui permet d'analyser la sensation, et souffrance morale, phénomène plus large susceptible de menacer l'intégrité psychique et sociale de la personne.

La douleur chronique n'est pas seulement une douleur aiguë qui perdure ; elle correspond à un remodelage cérébral.

breuses situations, ils ressentent des douleurs plus ou moins intenses sans que l'on sache pourquoi, et il est important qu'un dialogue s'installe entre soignants et malades qui doivent comprendre pourquoi et comment tel ou tel traitement est susceptible d'être efficace – ou non – dans leur cas.

En effet, la prise en charge de la douleur est inégale, car on comprend encore mal la physiopathologie de la douleur et la façon de la traiter. Aujourd'hui, on admet que la douleur aiguë (postopératoire par exemple) doit être soulagée, car on dispose de l'arsenal thérapeutique nécessaire. Mais il n'en est pas de même pour les douleurs chroniques, beaucoup plus difficiles à soulager : la prolongation dans le temps du stimulus périphérique provoquant la douleur est dû soit à une inflammation quand une lésion persiste (par exemple dans le cas d'une arthrite), soit à une lésion irréversible d'un nerf ou d'une structure cérébrale qui intervient dans la douleur.

Remodelage du cerveau

Cela entraîne une profonde modification du fonctionnement du système nerveux associé à la douleur aiguë. De sorte que les douleurs chroniques neuropathiques résistent souvent aux antalgiques. Le passage de la douleur aiguë à la douleur chronique transforme durablement l'activité des réseaux de neurones mis en jeu dans la douleur aiguë, en raison d'une propriété essentielle du système nerveux : la neuroplasticité. Cette transformation nerveuse est, d'une part, structurale (la taille et la forme des neurones changent), d'autre part,

Douleur ou souffrance ?

Du sensoriel au psychologique, de la nociception au ressenti de la douleur, la douleur est un processus multifactoriel mis en jeu par le système nerveux. Il n'y a pas un centre de la douleur, mais de nombreuses voies et structures : on suppose qu'il existe une « matrice de la douleur » comprenant un grand nombre de régions du système nerveux central, y compris dans le cerveau de l'affectivité et des émotions. C'est sur cette matrice que s'imprimerait la douleur.

Cette conception de la douleur – à découvrir dans ce dossier – permet de mieux comprendre les différents types de douleurs et favorise une approche globale de leur traitement, physiologique, pharmacologique et psychologique. C'est ce que l'on développe, avec de bons résultats, dans les Centres d'évaluation et de traitement de la douleur, même si, aujourd'hui encore, moins de 40 pour cent des patients atteints de douleurs chroniques sont soulagés, ce qui ne signifie pas que leur douleur disparaît, mais simplement qu'elle s'estompe. Nous ne pouvons nous contenter de ce résultat : les recherches doivent s'intensifier pour que nous puissions vaincre ce fléau ! ■

Bibliographie

S. Marchand,
Le phénomène de la douleur, Comprendre pour soigner, Éditions Masson, 2009.

B. Calvino,
Apprivoiser la douleur, Éditions Le Pommier, 2004.



© Lightspring / Shutterstock.com

Comprendre la douleur

Il existe différents types de douleurs, celles qui perdurent pouvant être insupportables. Les scientifiques tentent de comprendre les mécanismes neuronaux mis en œuvre.

Quand la douleur devient chronique

Les scientifiques découvrent les fondements biologiques des douleurs aiguës et chroniques. Ces dernières perdurent et concernent près de 20 pour cent des adultes.

Frank Porecca

est professeur de pharmacologie et d'anesthésiologie à l'Université de l'Arizona.

Theodore Price

y est aussi professeur de pharmacologie.

Imaginez que vous soyez le médecin traitant d'un patient qui souffre de façon quasi ininterrompue depuis quatre ans, à partir du jour où il s'est fait une entorse à la cheville en descendant d'un trottoir. Les séances de kinésithérapie n'ont atténué sa douleur que temporairement. Les antidouleurs analgésiques (ou antalgiques) ne font guère mieux, les plus puissants épuisant le patient. Aujourd'hui, il est déprimé, il dort mal et ne parvient plus à se concentrer. En parlant avec lui, vous vous apercevez vite que ses pensées aussi sont perturbées. Pourtant, la blessure initiale est guérie. Seule la douleur et ses conséquences persistent. Comment les faire disparaître ?

Ce scénario se déroule chaque jour dans tous les cabinets de médecins, partout dans le monde. Quinze à vingt pour cent des adultes souffrent de douleur persistante, ou chronique. Selon une enquête de l'Organisation mondiale de la santé, environ la moitié des personnes qui développent une douleur chronique n'en sont pas guéries au bout d'un an. Les principales causes en sont les traumatismes physiques (entorses, faux mouvements, etc.), l'arthrite, le cancer et des maladies métaboliques telles que le diabète

qui peuvent endommager des terminaisons nerveuses. Cependant, dans de nombreux cas, on ignore ce qui a déclenché ces douleurs.

En effet, malgré des décennies de recherches sur les causes biologiques de la douleur chronique, et de sa perception, on ignore comment la soulager – même partiellement –, et ses mécanismes ne sont pas encore élucidés. Personne ne sait avec certitude pourquoi certaines blessures – même si elles ne sont pas graves – engendrent des douleurs chroniques, ni pourquoi seules certaines personnes sont concernées.

Une douleur qui perdure

Mais les neurobiologistes progressent : ils découvrent dans les neurones des modifications liées à la douleur chronique. En particulier, ils ont mis en évidence une excitabilité anormale de certains neurones à tous les niveaux du réseau de la douleur. Par exemple, dans la moelle épinière, certaines cellules amplifient les signaux douloureux de façon aberrante après avoir subi une forme « d'apprentissage » moléculaire semblable à celui qui se produit lors de la formation de souvenirs dans la mémoire à long terme.



La douleur chronique est plus influencée par les émotions que la douleur aiguë – qui survient brusquement, mais ne dure pas longtemps. Chez les personnes atteintes de douleur chronique, des modifications de l'activité des régions cérébrales qui contrôlent les sentiments et la pensée expliqueraient en partie certains des effets émotionnels et cognitifs indésirables – de la dépression aux troubles de l'attention – qui apparaissent parfois après plusieurs années de souffrance ininterrompue. Les neurobiologistes ont même découvert que la douleur chronique prendrait parfois la forme d'une maladie neurologique, perturbant certaines régions du système nerveux impliquées dans l'attention, la mémoire et la prise de décision. Ces nouvelles voies de recherche pourraient aboutir à de nouveaux traitements de la douleur chronique.

Nous ressentons la douleur grâce à des neurones sensoriels spécialisés nommés nocicepteurs. Ces cellules sont réparties dans presque tout le corps, leurs prolongements étant rassemblés avec ceux d'autres neurones sensoriels dans de gros faisceaux de fibres nerveuses : les nerfs périphériques. Les nocicepteurs sont sensibles à la pression, à la chaleur ou au froid. Quand ils sont activés par ces stimulus, ils émettent des signaux vers les neurones de la moelle épinière, qui, à leur tour, relaient l'information indiquant une lésion tissulaire – réelle ou non – aux centres cérébraux responsables de la perception de la douleur (voir l'encadré page 11).

L'activation des circuits de la douleur est essentielle pour déclencher les réactions réflexes de protection : ce sont eux qui font que l'on retire immédiatement la main d'une plaque brûlante ou que l'on chasse une guêpe qui se pose sur le bras. Le système nerveux permet de détecter les circonstances où l'on pourrait être blessé : c'est une fonction de protection essentielle à la survie.

En bref

- Les neurobiologistes découvrent dans les neurones les fondements moléculaires de la douleur, qu'elle soit « normale » ou pathologique.
- La douleur chronique met en œuvre un réseau étendu de régions cérébrales ; elle est plus sensible aux émotions que la douleur aiguë – qui ne dure pas.
- Des modifications de l'excitabilité des neurones et des réseaux cérébraux participeraient à la douleur chronique.

Mais cette douleur qui protège et ne dure pas (elle est aiguë) est bien différente de celle qui force certaines personnes à consulter un médecin. Au lieu de s'activer uniquement en présence de stimulus potentiellement dangereux, le circuit de la douleur réagit de façon

Certains patients ont mal lorsqu'ils s'habillent, parce que le contact du tissu sur leur peau stimule anormalement les circuits de la douleur.

inappropriée à un mouvement, à un contact léger ou à diverses actions normalement sans conséquences. Certains patients ont mal lorsqu'ils s'habillent ou se promènent un jour de pluie et de grand vent, parce que le contact du tissu, de l'eau ou du vent sur leur peau stimule anormalement les circuits de la douleur. Dans d'autres cas, la douleur surgit, sans cause apparente. Les sujets ayant des lésions nerveuses parce qu'ils sont diabétiques, par exemple, peuvent ressentir d'intenses brûlures, alors qu'ils sont tranquillement assis sur une chaise.

Une maladie en soi

Contrairement aux messages douloureux « normaux », la douleur spontanée et celle engendrée par des stimulus anodins ne signalent pas une lésion tissulaire et ne confèrent aucun avantage en termes de survie. Cette douleur reflète des anomalies des circuits de la nociception, et représente une maladie en soi.

Au début des années 1980, les neurobiologistes ont commencé à mieux comprendre les causes de ce type de douleur pathologique. Clifford Woolf et ses collègues, de l'*University College* de Londres et de l'Université Harvard, ont révélé chez le rat, qu'à la suite d'une blessure à la patte, les signaux neuronaux émis vers les neurones de la moelle épinière par les nocicepteurs situés sous la peau sont amplifiés. Ces neurones modifiés provoquent des réactions démesurées par rapport aux stimulus signalant une lésion ; en outre, ils sont de plus en plus facilement excitables, réagissant à des stimulus qui sont habituellement trop faibles pour déclencher une réaction.

Certaines hormones ou des molécules inflammatoires que l'organisme produit en réaction aux blessures peuvent sensibiliser les nocicepteurs, une modification responsable d'une hypersensibilité aux stimulus de faible intensité et, par conséquent, de l'apparition de douleurs chroniques. Ces molécules inflammatoires provoquent aussi des courbatures le lendemain d'une séance de gymnastique, une activité qui peut entraîner de petites lésions musculaires. Les syndromes de douleur chronique commencent souvent lorsqu'un nerf périphérique est endommagé, ce qui rend ce nerf – un faisceau de fibres nerveuses dont certaines sont des nocicepteurs – et les nerfs voisins plus excitables. L'hyperexcitabilité des nerfs non lésés entremêlés au nerf endommagé est probablement responsable de la persistance de la douleur après la guérison de la blessure initiale.

Une hyperexcitabilité des fibres nerveuses

En plus de devenir hyperexcitables, les neurones endommagés émettent parfois spontanément des signaux (sans stimulus). Les lésions des nerfs périphériques consécutives à des traumatismes, des maladies telles que le diabète et le cancer, certains traitements médicamenteux ou l'abus de drogues, notamment d'alcool, sont susceptibles de déclencher ce type de décharges spontanées dans les nerfs lésés. Ces fibres nerveuses transmettent alors des signaux persistants au reste des circuits de la douleur : on soupçonne ce mécanisme d'être la cause des douleurs spontanées. Souvent, ces signaux erronés persistent longtemps après la guérison de la blessure.

Les neurobiologistes ont récemment précisé les fondements moléculaires de cette activité spontanée. Elle dépend de l'activité des canaux sodiques voltage-dépendants, des protéines qui laissent entrer les ions sodium dans les cellules en réponse à une modification de la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de leur membrane. Quand ils sont localisés sur la membrane des neurones, ils modulent leur capacité à transmettre des signaux électriques ; leur densité et leur activité – la fréquence avec laquelle ils s'ouvrent et se ferment, par exemple – jouent un rôle notable dans la sensibilité, ou excitabilité, des neurones. On a constaté que chez les personnes atteintes de douleur chronique, ces canaux se concentrent à l'extrémité des

neurones, près de la peau et tout au long des fibres nerveuses, ce qui augmente leur probabilité de décharger.

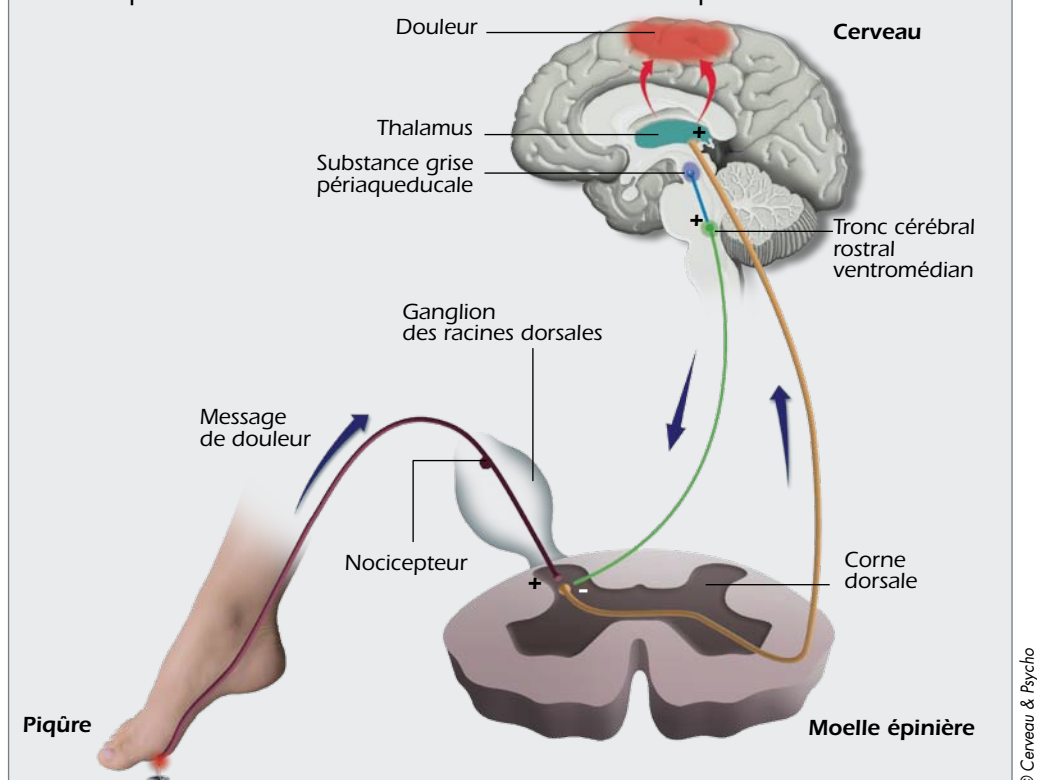
Par exemple, en 2003, nous avons utilisé des molécules fluorescentes pour visualiser un canal sodium particulier (Nav1.8) dans les cellules nerveuses périphériques de rats ayant subi une lésion nerveuse déclenchant une douleur chronique. Nous avons vu que la membrane neuronale était « remodelée » et que les canaux Nav1.8 s'accumulaient près de la lésion. Ce travail suggère qu'en réac-

tion à la lésion, les neurones accélèrent la synthèse et le transport de ces protéines des corps cellulaires localisés près de la moelle épinière jusqu'aux terminaisons nerveuses. Cette redistribution semble être un élément essentiel de la douleur neuropathique, car la douleur disparaît chez le rat quand on empêche ces cellules de produire ces canaux sodium. Des études réalisées chez des patients ayant des lésions nerveuses associées à des douleurs chroniques suggèrent aussi l'implication des canaux sodium.

La perception d'une douleur aiguë ou chronique

Chez une personne normalement sensible à la douleur qui se blesse, les cellules nerveuses réagissant à la douleur, ou nocicepteurs, envoient un message aux neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. Ces derniers transmettent l'information au cerveau, notamment au thalamus, un centre d'intégration supérieur de la douleur. Le cerveau envoie alors un message vers le tissu lésé (ici le pied), de sorte que, par une réaction réflexe, le pied se soulève, évitant une blessure plus grave. Simultanément, des messages cérébraux « descendent » dans la moelle épinière et bloquent l'information douloureuse

entrante: les neurones de la substance grise périaqueducale notamment relaient l'information dans le tronc cérébral rostral ventromédian, qui inhibe les neurones de la corne dorsale. La douleur ne dure pas. Mais dans les syndromes de douleur chronique, les neurones de ces circuits deviennent anormalement excitables ou n'inhibent plus l'information douloureuse entrante: les régions cérébrales de perception de la douleur sont en permanence excitées. Cette signalisation sans cause persiste souvent longtemps après la guérison d'une blessure, engendrant la douleur chronique.



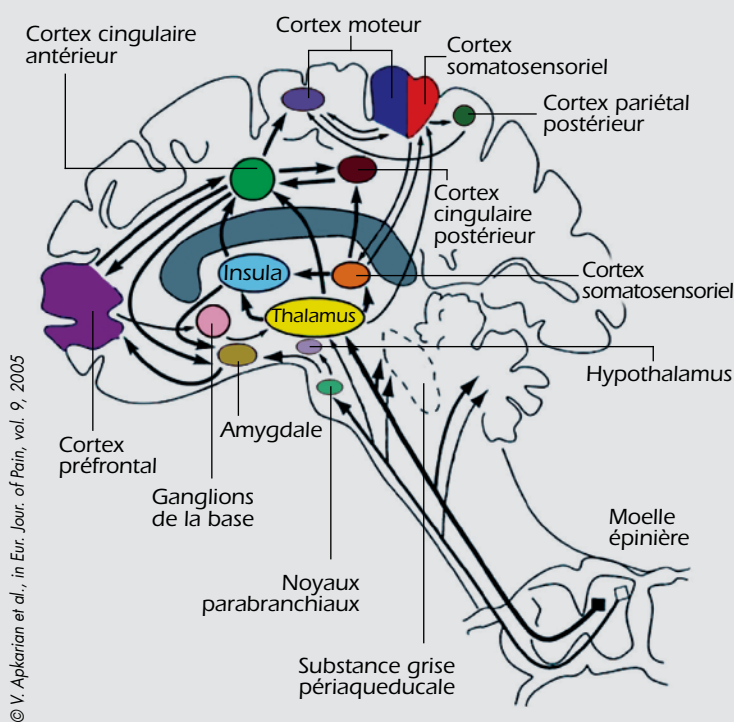
D'autres neurobiologistes étudient les mécanismes de la douleur chronique au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, là où se terminent les fibres nerveuses périphériques. En 1999, Patrick Mantyh, alors à l'Université du Minnesota, et ses collègues ont découvert qu'un sous-ensemble de ces neurones – moins de trois pour cent – de la corne dorsale de la moelle épinière est un élément clé de la douleur chronique. Pour le montrer, ils ont couplé une toxine à un neurotransmetteur, une substance qui participe à la transmission des signaux entre neurones. Quand le neurotransmetteur se lie à son récepteur sur un neurone, le complexe récepteur-transmetteur agit comme un « scalpel » chimique,

tuant le neurone récepteur. Débarrassés de ces neurones de la corne dorsale de la moelle épinière, les rats ne présentent plus aucun signe de douleur chronique, même après une inflammation locale ou une lésion d'un nerf ; au contraire, les rats encore pourvus de ces neurones continuent à présenter des signes de douleur chronique. L'élimination de ce sous-ensemble de neurones ne modifie pas la perception « normale » de la douleur, ce qui implique que ces neurones seraient en grande partie responsables de la douleur pathologique.

Que se passe-t-il dans ces neurones de la moelle épinière quand la douleur devient chronique ? Des données récentes suggèrent qu'ils subissent un processus dit de potentialisation à long terme (LTP pour *Long-term potentiation*), une amélioration durable de la communication entre deux neurones, sur lequel repose également la formation de certains souvenirs. Bien que dans le cerveau la potentialisation à long terme nécessite en général des impulsions haute fréquence (100 hertz ou plus), le neurophysiologiste Jürgen Sandkühler et ses collègues, de la Faculté de médecine de l'Université de Vienne, ont montré, en 2006, que des stimulations basse fréquence émises par des terminaisons nerveuses périphériques lésées peuvent produire une potentialisation à long terme dans certains neurones de la corne dorsale.

La douleur dans le cerveau

Parmi les régions cérébrales impliquées dans la perception de la douleur se trouvent des relais traitant la pensée complexe et les émotions. Par exemple, le cortex préfrontal et l'amygdale, un centre émotionnel, seraient impliqués dans les effets de la douleur chronique sur la cognition, notamment un déficit de l'évaluation des risques et des bénéfices lors d'une prise de décision. Des modifications du cortex cingulaire antérieur, qui contrôle les aspects émotionnels de la douleur, seraient en partie responsables des troubles mentaux, telle la dépression, associés à la douleur chronique.



© V. Apkarian et al., in Eur. Jour. of Pain, vol. 9, 2005

Apprentissage et amplification

Dans ces conditions, quand un neurone est activé, la réaction du neurone récepteur augmente, ce qui participe sans doute à l'amplification des signaux douloureux entrants. Quel que soit le mécanisme, comme la potentialisation à long terme représente un mécanisme moléculaire de stockage des souvenirs dans les neurones, elle pourrait intervenir dans la capacité des neurones de la moelle épinière à entretenir une douleur chronique.

En outre, les circuits nerveux prenant naissance dans le cerveau et descendant dans la moelle épinière peuvent influencer notablement sur les signaux douloureux entrants et la douleur ressentie. Dans ce circuit, les cellules de la substance grise périaqueducale du mésencéphale reçoivent des informations de diverses régions de la couche la plus externe du cerveau (le

cortex), ainsi que des structures cérébrales telles que l'amygdale et l'hypothalamus. Cette région mésencéphalique relaie ensuite les informations vers la région ventromédiane de la moelle allongée, dans le tronc cérébral, la partie la plus basse du cerveau qui fait la jonction entre le cerveau et la moelle épinière. Cette région est aussi nommée tronc cérébral rostral ventromédian. L'activation de ce circuit a une puissante action antalgique, supprimant la douleur qui accompagne les traumatismes ou un stress intense (voir l'encadré page 44).

Le même circuit joue aussi un rôle important quand une douleur aiguë persiste. Comme nous l'avons montré, quand des terminaisons nerveuses sont lésées chez les rongeurs, un ensemble spécifique de cellules du tronc cérébral rostral ventromédian envoie un signal qui amplifie les messages douloureux entrants et prépare le terrain à la douleur chronique. En 2001, par exemple, nous avons détruit sélectivement ces neurones chez le rat à l'aide d'une toxine. Les rats continuaient à souffrir de douleurs chroniques dans une de leurs pattes arrière blessée, mais cette douleur était de courte durée. Nous en avons déduit que la région ventromédiane de la moelle allongée représente un « interrupteur » qui, lorsqu'il ne bascule pas sur la position « éteinte », entraîne la persistance de la douleur chronique.

En 2008, Irene Tracey et ses collègues, de l'Université d'Oxford, ont mis en évidence, sur des volontaires sains, que l'activité neuronale de cette région du tronc cérébral est la même, qu'il s'agisse de symptômes douloureux déclenchés par l'injection de capsaïcine, un composant du piment, ou de douleurs chroniques. Les signaux spontanés des fibres lésées pourraient endommager ces neurones du tronc cérébral, de sorte que les messages qu'ils émettent vers la moelle épinière renforcent les signaux douloureux entrants au lieu de les inhiber.

Sentiments douloureux

Les aires cérébrales qui traitent les signaux nociceptifs contrôlent les circuits de la douleur, mais, en outre, attribuent aux signaux entrants issus de la moelle épinière et de diverses aires cérébrales une connotation désagréable. Cette impression générale dépend des circonstances et des expériences antérieures de la personne, de son atten-

tion et de son humeur, entre autres facteurs psychologiques. Ainsi, la douleur stimule non seulement les aires sensorielles cérébrales, mais elle active aussi les aires impliquées dans les émotions, telles que le cortex cingulaire antérieur, une région contrô-

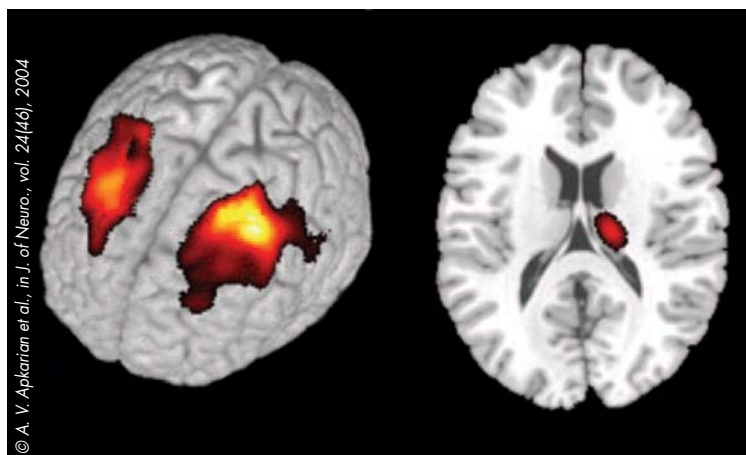
La douleur serait une maladie neurodégénérative aboutissant à un remodelage du cortex cérébral.

lant les aspects émotionnels de la douleur, et l'amygdale, qui traite la peur notamment. Ces régions – qui font partie de la « matrice » cérébrale de la douleur – peuvent devenir hyperactives dans les syndromes de douleur chronique et joueraient un rôle essentiel dans l'hypermotilité de ces patients à des stimulations qui sont anodines pour la majorité des individus.

Les neurones changent

Divers déclencheurs de la douleur chronique semblent perturber le cortex cingulaire antérieur. Les lésions des nerfs périphériques et les inflammations chroniques entraînent une restructuration de l'activité des neurones de cette région. Qui plus est, l'imagerie cérébrale révèle que des facteurs psychologiques, telle l'humeur, peuvent moduler les réponses du cortex cingulaire antérieur à la douleur. Ainsi, cette aire peut associer des entrées sensorielles à des états émotionnels et serait partiellement responsable de certaines perturbations « affectives » liées à la douleur chronique, telles que la dépression, les troubles du sommeil et la crainte que la douleur ne devienne plus intense, voire insupportable. L'implication du cortex cingulaire antérieur et des circuits de la douleur en général expliquerait aussi la survenue fréquente de douleurs chez des patients souffrant de dépression et de stress post-traumatique.

Quand l'axe de la douleur est hyperactif, l'intensité de la douleur, mais aussi l'anxiété d'être exposé à une expérience douloureuse, augmentent. La douleur chronique refléterait un basculement d'un syndrome bas-haut, où



La douleur chronique entraîne une atrophie cérébrale. Dans une étude, des patients souffrant de douleurs lombaires depuis très longtemps avaient une densité de neurones dans le cortex préfrontal (à gauche, régions colorées) et dans le thalamus droit (à droite, ovale rouge) plus faible que des personnes ne présentant pas de douleur chronique.

l'information sensorielle douloureuse va du bas vers le haut (du corps vers le cerveau), à un syndrome haut-bas, où les émotions et la cognition contrôlent les manifestations corporelles douloureuses.

Certains déficits cognitifs peuvent aussi résulter du coût que la douleur chronique représente pour les patients. En 2004, Vania Apkarian et ses collègues, de la Faculté de médecine Feinberg de l'Université Northwestern, ont montré que des personnes souffrant de douleurs lombaires chroniques ou d'un syndrome de douleur locorégionale, syndrome susceptible d'apparaître après un traumatisme, ne savent pas correctement évaluer les risques et les bénéfices associés à une prise de décision. Les patients avaient été testés à un jeu où les participants choisissent entre un « mauvais » paquet de cartes qui procure de forts gains immédiats, mais des pertes futures importantes, et un « bon » paquet qui offre des gains immédiats plus faibles, mais des pertes limitées par la suite. Les participants qui ne présentaient pas de douleur chronique choisissaient les cartes du bon paquet – la stratégie la plus profitable – plus souvent que les autres joueurs. En outre, les personnes souffrant de douleur chronique avaient tendance à changer souvent de choix, alternant entre les paquets, ce qui suggère que les émotions déplaisantes qui accompagnent un état de douleur persistante pourraient interférer avec le jugement dans diverses situations, telle l'évaluation des risques associés à des opérations financières.

Volker Neugebauer, de la Faculté de médecine du Texas, et Vasco Galhardo, de l'Université de Porto, ont montré que des rats arthritiques présentent un déficit similaire. Lorsqu'on leur donne le choix

entre un levier qui délivre de la nourriture à « haut risque » (délivrant trois croquettes de nourriture en trois essais sur dix), et un levier à « bas risque » (huit croquettes pour dix essais), les rats arthritiques développent au cours du temps une préférence pour le levier à haut risque (prenant le risque de rester affamés sept fois sur dix), tandis que les rats normaux choisissent systématiquement le levier à bas risque (ne perdant que deux croquettes sur dix). Dans cette étude, les chercheurs ont montré un lien entre une modification cérébrale et l'évaluation inappropriée du risque : ils ont mis en évidence des altérations de la signalisation chimique dans des circuits connectant l'amygdale au cortex préfrontal – une région contrôlant les fonctions cognitives supérieures, dont l'attention, la prise de décision et la mémoire de travail – chez les rats arthritiques.

Une mauvaise évaluation des risques

V. Neugebauer et ses collègues avaient déjà montré que la douleur expérimentale chronique déclenchée chez le rat peut provoquer une amplification des signaux neuronaux arrivant dans la région dite nociceptive de l'amygdale, une partie de l'amygdale impliquée dans le contrôle de la douleur. Ce mécanisme a une conséquence : l'amplification des messages – inhibiteurs – que l'amygdale nociceptive envoie au cortex préfrontal. L'augmentation de l'inhibition du cortex préfrontal perturberait la capacité de l'animal (ou de l'être humain) à évaluer les risques qu'il prend quand il fait un choix.

D'autres modifications cérébrales seraient responsables de certaines formes de déclin cognitif, telles une confusion de la pensée et des difficultés à se concentrer, souvent observées chez les patients souffrant de douleur chronique. En 2004, V. Apkarian et ses collègues ont mis en évidence une diminution du volume du cortex préfrontal chez des patients souffrant de douleurs lombaires depuis longtemps (voir la figure ci-dessus). Cette diminution du volume cérébral était proportionnelle à la durée de la douleur éprouvée par ces sujets, et équivalait à ce que l'on observe au bout de 10 à 20 ans de vieillissement. Depuis, d'autres équipes ont obtenu des données préliminaires suggérant une possible atrophie du cerveau chez certains patients souffrant de douleurs chroniques. Ainsi, la

douleur serait une maladie neurodégénérative aboutissant à un remodelage du cortex préfrontal et peut-être d'autres régions cérébrales impliquées dans la cognition.

On ignore comment la douleur chronique entraîne une neurodégénérescence, mais l'augmentation de l'excitabilité des neurones dont on sait maintenant qu'elle caractérise les états de douleur chronique en est peut-être la cause. Une telle excitabilité engendre souvent la libération excessive de glutamate, un neurotransmetteur toxique pour les neurones quand il est libéré en grandes quantités. Néanmoins, cette hypothèse n'a pas été confirmée et les neurobiologistes explorent diverses causes moléculaires possibles de cette dégénérescence.

Bloquer les messages de la douleur

Les découvertes récentes suggèrent de nouvelles pistes thérapeutiques. Les chercheurs essaient de bloquer l'amplification des signaux neuronaux à chacun des niveaux des circuits de la douleur. De futurs analgésiques pourraient cibler le sous-ensemble de cellules de la corne dorsale de la moelle épinière ou des cellules analogues dans

le tronc cérébral rostral ventromédian. Une meilleure compréhension du rôle du cortex cingulaire antérieur dans les syndromes de douleur chronique pourrait aboutir à de nouvelles stratégies thérapeutiques soulageant la douleur autant que ses conséquences psychologiques et cognitives.

Les approches médicamenteuses ne représentent qu'un aspect de la prise en charge des douleurs rebelles. De meilleures techniques de diagnostic pourraient révéler les causes sous-jacentes de la douleur chronique. Certains chercheurs tentent d'identifier des « biomarqueurs », ou signatures moléculaires, dans le sang ou des échantillons de tissus, qui permettraient une détection – et un traitement – précoce des modifications du système nerveux annonçant une douleur chronique : administrés de façon précoce, des médicaments éviteraient l'apparition de ces anomalies. Mais on peut aussi lutter contre les conséquences cognitives de la douleur chronique en faisant de l'exercice physique ou en pratiquant un entraînement cognitif, la résolution de mots croisés, par exemple. Ces différentes approches ont toutes le même objectif : soulager la personne qui souffre depuis des années de douleurs rebelles. ■

Bibliographie

I. Tracey et F. Keefe, *Introducing the Biennial Review of Pain*, in *Pain*, 20 octobre 2013.

A. Metz et al., *Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain*, in *PNAS USA*, vol. 106, pp. 2423-2428, 2009.

M. Lee et al., *Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans*, in *Journal of Neuroscience*, vol. 28, pp. 11 642-11 649, 2008.

V. Apkarian et al., *Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task*, in *Pain*, vol. 108, pp. 129-136, 2004.

Toutes les ARCHIVES

- Cerveau & Psycho
- Essentiel Cerveau & Psycho

depuis

2003



maintenant disponibles sur www.cerveauetpsycho.fr *

* à lire en ligne ou à télécharger au format en PDF

Un récepteur neuronal de la douleur

La sensation de chaleur et la douleur dues au piment mettent en jeu un récepteur présent dans la bouche et la peau. Dans le cerveau, ce récepteur participe aussi aux douleurs chroniques.

Bernard Calvino
est professeur
de neurophysiologie
honoraire et ancien
chercheur au CNRS
et à l'INSERM.

Marie Conrath
est ancien
chercheur CNRS
au Centre
de recherche
de l'Institut
du cerveau
et de la moelle
épinière, à Paris.

Croquez un piment et une sensation de chaleur qui devient vite douloureuse envahit la bouche. Approchez votre main de la flamme d'une bougie: vous sentez la chaleur, puis la douleur, et la retirez rapidement. Piment et chaleur douloureuse: quel lien ces deux stimulus ont-ils avec la douleur? Imaginons qu'un stimulus douloureux soit appliqué sur le bras. Des terminaisons nerveuses présentes dans la peau le détectent. Les corps cellulaires de ces neurones sensoriels – nommés nocicepteurs – sont localisés dans des ganglions dits de la racine dorsale, répartis tout le long de la moelle épinière. De chaque corps cellulaire partent deux longs prolongements – qui forment l'axone ou

fibre nerveuse. L'un, dans la peau et dans la bouche, porte le « détecteur sensoriel moléculaire » et l'autre transmet à la moelle (puis au cerveau) l'information sensorielle (voir la figure 1). En cas de douleur intense, la transmission du signal est quasi instantanée, ce qui permet à l'organisme de réagir rapidement: quand on se brûle, on retire sa main de la flamme avant même d'avoir pris conscience de la cause de la douleur. Le retrait immédiat de la main limite la blessure.

Le récepteur TRPV1

Tel est le principe de détection de la douleur. Mais on a découvert que les piments contiennent de la capsaïcine, une molécule capable de stimuler... les mêmes terminaisons des nocicepteurs. En fait, ces neurones indiquent un danger en envoyant une sensation de douleur (une consommation excessive de piment risquerait d'endommager le tube digestif). Ainsi, douleur et piment sont liés. Qui plus est, le récepteur de la capsaïcine, nommé TRPV1, appartient à une grande famille de récepteurs, les récepteurs TRP (*Transient Receptor Potential*), dont quelques représentants permettent de détecter... la température.

La détection de la température est, pour la plupart des organismes vivants, presque

En bref

- La chaleur douloureuse et la capsaïcine, une molécule du piment, activent le même récepteur, TRPV1, présent à l'extrémité des neurones sensoriels de la peau.
- Ce récepteur moléculaire produit l'information douloureuse, transmise à la moelle épinière et au cerveau par les circuits de la douleur.
- Mais il est aussi présent dans certaines régions cérébrales et dans d'autres tissus; il jouerait un rôle dans les douleurs chroniques, en entretenant l'excitabilité des neurones impliqués dans les circuits de la douleur.

aussi vitale que celle de la douleur. Chez les homéothermes – les animaux maintenant leur température corporelle constante –, le besoin de contrôler la température physiologique a été associé, au cours de l'évolution, au développement de systèmes sensoriels qui déterminent des différences de température inférieures à un degré. Voilà comment des molécules d'une même famille relient douleur, chaleur et piment. Ces récepteurs TRP sont présents dans la peau, les muscles, les tendons, les articulations et les viscères. Nous allons examiner leur rôle dans la sensibilité thermique et dans la douleur. Localisé à l'extrémité des nocicepteurs, ainsi que dans le système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière), TRPV1 est impliqué non seulement dans la chaleur douloureuse, mais aussi dans les douleurs chroniques.

La chaleur douloureuse

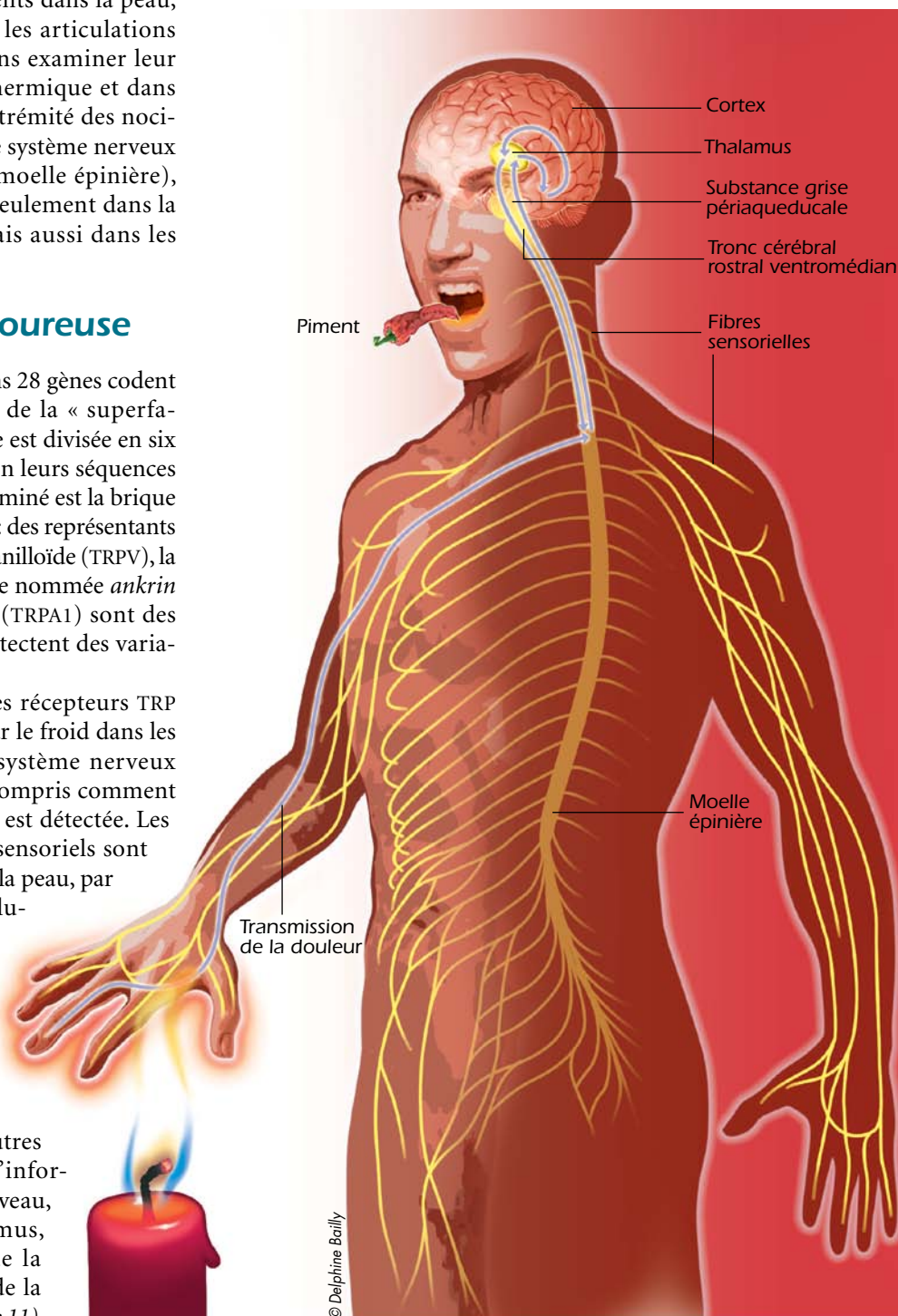
Chez l'homme, au moins 28 gènes codent les protéines réceptrices de la « superfamille » TRP. Cette dernière est divisée en six familles de récepteurs selon leurs séquences en acides aminés (l'acide aminé est la brique élémentaire des protéines) : des représentants de trois de ces familles, la vanilloïde (TRPV), la mélastatine (TRPM) et celle nommée *ankrin transmembrane protein 1* (TRPA1) sont des capteurs sensoriels qui détectent des variations de température.

C'est en découvrant ces récepteurs TRP activés par le chaud ou par le froid dans les neurones sensoriels du système nerveux périphérique que l'on a compris comment la température extérieure est détectée. Les récepteurs des neurones sensoriels sont situés en périphérie (dans la peau, par exemple), et les corps cellulaires sont rassemblés dans les ganglions de la racine dorsale. De ces ganglions partent les axones qui entrent dans la moelle épinière et se terminent dans la corne dorsale. De là, d'autres neurones transmettent l'information sensorielle au cerveau, et notamment au thalamus, un centre intégrateur de la sensibilité thermique et de la douleur (voir l'encadré page 11).

1. L'homme détecte la chaleur « douloureuse » – d'une bougie

par exemple – grâce à un récepteur sensoriel moléculaire nommé TRPV1.

Ce récepteur fixe aussi une molécule présente dans le piment, la capsaïcine. D'où la sensation de brûlure ressentie quand on mange un piment. Ce récepteur s'exprime à l'extrémité des fibres sensorielles qui transmettent des informations douloureuses et thermiques au cerveau, et notamment au thalamus et au cortex, des centres d'intégration de la douleur et de la sensibilité à la chaleur. Mais il est aussi présent dans différentes régions du circuit de la douleur (par exemple la substance grise périaqueducale et le tronc cérébral rostral ventromédian).



© Delphine Bailly

Il existe plusieurs catégories de fibres, selon qu'elles sont entourées d'une gaine de myéline – qui accélère la conduction des messages électriques véhiculés par ces fibres – ou non, et également selon leur diamètre : les fibres myélinisées de gros diamètre (fibres A-bêta) conduisent l'infor-

couvrent l'ensemble des températures détectées par les mammifères (de 10 à 55 °C). Par exemple, le récepteur TRPV1 – celui de la capsaïcine – est activé par la chaleur douloureuse dite nociceptive, c'est-à-dire par des températures supérieures à 44 °C.

L'acidité et l'inflammation sensibilisent le récepteur

Mais les canaux ioniques TRP ne sont pas seulement des thermorécepteurs du chaud ou du froid ; ils captent aussi des stimulations intenses, à l'origine de la douleur. C'est notamment le cas de TRPV1. En 1997, on le découvre en tant que récepteur de la capsaïcine, un composé extrait des piments qui a une saveur piquante (« chaude ») appréciée dans les plats au goût relevé. On le nomme initialement le récepteur vanilloïde VR1, car la capsaïcine appartient à cette famille de molécules. En fait, ce récepteur est le premier récepteur moléculaire sensible aux variations d'une grandeur physique, la chaleur, qui a été décrit dans la membrane des neurones sensoriels transmettant des informations douloureuses. C'est ainsi que l'on a compris que ces fibres véhiculent aussi des informations thermiques. TRPV1 est responsable de la sensation de brûlure engendrée par le piment.

Ce canal laisse entrer des ions calcium dans les neurones quand il est activé par une élévation de température « douloureuse ». Il a également une autre propriété : son seuil d'activation peut changer en fonction de l'acidité du milieu où baignent les neurones. En effet, en présence d'un excès de protons H^+ , l'acidité diminue (une condition nommée acidose locale), comme lors d'une réaction inflammatoire. Ces ions H^+ abaissent le seuil à partir duquel la chaleur active le récepteur TRPV1 – on dit que les protons sensibilisent le récepteur. Ce seuil est élevé en milieu neutre (la température doit être supérieure à 44 °C pour activer le récepteur), mais il est plus bas en milieu acide (une stimulation thermique non douloureuse de 34 °C suffit à l'activer). À cause de l'acidose inflammatoire, on ressent une douleur même si la stimulation est de faible intensité.

On a ensuite montré que le transport du récepteur TRPV1 le long des fibres sensorielles du ganglion de la racine dorsale est antérograde, c'est-à-dire qu'il a lieu du corps

Les récepteurs traduisent les variations des stimulations environnementales en variations d'excitabilité cellulaire et en signaux moléculaires intracellulaires.

mation tactile produite par des stimulations mécaniques de faible intensité, telle une pression ; les fibres de petit diamètre – myélinisées, fibres A-delta, et non myélinisées, fibres C – véhiculent l'information cutanée engendrée par des stimulations thermiques (le froid et le chaud) et de forte intensité (une brûlure par exemple).

De l'environnement à la cellule

Les récepteurs thermiques sont des protéines transmembranaires – de grosses molécules insérées dans la membrane de la terminaison nerveuse – qui sont aussi des canaux ioniques. Une élévation locale de la température favoriserait une modification de la conformation (la forme géométrique) du récepteur, qui s'ouvrirait. L'ouverture du canal permet l'entrée d'ions positifs, des ions calcium Ca^{2+} et sodium Na^+ en particulier, dans la terminaison nerveuse sensorielle. Ce phénomène engendre une dépolarisation locale, c'est-à-dire une différence de potentiel électrique de part et d'autre de la membrane, de sorte qu'un signal électrique est transmis dans l'axone.

Les récepteurs traduisent donc les variations des stimulations environnementales en variations d'excitabilité cellulaire et en signaux moléculaires intracellulaires (sous forme notamment de flux d'ions calcium). Ces messages sont envoyés au cerveau. Chaque récepteur reconnaît une certaine gamme de températures et ces intervalles

cellulaire vers les terminaisons périphériques de la peau (le récepteur est synthétisé dans le corps cellulaire, puis est transporté à la membrane des extrémités de l'axone où il est régulièrement « recyclé »). Or ce transport de TRPV1 n'existe que dans les neurones de petit diamètre, des neurones que l'on savait associés à la propagation de la douleur. Ainsi, TRPV1 n'est présent qu'à l'extrémité des fibres de petit diamètre (voir la figure 2) : quand il est stimulé par la capsaïcine ou la chaleur, il transmet une information douloureuse.

Une douleur est soit aiguë, c'est-à-dire limitée dans le temps (elle dure quelques semaines au plus), soit chronique, autrement dit elle persiste plus de trois mois. Il existe deux grandes causes de douleurs chroniques : l'inflammation chronique – que l'on observe par exemple dans les maladies rhumatologiques – et des lésions du

système nerveux périphérique ou central qui engendrent ce que l'on nomme les douleurs neuropathiques. Dans ce dernier cas, les patients ressentent souvent une douleur très vive, parfois insupportable, bien que celle-ci soit provoquée par une stimulation de faible intensité, non douloureuse dans des conditions « normales », par exemple le simple frottement des habits sur la peau ; ils souffrent d'allodynie. Malheureusement, la plupart des antalgiques ne soulagent pas ou peu ce genre de douleurs.

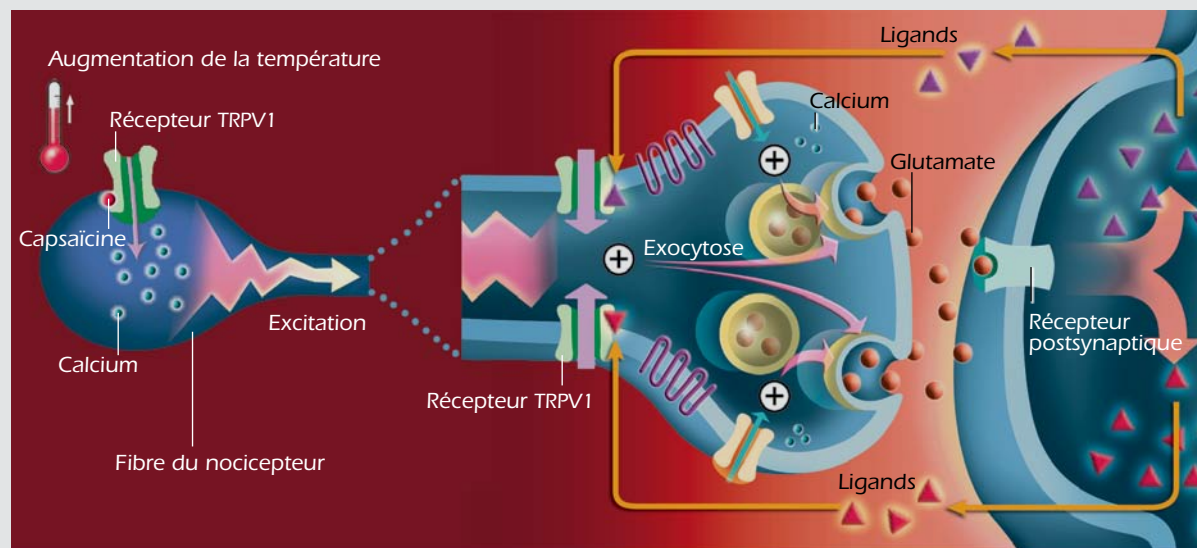
Une faible stimulation provoque une douleur

L'inflammation est une réaction de défense non spécifique d'un tissu de l'organisme victime d'une agression, quelle qu'en soit la cause : brûlure, coupure, fracture,

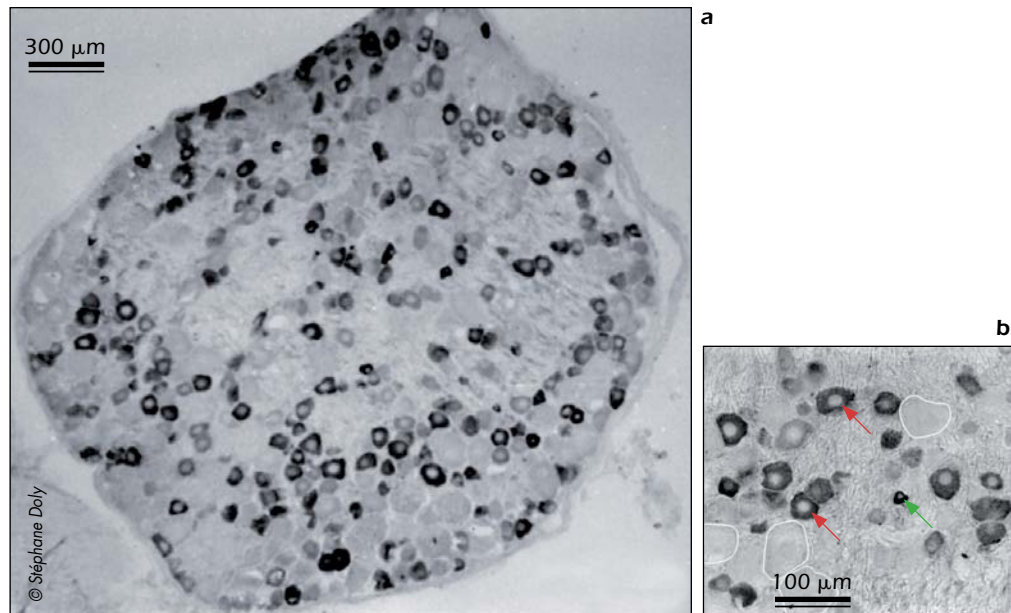
Une excitabilité douloureuse qui perdure

Une élévation importante de la température et la capsaïcine produisent une sensation douloureuse, car elles activent les récepteurs TRPV1 présents à l'extrémité des fibres (en bleu) des nocicepteurs. Le corps cellulaire de ces neurones est localisé dans les ganglions de la racine dorsale de la moelle épinière. Sous l'effet de cette stimulation, les récepteurs TRPV1 s'ouvrent et laissent entrer des ions calcium qui excitent les neurones. À leur autre extrémité, dans la moelle épinière, ces neurones libèrent alors du glutamate, un neurotransmetteur exciteur, au niveau de la synapse formée avec les neurones

de la corne dorsale, via un mécanisme d'exocytose. Le glutamate se fixe sur ses récepteurs postsynaptiques. Si la stimulation est intense et prolongée, les neurones de la corne dorsale sécrètent de grandes quantités de petites molécules – des ligands (triangles violets et roses) – qui diffusent facilement jusqu'à leur site de fixation intracellulaire du récepteur TRPV1 (flèches jaunes), situé sur le nocicepteur présynaptique : une boucle « rétroactive » d'excitation est entretenue par ces récepteurs, via l'entrée d'ions calcium. Le nocicepteur reste activé et la douleur persiste.



© Delphine Bailly



2. Le récepteur TRPV1 (en noir) est exprimé dans les neurones sensoriels du ganglion de la racine dorsale (a, en coupe transversale). À plus fort grossissement (b), on voit qu'il est présent dans les corps cellulaires des neurones de petit

(flèche verte) et moyen (flèches rouges) diamètres (les fibres C et A-delta), qui véhiculent des informations douloureuses. Les gros neurones (les fibres A-bêta cerclées de blanc) transmettant des informations tactiles ne l'expriment pas.

infection bactérienne, intervention chirurgicale, etc. Cette réaction de défense, d'origine immunitaire, présente quatre caractéristiques : rougeur, chaleur, tuméfaction – un gonflement du tissu – et douleur. La douleur est due à l'activation du système immunitaire qui, *via* les médiateurs chimiques qu'il synthétise, stimule les systèmes nerveux périphériques sensoriel et végétatif – l'ensemble des nerfs contrôlant les fonctions physiologiques indépendantes de la volonté, tels la respiration et le rythme cardiaque.

TRPV1 est de plus en plus sensible

Le récepteur TRPV1 participerait à l'inflammation car, parmi les caractéristiques de la douleur inflammatoire, une hypersensibilité à la chaleur se développe, notamment à cause de l'acidose locale qui sensibilise TRPV1 en abaissant son seuil d'activation. Qui plus est, lors de l'inflammation, la bradykinine – un peptide qui engendre des douleurs très intenses quand il est injecté à des souris – est libérée dans le tissu : cette molécule sensibilise aussi TRPV1. De plus, l'hypersensibilité à la chaleur est due à une augmentation de l'expression du récep-

teur TRPV1 ; on a montré que, dans les ganglions de la racine dorsale, le nombre de récepteurs TRPV1, ainsi que la densité de neurones qui les expriment, sont augmentés 48 heures après le début de l'inflammation.

De même, le récepteur TRPV1 intervient dans les douleurs neuropathiques. Celles-ci résultent soit d'une destruction d'un nerf périphérique après une coupure, un arrachement accidentel ou à cause d'un diabète (l'hyperglycémie détruirait les vaisseaux sanguins qui ne pourraient plus irriguer correctement les nerfs), soit d'une dégénérescence des nerfs périphériques due à un virus – de l'herpès par exemple –, etc. Une augmentation de l'expression de TRPV1 serait en partie liée à de telles douleurs.

Cette hypothèse a été confirmée dans des modèles de douleur neuropathique provoquée chez le rat par des lésions du nerf sciatique ; ces rats ressentent une douleur alors que la stimulation n'est pas forcément douloureuse. Des molécules bloquant le récepteur TRPV1 diminuent la douleur neuropathique des rats et, dans les neurones sensoriels des nerfs non lésés, l'expression de TRPV1 est augmentée, notamment dans des fibres myélinisées qui ne l'expriment pas normalement.

En clinique et avec les modèles animaux de douleurs neuropathiques, on a constaté que la capsaïcine atténue la douleur. La capsaïcine n'est pas une molécule nouvelle en médecine. Elle est utilisée depuis longtemps dans des crèmes pour soulager la douleur par application locale, par exemple dans les douleurs chroniques dues au virus de l'herpès ou au diabète, et dans le cas de maladies rhumatologiques. Comment la capsaïcine peut-elle soulager la douleur alors qu'elle active le récepteur TRPV1 ?

Atténuer la douleur

Appliquée sur la peau à forte concentration *via* ces crèmes, elle engendre d'abord une irritation (comme celle que l'on ressent quand on mange un piment) qui est due à la stimulation du récepteur TRPV1. Puis les fibres sensorielles exprimant ce récepteur se désensibilisent ; en effet, les récepteurs TRPV1 apparaissent et disparaissent à la surface membranaire selon un cycle de « renouvellement » nécessaire à leur fonctionnement. Quand ils sont en permanence stimulés par un excès de capsaïcine – ils sont saturés –, ce recyclage diminue et ils s'expriment de moins en moins à la surface des fibres. Ces dernières sont donc moins excitées.

Dans certains cas, la stimulation excessive de TRPV1 entraîne une augmentation permanente de la concentration intracellulaire en calcium, ce qui engendre la dégénérescence des fibres (à forte concentration, le calcium est toxique pour les neurones). Les fibres ne transmettant plus d'information douloureuse, la douleur s'atténue. Toutefois, l'utilisation de ces crèmes est discutée : certains patients arrêtent leur traitement, car la capsaïcine provoque une sensation de brûlure qui n'est pas toujours supportée.

Le récepteur TRPV1 jouerait donc un rôle majeur dans les douleurs chroniques. Aussi serait-il envisageable de traiter les douleurs inflammatoires et neuropathiques en mettant au point des molécules qui reproduisent les effets de la capsaïcine sur le récepteur TRPV1 périphérique ou qui le bloquent. Mais pour l'instant, ce type de traitement n'a pas encore été développé.

D'autant que ce récepteur n'est pas seulement présent dans le système nerveux périphérique : il existe aussi dans le cerveau et la moelle épinière, dans des régions impliquées dans la douleur. Dès les années 1970,

Des animaux transgéniques chez lesquels le gène codant le récepteur TRPV1 ne s'exprime plus ressentent moins la douleur engendrée par une inflammation et des températures élevées.

on pense que le récepteur TRPV1 est présent dans le système nerveux central ; mais son existence est longtemps restée controversée, car il y est environ 30 fois moins abondant que dans les ganglions de la racine dorsale. Des méthodes de détection de plus en plus sensibles ont permis de confirmer cette hypothèse. Alors ce récepteur participe-t-il à la douleur à un niveau supérieur ?

TRPV1 est présent dans le cerveau

Une inflammation périphérique engendre une augmentation de l'expression des récepteurs TRPV1 non seulement à la périphérie, mais aussi dans la corne dorsale. La stimulation douloureuse entraîne la libération de glutamate, un neurotransmetteur excitateur, dans la synapse formée avec les neurones de la corne dorsale. Le glutamate se fixe alors sur les récepteurs exprimés par ces neurones. Une stimulation intense et prolongée des nocicepteurs provoque une libération importante de petites molécules, des ligands, par les neurones de la corne dorsale. Ces ligands diffusent jusqu'à leur site de fixation intracellulaire du récepteur TRPV1, situé sur le nocicepteur présynaptique, entretenant ainsi une boucle « rétroactive » d'excitation. Le neurone sensoriel est excité sans interruption et la douleur persiste (*voir l'encadré page 19*). Ce déséquilibre expliquerait en partie certaines douleurs chroniques.

En outre, le récepteur TRPV1 est présent dans de nombreuses régions cérébrales impliquées dans la transmission ou le contrôle de la douleur (le tronc cérébral rostral ventromédian, la substance grise périaqueducule, etc.). Il y joue sans doute un rôle. Pour le confirmer, on a créé des animaux transgéniques chez lesquels le gène codant le récepteur TRPV1 ne s'exprime plus : ces animaux ressentent moins

Bibliographie

D. Julius,
TRP channels and pain,
in *Annu. Rev. Cell.
Dev. Biol.*,
pp. 355-384, 2013.

C. Harteneck,
*Function
and pharmacology
of TRPM cation
channels,* in *Naunyn-
Schmiedeberg's Archives
of Pharmacology*,
vol. 371, pp. 307-
314, 2005.

M. Moran et al.,
*TRP ion channels
in the nervous system,*
in *Current Opinion
in Neurobiology*,
vol. 14, pp. 362-369,
2004.

**A. Fleig
et R. Penner,**
*The TRPM ion channel
subfamily: molecular,
biophysical
and functional
features,* in *Trends
in Pharmacological
Sciences*, vol. 25,
pp. 633-639, 2004.

la douleur engendrée par une inflammation et des températures élevées. Une allodynie – une douleur intense provoquée par une stimulation de faible intensité, normalement non douloureuse – peut également apparaître après une inflammation locale (provoquée par une blessure ou une infection par exemple) ou une lésion d'un nerf périphérique, et elle touche un territoire plus étendu que la lésion initiale. Ces symptômes sont dus à une « sensibilisation centrale » des neurones de la moelle épinière et du cerveau, c'est-à-dire à un abaissement de leur seuil d'excitabilité. On a récemment montré que les récepteurs TRPV1 du système nerveux central jouent un rôle important dans ce genre d'allodynie.

Le contrôle de la douleur

En outre, on sait que les récepteurs TRPV1 participent à l'activité de la substance grise périaqueducule qui est impliquée dans le contrôle de la douleur ; en effet, cette structure du tronc cérébral est à l'origine d'une voie descendante vers la moelle épinière qui inhibe les neurones de la corne dorsale.

Mais les mécanismes d'action dans cette structure sont encore mal connus. Les récepteurs TRPV1 jouent aussi un rôle dans l'analgésie induite par un stress intense – on ne ressent plus la douleur quand on a très peur. Cette inhibition de la douleur met en jeu la substance grise périaqueducule et l'amygdale cérébrale, qui traite la composante émotionnelle de la douleur. Ces deux régions expriment les récepteurs TRPV1.

Se restreindre à la thermosensibilité au chaud et au froid, qu'elle soit douloureuse ou non, pour décrire les fonctions des récepteurs de la famille TRP, serait réducteur. Par exemple, pour TRPV1, le dogme selon lequel son expression se limite aux tissus nerveux est remis en question ; on a récemment montré que TRPV1 est présent dans des tissus aussi divers que la peau, la vessie, le foie, etc. Et cette liste non exhaustive s'accroît sans cesse. L'histoire a commencé avec la capsaïcine du piment, puis s'est poursuivie dans le domaine de la physiologie sensorielle. Disposera-t-on à l'avenir d'une pharmacologie moléculaire puissante, parce que spécifique, permettant de traiter la douleur ? Une aventure qui ne manquera pas... de piment ! ■

La référence de la psychologie et des neurosciences maintenant sur tablette et smartphone !

Avec l'application « Cerveau & Psycho », retrouvez dès leur sortie le bimestriel *Cerveau & Psycho* à 5,49 € et son hors-série trimestriel *L'Essentiel Cerveau & Psycho* à 5,99 € en version numérique optimisée pour tablette : lecture intuitive, sommaire interactif, contenus enrichis, feuilletage hors connexion, etc.

Découvrez aussi l'application « Pour la Science ».



Flashez ce QR code avec votre mobile ou votre tablette pour télécharger immédiatement l'application.

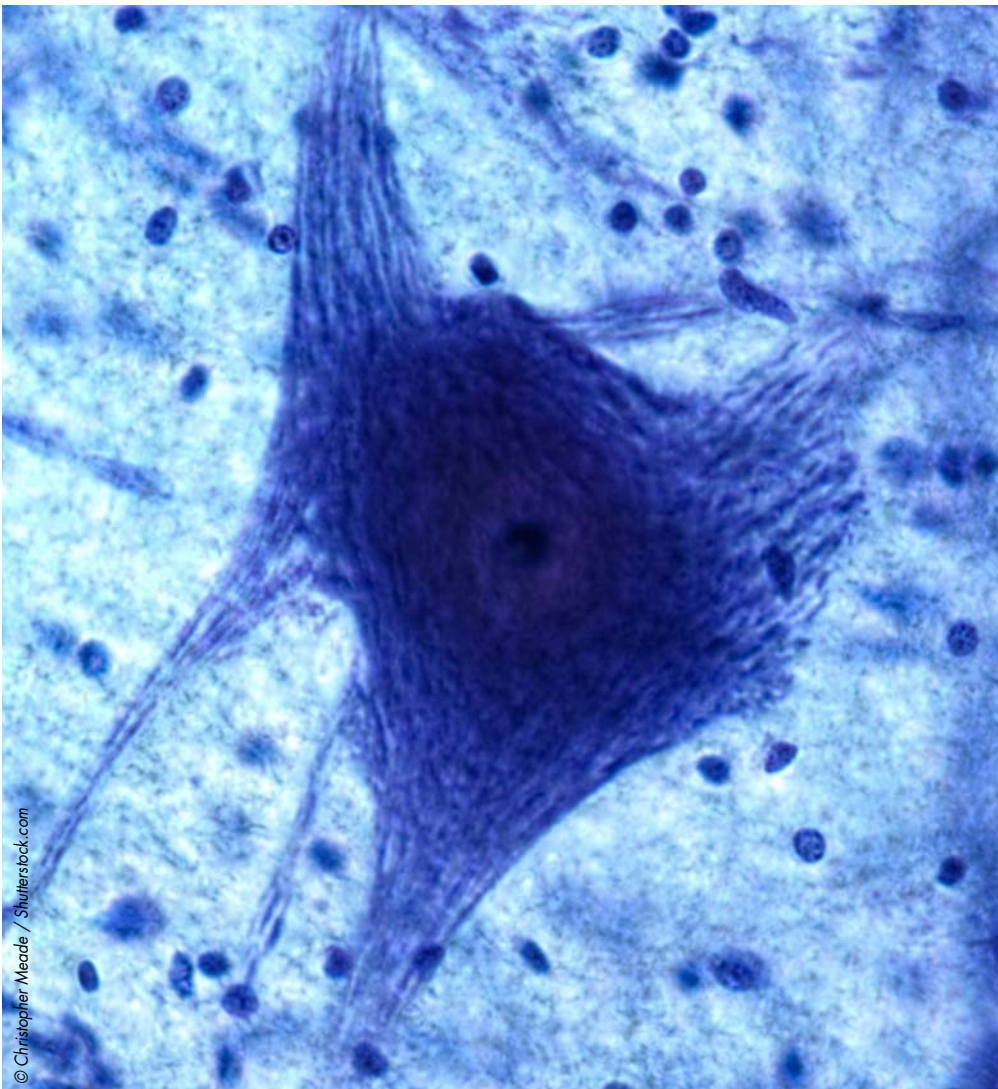


Téléchargez gratuitement l'application sur App Store et Google Play.
Le 1^{er} numéro de *Cerveau & Psycho* est offert !



Le rôle des cellules gliales

Les cellules gliales sont les partenaires des neurones.
Elles les assistent dans leurs diverses fonctions.
La douleur chronique pourrait provenir
d'un dérèglement du fonctionnement de ces cellules.



Douglas Fields

est directeur
de recherche
au Centre
de recherches
sur les neurosciences
à Bethesda,
aux États-Unis.

1. Les cellules gliales (ici, une cellule au centre), dans le système nerveux central, participent aux douleurs chroniques, en particulier parce qu'elles entretiennent l'excitabilité des neurones du circuit de la douleur.

Hélène se tord la cheville en courant. Au début, elle pense que ce n'est qu'une petite entorse, que ça passera, mais la douleur ne disparaît pas. Au contraire, elle s'intensifie. Au moindre contact, elle ressent des décharges électriques dans la jambe... depuis des mois. La douleur chronique d'Hélène diffère de la douleur aiguë. Cette dernière est une sensation corporelle intense, un signal d'alarme qui limite la gravité de la blessure. Mais imaginez une douleur qui ne s'arrête jamais, même après guérison, et où le moindre contact devient insupportable.

La douleur chronique est due à un dysfonctionnement des circuits de la douleur aiguë, qui déclenche en permanence une fausse alerte, dite neuropathique. Lorsque les signaux erronés atteignent le cerveau, la violente douleur qu'ils infligent est aussi réelle que celle causée par une blessure. Mais elle persiste et les médecins sont souvent désarmés pour la soulager.

Cellules non neuronales

Les médicaments antidouleur classiques sont souvent inefficaces face à ce type de douleur. En effet, ils ne ciblent que les neurones, alors que la douleur pourrait aussi être due à un dysfonctionnement des cellules non neuronales, dites gliales, localisées dans le cerveau et la moelle épinière. Les données acquises sur la façon dont la « glie » modifie l'activité neuronale offriraient des perspectives de traitement de la douleur chronique.

Rappelons que les neurones qui produisent les signaux de la douleur – ou nocicepteurs – tapissent la moelle épinière et collectent des informations sensorielles dans tout l'organisme (*voir l'encadré page 11*). Les corps cellulaires de ces neurones, qui représentent le premier des trois relais du circuit de la douleur, sont regroupés dans les ganglions des racines dorsales, entre les vertèbres. Chaque

nocicepteur envoie une branche de son axone vers la périphérie pour surveiller une région distante du corps, tandis qu'une branche centrale pénètre dans la corne dorsale de la moelle épinière pour entrer au contact d'un neurone du deuxième relais du circuit de la douleur. Ces neurones transmettent les messages douloureux vers le troisième relais, le thalamus, puis vers le cortex cérébral.

Court-circuiter la douleur

Pour atténuer une douleur aiguë, il suffit parfois d'interrompre le flux d'informations en un point quelconque de ce circuit. Par exemple, les anesthésiques locaux endorment l'extrémité des axones aux alentours du site d'injection, ce qui empêche les cellules d'émettre des influx nerveux. L'organisme synthétise aussi des substances analgésiques naturelles : les endorphines, de petits peptides, qui agissent à différents niveaux du circuit de la douleur. Par exemple, au cours d'un accouchement sans péridurale, le corps libère des endorphines qui diminuent la transmission des signaux douloureux. Ainsi, les endorphines, les émotions et diverses hormones peuvent modifier la perception de la douleur en modulant la transmission des messages le long du circuit de la douleur.

En outre, les mécanismes et molécules susceptibles de modifier le flux des ions à travers les canaux ioniques des neurones contribuent à réguler la sensibilité des fibres sensorielles. Quand on se blesse, ces facteurs peuvent diminuer le contrôle qu'ils exercent sur les décharges neuronales, facilitant ainsi la transmission des signaux douloureux.

Mais cet état désinhibé dure parfois trop longtemps. Les nocicepteurs restent hypersensibilisés, ce qui provoque des décharges de messages douloureux, même en l'absence de stimulus extérieurs. C'est la cause principale des douleurs neuropathiques. L'augmentation de la sensibilité neuronale entraîne des sensations anormales de picotements, de brûlure, de fourmillements et d'engourdissement (la paresthésie). Le seuil de la douleur peut être atteint – comme chez Hélène – au moindre contact d'un objet tiède ou à la moindre pression.

Les travaux visant à comprendre comment les neurones du circuit de la douleur deviennent hypersensibles quand on se blesse se sont longtemps concentrés sur les dérèglements neuronaux. Ils ont montré qu'une

En bref

- La douleur peut persister après la guérison d'une blessure. Les médicaments analgésiques ciblent les neurones, mais sont parfois inefficaces.
- Un autre type de cellules cérébrales, les cellules gliales, surveille l'activité des neurones et participe à leur « hypersensibilité douloureuse » ; elles pourraient entretenir la douleur.

simple décharge neuronale peut déclencher des signaux douloureux et modifier l'activité des gènes des nocicepteurs. Certains gènes régulés par l'activité neuronale codent des canaux ioniques et diverses molécules qui augmentent la sensibilité des neurones. Lors d'une lésion d'un nerf périphérique, l'intense activation des nocicepteurs sensibilise ces neurones, ce qui provoque les douleurs neuropathiques. Mais diverses équipes ont aussi révélé, grâce à des modèles animaux, que les neurones ne sont pas les seules cellules à réagir aux blessures et à libérer des substances stimulant la sensibilité neuronale; la glie serait aussi concernée.

Les cellules gliales sont dix fois plus nombreuses que les neurones dans le cerveau

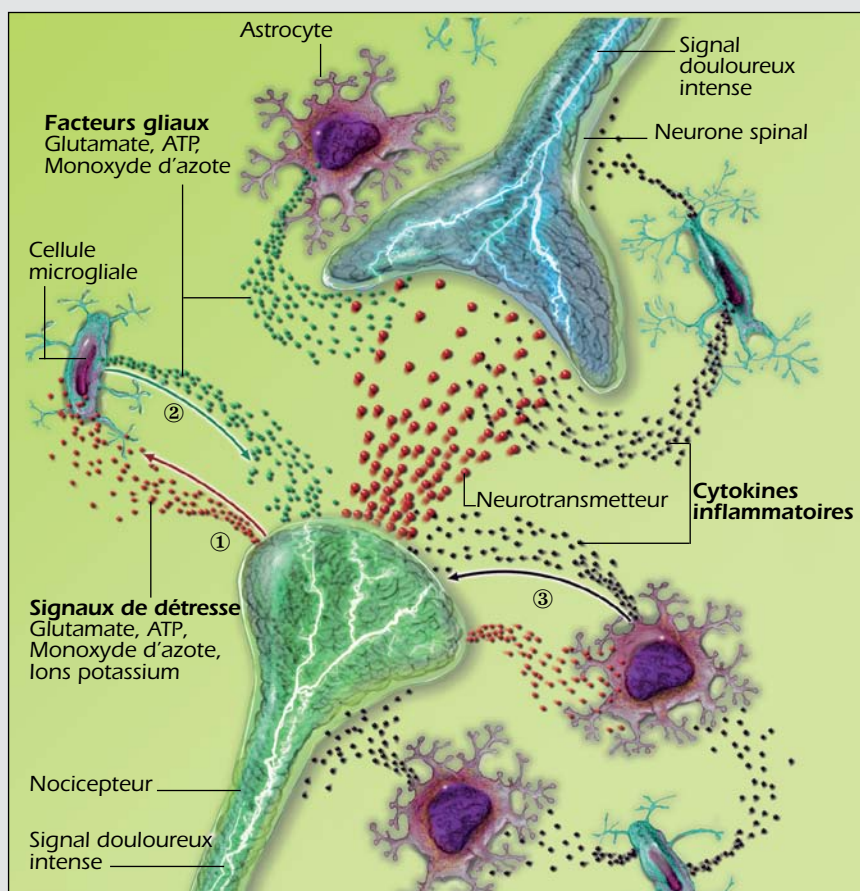
et la moelle épinière. Elles n'envoient pas de signaux nerveux, mais modulent les décharges électriques des neurones proches. Elles assurent l'équilibre chimique autour des neurones: non seulement elles fournissent l'énergie indispensable à leur survie, mais elles récupèrent les neurotransmetteurs qu'ils libèrent quand ils transmettent un signal à un neurone voisin.

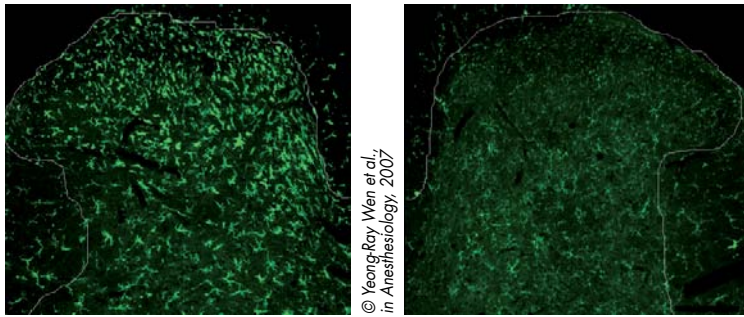
La glie libère parfois des neuromédiateurs pour augmenter ou inhiber la transmission des signaux neuronaux. Quand les neurones sont lésés, les cellules gliales sécrètent des facteurs de croissance qui stimulent la survie et la réparation des neurones, ainsi que des molécules qui activent les cellules du système immunitaire, chargées de combattre une

Quand la glie s'emballe

Quand on se blesse, les neurones lésés émettent de nombreux signaux de détresse. Les cellules gliales réagissent alors pour restaurer l'équilibre et favoriser la guérison. Mais quand ces changements bénéfiques se prolongent, ils peuvent provoquer une hypersensibilité neuronale chronique: la douleur persiste après la guérison de la blessure. Souvent, cette douleur commence avec la lésion d'un nerf et active les cellules gliales. Une blessure déclenche des signaux douloureux dans la corne dorsale de la moelle épinière, où les nocicepteurs rencontrent les neurones spinaux. Un nocicepteur déchargeant intensément libère de grandes quantités de neurotransmetteurs et des molécules de détresse.

Les cellules microgliales ainsi alertées sont activées ①. En temps normal, elles évacuent l'excès de neurotransmetteurs. Quand elles deviennent trop réactives, elles absorbent moins de neurotransmetteurs et commencent à produire des facteurs qui stabilisent et réparent les neurones ②. L'action de ces facteurs gliaux est soit de réduire les signaux inhibiteurs qui agissent sur les neurones, soit de les renforcer, ce qui leur permet de décharger plus facilement. La détresse neuronale déclenche aussi la libération de cytokines par les cellules gliales ③, ce qui produit une inflammation, une réaction visant à la guérison, mais augmentant encore plus la sensibilité des neurones.





2. Des astrocytes spinaux activés (à gauche en vert) sont visibles dans la corne dorsale droite d'un rat – où les nocicepteurs et les neurones spinaux se rencontrent – dix jours après une lésion du nerf sciatique de la patte arrière droite de l'animal. En revanche, les cellules gliales du côté gauche sont silencieuses (à droite). Cela montre que la signalisation inflammatoire assurée par les cellules gliales renforce l'hypersensibilité des neurones dans la moelle épinière.

éventuelle infection et d'accélérer la guérison. Pourtant, des résultats récents montrent qu'au-delà de ses effets bénéfiques, la glie peut aussi prolonger l'état de sensibilisation des neurones.

Depuis plus d'un siècle, on sait que la glie réagit quand on se blesse. En 1894, en Allemagne, le neurologue et psychiatre Franz Nissl avait remarqué qu'après une lésion d'un nerf, les cellules gliales, localisées à l'endroit où les fibres nerveuses se connectent dans la moelle épinière ou dans le cerveau, sont modifiées. Or les cellules gliales sont de trois types : les cellules microgliales, les astrocytes et les oligodendrocytes. Nissl avait noté que les cellules microgliales deviennent plus abondantes, et les astrocytes, ainsi nommés en raison de la forme étoilée de leur corps cellulaire, s'épaississent et se remplissent de faisceaux de fibres filamenteuses, ce qui consolide leur squelette cellulaire (quant aux oligodendrocytes, ils forment la gaine de myéline qui entoure les axones de certains neurones).

On pensait que les cellules gliales favorisaient la réparation des nerfs lésés, mais le mécanisme était mal compris. En outre, si une blessure – par exemple une entorse à la cheville – était infligée loin des circuits spinaux de la douleur, les astrocytes, dans la moelle épinière, devaient répondre non pas à la blessure elle-même, mais à des changements de signalisation au niveau des relais de la corne dorsale. Cette observation implique que les astrocytes et la microglie surveillent les propriétés physiologiques des nocicepteurs.

Au cours des deux dernières décennies, on a montré chez l'animal que les cellules

gliales repèrent de plusieurs façons l'activité électrique des neurones : elles utilisent, par exemple, des canaux ioniques qui détectent le potassium et d'autres ions libérés par les neurones, et des récepteurs des neurotransmetteurs que les neurones sécrètent pour communiquer. Le glutamate, l'ATP (l'adénosine triphosphate, l'« énergie » des cellules) et le monoxyde d'azote sont les neurotransmetteurs le plus souvent détectés par les récepteurs des cellules gliales. Cette panoplie de détecteurs permet à la glie de surveiller l'activité électrique des circuits neuronaux dans tout l'organisme, et de réagir aux modifications physiologiques.

Neurones hypersensibles

Puis les chercheurs ont suspecté les cellules gliales d'être responsables du dysfonctionnement neuronal au niveau des relais de la douleur. Les cellules gliales surveillent les transmissions neuronales douloureuses, mais les modulent-elles aussi ? Un siècle après l'observation de Nissl, une expérience simple a révélé que les cellules gliales participent à la douleur chronique. En 1994, Stephen Meller et ses collègues, de l'Université de l'Iowa aux États-Unis, ont injecté à des rats une toxine détruisant sélectivement les astrocytes. Ils ont ensuite évalué si la sensibilité des animaux à des stimulations douloureuses était réduite. Ce n'était pas le cas, ce qui montre que les astrocytes n'interviennent sans doute pas dans la transmission de la douleur aiguë.

Mais les neurobiologistes ont alors traité des rats avec un agent irritant les fibres nerveuses, qui provoque une douleur chronique. Ceux qui avaient reçu précédemment la toxine détruisant les astrocytes n'ont pas développé de douleurs chroniques. Les astrocytes participeraient donc au déclenchement de la douleur chronique après une lésion nerveuse.

Les cellules gliales libèrent de nombreuses molécules – facteurs de croissance, neurotransmetteurs – qui augmentent la sensibilité des neurones des racines dorsales et des nocicepteurs. Ces cellules interprètent la décharge neuronale rapide et les changements neuronaux qui en résultent comme un signe de détresse des neurones. En réponse, elles libèrent des molécules qui diminuent le stress des neurones et amorcent leur réparation.

Les cytokines sont une autre classe de molécules synthétisées par les cellules

gliales en réaction aux lésions neuronales. Les cytokines agissent comme des balises chimiques puissantes suivies par les cellules immunitaires jusqu'à la lésion. Comment une cellule immunitaire parvient-elle à repérer une petite écharde enfoncée dans un doigt ? Les puissantes cytokines libérées par les cellules endommagées par l'écharde signalent aux cellules immunitaires du sang et de la lymphe qu'il faut se précipiter vers le bout du doigt pour combattre l'agression et commencer la réparation. Elles entraînent aussi des changements dans le tissu et les vaisseaux sanguins locaux qui facilitent le travail des cellules immunitaires et favorisent la guérison, mais provoquent aussi rougeurs et gonflement. L'ensemble des effets collectifs de la signalisation par les cytokines correspond aux phénomènes inflammatoires.

Cet exemple montre comment les cytokines orientent les cellules immunitaires vers la blessure. Mais ce qui est encore plus impressionnant, c'est à quel point une petite écharde peut être douloureuse – une douleur disproportionnée par rapport à la lésion tissulaire. La zone qui entoure l'écharde enfle et devient sensible, bien que les cellules cutanées voisines n'aient pas été endommagées. La douleur autour d'une blessure est provoquée par les cytokines inflammatoires qui augmentent la sensibilité des fibres nociceptives. Les nocicepteurs hypersensibles, situés à proximité de la blessure, nous empêchent de toucher la région lésée.

Le double jeu des cellules gliales

Avec des modèles animaux, on a montré que, en général, ce ne sont pas les neurones mais les cellules gliales qui produisent les cytokines du système nerveux. Les cytokines peuvent rendre hypersensibles les terminaisons nerveuses proches d'une écharde logée au bout du doigt. Quand elles sont libérées par les cellules gliales dans la moelle épinière, en réponse aux signaux des nocicepteurs, elles diffusent vers les fibres nerveuses adjacentes pour les rendre elles aussi hypersensibles. Les cellules gliales sont alors très réactives et libèrent encore plus de facteurs sensibilisants et de cytokines. Mais au lieu de soulager la douleur, elles la prolongent. Dès lors, la douleur peut provenir de fibres nerveuses de la moelle épinière qui ne sont pas directement concernées.

Glossaire

Allodynie

Perception douloureuse de stimulus tactiles ou thermiques normalement non douloureux.

Hyperalgésie

Sensibilité accrue aux stimulus douloureux.

Hyperesthésie

Augmentation de la sensibilité à la stimulation (hyperalgésie plus allodynie).

Paresthésie

Sensation anormale, par exemple sensation de brûlure en réaction au toucher.

Les réactions initiales des cellules gliales à une blessure sont essentielles à la guérison. Toutefois, si elles sont trop intenses ou durent trop longtemps, il en résulte une douleur chronique que rien ne peut enrayer. Plusieurs équipes ont décrit chez l'animal les boucles de rétroaction susceptibles de provoquer la libération prolongée de facteurs sensibilisants et de signaux inflammatoires par les cellules gliales, provoquant des douleurs neuropathiques. Elles ont réalisé des expériences pour tenter de découvrir comment inhiber ce mécanisme. Ces travaux ont rendu plus efficace l'utilisation des opioïdes, telle la morphine, dans le traitement des douleurs.

Combattre l'inflammation douloureuse

Par le passé, tous les traitements de la douleur chronique visaient à atténuer l'activité des neurones. Pourtant, la douleur ne peut pas disparaître si les cellules gliales continuent de sensibiliser les neurones. La démarche est aujourd'hui de cibler les cellules gliales dysfonctionnelles en les empêchant d'émettre les molécules qui entretiennent l'inflammation. Par exemple, Joyce DeLeo et ses collègues, de la Faculté de médecine de Dartmouth, ont montré chez l'animal qu'un agent chimique, la propentofylline, supprime l'activation des astrocytes et, par conséquent, la douleur chronique. L'antibiotique minocycline empêche les neurones et les cellules gliales de fabriquer des cytokines inflammatoires et du monoxyde d'azote, et réduit aussi la migration des cellules microgliales vers les lésions. Ce médicament pourrait prévenir l'hyperactivation des cellules gliales.

Une démarche similaire est centrée sur les récepteurs Toll-like (RTL). Ces protéines, exprimées à la surface des cellules microgliales et sensibles aux chémokines, signaux chimiques de détresse présents entre les neurones de la moelle épinière, stimulent la microglie de sorte qu'elle libère des cytokines. Linda Watkins et ses collègues, de l'Université du Colorado à Boulder, ont montré que si l'on bloque chez l'animal un sous-type particulier de récepteurs Toll-like, RTL-4, exprimé par les cellules microgliales de la moelle épinière, on atténue les douleurs neuropathiques provoquées par une lésion du nerf sciatique. La naloxone – un médicament utilisé dans le traitement des dépendances aux opioïdes – bloque aussi les réactions

Calmer les cellules gliales hyperactives

Plusieurs substances capables de moduler l'activité des cellules gliales ont été identifiées et sont testées pour traiter les douleurs neuropathiques ou pour diminuer la tolérance envers les opioïdes (les astérisques indiquent les médicaments déjà commercialisés pour d'autres indications).

Substance	Mécanisme	Essais et tests en cours
AV411*	Inhibe l'activité des astrocytes.	Testé. Objectifs : augmenter l'action de la morphine et diminuer les symptômes de sevrage ; traiter la douleur, phase 1 des essais cliniques terminée (évaluation de la sécurité).
Etanercept*	Anti-inflammatoire qui diminue l'activité des cellules gliales.	Réduire les douleurs neuropathiques postchirurgicales.
Interleukines* (cytokines)	Anti-inflammatoires qui diminuent l'activité des cellules gliales.	Tests de l'effet analgésique sur cellules et modèles animaux.
JWH-015	Active les récepteurs CB2 des cannabinoïdes, qui atténuent la douleur.	Tests de l'effet analgésique sur cellules et modèles animaux.
Méthionine sulfoximine*	Inhibe l'action des neurotransmetteurs sur les astrocytes.	Tests de l'effet analgésique sur cellules et modèles animaux.
Minocycline*	Inhibe l'activation des cellules microgliales.	Tests de l'effet analgésique sur cellules et modèles animaux.
Propentofylline	Inhibe l'activité des astrocytes.	Les tests de sécurité pour le traitement de la douleur chez l'homme sont terminés.
Sativex*	Active les récepteurs des cannabinoïdes.	Essais de phase 2 (efficacité) pour traiter les douleurs neuropathiques liées aux cancers, au sida et au diabète.
SLC022	Inhibe l'activité des astrocytes.	Essais de phase 2 pour traiter les douleurs neuropathiques liées aux infections herpétiques.

La douleur en chiffres

- 20 pour cent des Français ont déjà souffert de douleurs chroniques.
- 56 pour cent d'entre eux sont des femmes.
- 53 ans est l'âge moyen des patients qui consultent.
- 25 pour cent des patients ont le sentiment que leur médecin ne sait pas maîtriser leur douleur chronique.
- 33 pour cent des sujets ont dû diminuer leur temps de travail à cause de douleurs chroniques.

microgliales à l'activation des RTL-4. L. Watkins a montré chez le rat que la naloxone permet de faire régresser des douleurs neuropathiques installées de longue date.

Un autre analgésique, le cannabis, est parfois autorisé dans certaines indications médicales. Des molécules présentes dans le cannabis reproduisent les effets de substances analogues produites naturellement dans le cerveau, les endocannabinoïdes, qui régulent la transmission des signaux neuronaux. Cependant, il existe deux types de récepteurs aux endocannabinoïdes dans le cerveau et le système nerveux : les récepteurs CB1 et CB2. L'activation des récepteurs CB2 soulage la douleur, tandis que l'activation des récepteurs CB1 déclenche les effets psychoactifs du cannabis. Le récepteur CB2 n'est pas seulement présent sur les neurones, il l'est aussi sur les cellules gliales. Quand les endocannabinoïdes se lient aux récepteurs CB2 des cellules microgliales, ces dernières diminuent leur signalisation inflammatoire. De récentes études chez l'animal ont montré que quand la douleur chronique se développe, le nombre de récepteurs CB2 sur les cellules microgliales

augmente. Preuve que ces cellules essaient vaillamment de capturer plus d'endocannabinoïdes dans leur environnement pour soulager la douleur. Aujourd'hui, divers laboratoires pharmaceutiques travaillent sur l'identification d'agents susceptibles d'agir sur les récepteurs CB2 gliaux sans provoquer de dépendance.

Le blocage des cytokines inflammatoires à l'aide d'anti-inflammatoires tels que l'anakinra ou l'etanercept diminue aussi la douleur neuropathique. Plusieurs groupes ont montré que le fait d'ajouter des cytokines anti-inflammatoires telles les interleukines IL-10 et IL-2 atténue les douleurs neuropathiques chez l'animal, et bloque les signaux inflammatoires. Deux médicaments, la pentoxifylline et l'AV411, inhibent l'inflammation en stimulant la production d'IL-10 par les cellules.

Certains de ces médicaments sont en phase d'essai clinique chez l'homme (*voir le tableau ci-dessus*), dont l'AV411, déjà utilisé dans le traitement anti-inflammatoire des accidents vasculaires cérébraux au Japon. Un essai en Australie a montré que les patients diminuent volontairement leur dose de morphine quand

ils reçoivent ce médicament, signe que l'AV411 contribue à soulager leur douleur.

La morphine est l'un des plus puissants analgésiques connu à ce jour. Comme l'héroïne, l'opium et les opioïdes plus récents, tels que l'oxycodone, la morphine atténue la douleur en réduisant la communication entre neurones spinaux, ce qui limite la transmission des signaux nociceptifs. L'effet antalgique de la morphine et des autres opioïdes diminue – par un effet de tolérance – quand l'usage est prolongé, de sorte qu'il faut administrer des quantités toujours plus importantes et plus fréquentes pour obtenir les mêmes effets. Toutefois, il a été montré que cet effet de tolérance n'apparaît pas (ou peu) dans le cas des douleurs chroniques. Or on a découvert que les cellules gliales sont responsables du développement de la tolérance à l'héroïne et à la morphine. Comme n'importe quel toxicomane dépendant à l'héroïne qui cesse brutalement d'en consommer, les sujets devenus dépendants aux opioïdes, et qui arrêtent brusquement de prendre leurs médicaments, ressentent les symptômes du sevrage. Les malades deviennent hypersensibles au point qu'ils ne supportent ni le bruit ni la lumière. La similarité de ces symptômes et de l'hyperesthésie observée chez les patients atteints de douleurs neuropathiques suggère une cause commune.

La glie diminue l'effet de la morphine

En 2001, Ping Song et Zhi-Qi Zhao, de l'Institut de physiologie de Shanghai, ont vérifié si les cellules gliales sont impliquées dans le développement de la tolérance à la morphine. Quand les chercheurs ont administré des doses répétées de morphine à des rats, ils ont observé une augmentation du nombre d'astrocytes réactifs dans la moelle épinière. Les modifications consécutives aux injections de morphine étaient identiques à celles observées dans la moelle épinière après une blessure ou au cours du développement des douleurs neuropathiques. Les chercheurs ont alors éliminé les astrocytes avec la toxine que S. Meller avait utilisée pour ralentir le développement de la douleur chronique chez les rats. La tolérance à la morphine chez ces animaux a notablement diminué, prouvant ainsi la contribution des cellules gliales.

Dès lors, de nombreux groupes de recherche ont essayé de bloquer divers signaux

entre les neurones et les cellules gliales (par exemple, en inactivant des récepteurs spécifiques des cytokines sur les cellules gliales) et testé si cela modifiait la tolérance à la morphine. Ces études, réalisées chez l'animal, ont montré que le blocage des signaux

Au cours du temps, les cellules gliales augmentent progressivement la sensibilité des neurones à la douleur.

inflammatoires en provenance des cellules gliales ne change pas les sensations de douleur aiguë. En revanche, si les agents bloquants sont injectés avec de la morphine, ils diminuent la quantité de morphine nécessaire pour obtenir le même soulagement, et la durée de l'effet analgésique est doublée. La glie contrecarrerait donc l'effet analgésique de la morphine. Pour quelles raisons?

La fonction fondamentale de la glie est de maintenir une activité équilibrée dans les circuits neuronaux. Dès lors, dans la mesure où les opioïdes atténuent la sensibilité des circuits de la douleur, les cellules gliales réagiraient en libérant des substances neuroactives qui augmentent l'excitabilité des neurones de façon à restaurer l'activité dans ces circuits. Au cours du temps, les cellules gliales augmentent progressivement la sensibilité des neurones à la douleur. L'héroïne ou les médicaments analgésiques opioïdes diminuent cette sensibilité, mais, quand on arrête d'administrer la drogue, les neurones déchargent intensément, ce qui provoque une hypersensibilité et des symptômes de manque douloureux. Dans les modèles animaux, les symptômes de manque douloureux associés à l'addiction à la morphine peuvent être considérablement atténués par des médicaments qui bloquent les cellules gliales.

En conséquence, moduler l'activité de la glie serait non seulement une des clés pour soulager la douleur chronique, mais aussi pour éviter que les personnes traitées avec des analgésiques opioïdes ne deviennent tolérantes. Les liens entre neurones, douleur et addiction ne devraient plus résister aux chercheurs qui tiennent compte des partenaires des neurones : les cellules gliales. ■

Bibliographie

E. Milligan et al.,
Pathological and protective roles of glia in chronic pain,
in *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10,
pp. 23-36, 2009.

M. Hutchinson et al.,
Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia,
in *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 22,
pp. 1178-1189, 2008.

M. Suter et al.,
Do glial cell control pain?, in *Neuron Glia Biology*, vol. 3,
pp. 255-268, 2007.

E. Hansson,
Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation?,
in *Acta Physiologica*, vol. 187, pp. 321-327, 2006.



À quoi sert la douleur ?

Vivre sans douleur n'est pas souhaitable, car la douleur serait nécessaire pour se sentir exister, pour sentir son corps et le protéger. J'ai travaillé avec des patients qui ne ressentent plus la douleur. Certains y deviennent indifférents à la suite d'une lésion cérébrale; d'autres sont porteurs de mutations génétiques qui les rendent, dès la naissance, insensibles à la douleur. Pour eux, la douleur n'existe simplement pas. Une brûlure ou un choc violent les laissent indifférents. Aucun message ne leur signale que leur intégrité physique est menacée. Cette sorte d'anesthésie constitutive modifie parfois le rapport de la personne à son propre corps et à son être.

Ainsi, certains patients expriment une sorte de doute vis-à-vis de leurs limites corporelles. Ils se stimulent eux-mêmes, se grattent, s'écorchent ou se cognent la tête, traduisant une sorte de manque de certitudes quant aux limites de leur corps. Dans les années 1970, on a rapporté le cas d'un patient qui raconte comment, depuis l'enfance, il a pris l'habitude de se cogner la tête contre le bord de son lit pour se sentir exister. Il avait l'impression qu'en agissant de la sorte tout en écoutant de la musique, il se sentait vivant. Sans cela, il pensait que son corps ne lui appartenait pas et qu'il l'utilisait comme on se sert d'une voiture.

Pourquoi un corps qui ne souffre pas semble étranger? Pour qu'une région corporelle soit perçue comme une partie du corps propre, il faut qu'elle soit sensible à la douleur. Cette observation a déjà été faite chez des patients dont les fibres nerveuses sont altérées à cause d'une neuropathie liée à un diabète ou à la lèpre. En outre, nous avons montré que les patients qui subissent une anesthésie locorégionale (anesthésie locale d'un bras par exemple) ont l'impression que leur membre ne leur appartient plus et qu'il est anormalement gonflé ou déformé.

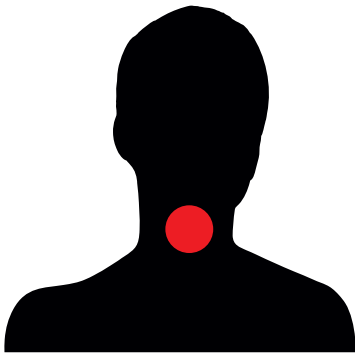
Connaitre son corps

Ces pertes du sentiment d'appartenance et ces illusions de gonflement sont liées à une altération du fonctionnement des fibres de la douleur. La capacité à ressentir la douleur déterminerait certains aspects fondamentaux de l'image corporelle, et en particulier de sa surface. De fait, certaines personnes congénitalement insensibles à la douleur semblent parfois chercher des sensations douloureuses pour récupérer la sensation d'habiter leur corps.

La souffrance, si elle est physiologiquement utile, est nécessaire. Aujourd'hui, on sait que la douleur n'est pas une simple conséquence d'un message douloureux se propa-

Nicolas Danziger

est maître de conférences des universités, neurologue, et praticien hospitalier à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris.



Qui ne rêverait de vivre sans souffrir ?
Et pourtant, les personnes qui sont insensibles
à toute forme de douleur n'ont pas la vie facile...

geant depuis la région du corps lésée jusqu'au cerveau. La sensation douloureuse n'est pas seulement la résultante de la réalité physico-chimique des tissus lésés, mais une construction du cerveau qui vise à protéger la région corporelle perçue comme menacée. Or cette construction cérébrale peut se dérégler et engendrer des douleurs chroniques dont l'intensité et la durée sont sans commune mesure avec le dommage corporel qui leur est associé. Quand on se brûle le doigt, les influx nerveux douloureux remontent jusque dans la moelle épinière, puis jusqu'au cerveau. Mais en parallèle, des signaux nerveux redescendent dans la moelle épinière et inhibent le signal d'entrée.

De la douleur-signal à la douleur-maladie

Chez les patients douloureux chroniques, ces systèmes de contrôle interne de la douleur sont altérés. Il peut notamment y avoir un dysfonctionnement du phénomène de mémorisation cellulaire de la douleur, qui repose sur la formation de connexions hyperexcitables et impossibles à moduler. On sait que ces processus participant à l'hyperexcitabilité neuronale prennent place au niveau de la moelle épinière, c'est-à-dire aux étapes les plus précoces du traitement du signal douloureux dans le système nerveux

central. Dès lors, l'information douloureuse ne peut plus être modifiée : elle est émise en permanence et l'on passe du statut de douleur-signal à celui de douleur-maladie. Par exemple, des personnes opérées pour une sciatique rebelle ont une douleur qui persiste même après que la compression nerveuse a été levée : chez elles, l'information douloureuse serait gravée définitivement dans les circuits de la moelle épinière.

Qui plus est, la douleur peut avoir des causes psychiques. L'état psychologique d'un individu peut influencer sur le fonctionnement des boucles de contrôle de la douleur, entre le cerveau et la moelle épinière. Un des maillons essentiels de ces boucles est le cortex cingulaire antérieur. Or on sait qu'il s'active de façon analogue lors de souffrances physiques et morales ; il est pourvu d'une forte densité de récepteurs aux opioïdes, des substances analogues aux opiacés naturellement produits par l'organisme, et il participe à la modulation descendante de la douleur dans la moelle épinière, notamment au moyen de neuromédiateurs telles la sérotonine et l'adrénaline.

Ainsi, les séparations (ruptures, deuils) perturbent le fonctionnement du cortex cingulaire antérieur dans la chaîne de modulation de la douleur, par exemple en diminuant la quantité de récepteurs aux

opioïdes qu'il contient. Dès lors, les boucles de contrôle de la douleur sont altérées et des douleurs qui auraient été « gérées » en temps normal par l'organisme activent les mécanismes pathologiques de mémoire cellulaire, ce qui aboutit à des douleurs chroniques.

Même les relations affectives durant l'enfance modifient la sensibilité à la douleur.

Les circuits de contrôle de la douleur ne se construiraient pas de la même façon selon le contexte affectif où se trouve l'enfant.

Certains enfants vivent des situations de carence affective précoce qui laissent des traces durables dans leur système nerveux. Les circuits de contrôle de la douleur ne se construiraient pas de la même façon selon le contexte affectif où se trouve l'enfant.

L'importance de la mère

Plusieurs expériences l'ont confirmé chez la souris : les petits qui ont été le plus léchés par leur mère ont une sensibilité à la douleur moindre à l'âge adulte que les autres. Un lien similaire existerait chez l'être humain entre le type d'attachement de la mère à l'enfant et la prévalence des douleurs chroniques à l'âge adulte. Par exemple, les personnes ayant subi des traumatismes ou des abandons précoces seraient plus souvent que la moyenne atteintes de fibromyalgie, un état douloureux chronique lié à des douleurs musculaires diffuses parfois très invalidantes et qui se caractérise par un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur. La capacité d'un adulte à s'accommoder de ses douleurs dépendrait de la sollicitude qu'il a reçue dans son enfance, qui détermine en quelque sorte comment il « s'autoconsole » dans les situations difficiles.

Alors une mère peut-elle apprendre à son enfant à supporter la douleur ? Une des premières fonctions de la mère est de contre-carrer les déséquilibres homéostatiques de l'enfant, qu'il s'agisse d'un déséquilibre thermique ou alimentaire : la mère réchauffe et nourrit. La douleur est aussi un déséquilibre

de l'homéostasie... que la mère ne peut pas entièrement calmer. Cependant, elle peut apaiser la douleur dans une certaine mesure, par exemple par le contact de peau à peau. Plusieurs études révèlent que les comportements douloureux d'un nouveau-né subissant une prise de sang (cris, mimiques, agitation) diminuent d'environ 80 pour cent si le bébé a été en contact, de peau à peau, avec sa mère pendant 15 minutes.

Mais la mère est vite « impuissante » face à la douleur de son enfant, ne serait-ce que lors des coliques du nourrisson. Quand l'enfant grandit, sa mère peut l'aider à se représenter sa douleur, à en parler. C'est le cas d'une mère qui, lorsque l'enfant a une angine, lui explique que de « méchants microbes » lui font mal à la gorge et que de « gentils médicaments » vont tuer les microbes. Les mots permettent à l'enfant de se construire un monde où la douleur est transitoire et où l'on peut contrôler ou du moins comprendre de quoi il retourne. La perception n'est pas la même selon que l'événement est lié ou non à une représentation. Ce travail de représentation est essentiel, car il permet d'atténuer dans une certaine mesure l'impact affectif de la douleur, qui est toujours vécue plus ou moins comme une menace pour l'intégrité de l'organisme.

Apprendre à supporter la douleur

La douleur est donc utile, si elle annonce une menace pour l'organisme et si elle disparaît avec elle. Mais chez presque 20 pour cent des adultes, la douleur s'inscrit en quelque sorte dans les circuits nerveux comme dans du marbre. Et les propriétés de ces circuits sont modifiées pour toujours. On essaie de les rétablir avec des médicaments, mais il faut admettre que l'on est parfois impuissant face à ces douleurs, rebelles à tout traitement. Il est d'autant plus nécessaire de prendre en charge ces patients douloureux chroniques. Ils ont besoin de bénéficier d'un suivi, d'être entourés, d'avoir un référent qui les suit même s'il ne peut rien contre leur douleur. Un signe de cette évolution est le changement de nom des centres de consultation, autrefois nommés « Centres antidouleur », aujourd'hui devenus « Centres d'évaluation et de traitement de la douleur ». En d'autres termes, on en vient parfois à reconnaître qu'il faut aider le patient à faire avec sa douleur, faute de pouvoir l'en débarrasser. ■

Bibliographie

N. Danziger, *Vivre sans la douleur ?*, Odile Jacob, 2010.



© Artem Furman / Shutterstock.com

Percevoir la douleur

Nous ne sommes pas égaux face à la douleur ; des facteurs génétiques, sociaux, culturels et psychologiques modifient sa perception et ses conséquences à long terme.

La mémoire de la douleur

Peut-on oublier un événement douloureux ? Tout dépend de son contexte et des émotions associées. Les circuits cérébraux de la douleur et de la mémoire se réorganisent durablement, ce qui peut avoir des effets délétères.

Bernard Laurent
est neurologue
au Centre antidouleur
de l'Hôpital Nord
de Saint-Étienne.

Gisèle Pickering
est gériatre
et pharmacologue
dans l'Unité Inserm
NEURO-DOL 1107,
au CHU
de Clermont-Ferrand.

« La douleur est un aussi puissant
modificateur de la réalité que l'ivresse. »
Marcel Proust, *Albertine disparue*,
À la recherche du temps perdu (1925)

Mémoire et douleur sont deux domaines complexes qui se rejoignent en un point : les traces mnésiques que laisse la douleur. Et comme le suggère M. Proust, la douleur peut modifier la perception d'un événement, notamment le souvenir associé. Le médecin, le psychologue et le neurobiologiste abordent différemment cette « mémoire de la douleur ». Le premier fait raconter un événement douloureux à son patient, à la recherche d'un diagnostic et d'une cause. Le psychologue analyse les émotions associées au souvenir et le traumatisme qui peut en résulter. Quant au neurobiologiste, il s'intéresse à tous les mécanismes de stockage moléculaire qui existent le long des circuits de la douleur, des récepteurs cutanés au cerveau.

La mémoire la plus ancienne de la douleur est représentée par notre expérience d'enfant qui approche la main d'une flamme : cette première douleur déclenche un réflexe protecteur de retrait. Et nous nous en souvenons longtemps. Durant les quatre premières années, un enfant acquiert des réflexes d'évitement des stimulus douloureux auxquels il peut être confronté. Pendant cette période, qualifiée d'amnésie infantile, il enregistre un événement, même s'il n'en garde pas de

souvenirs conscients. Cette mémoire « primitive » favorise la nociception – la perception de ce qui est nuisible. Mais la « mémoire de la douleur » va bien au-delà de ce signal d'alarme et englobe d'autres aspects. C'est ce que nous allons présenter ici.

Distorsion émotionnelle

La douleur aiguë est mémorisée selon deux dimensions : physique et contextuelle. Une douleur est reconnue quand on y a déjà été confronté : un sujet qui a eu une migraine sait immédiatement quand une nouvelle crise se prépare. Néanmoins, il ne peut revivre la douleur physique par simple réminiscence (alors qu'il peut revoir par imagerie mentale un paysage, par exemple). La mémoire de la douleur est aussi contextuelle et peut être verbalisée : c'est l'ensemble des données autobiographiques qui décrivent la situation (date, durée, caractéristiques de la douleur, etc.). Mais dans ce contexte s'ajoute une troisième dimension, la part émotionnelle de la douleur : « C'était horrible aux urgences, on m'a laissé souffrir pendant des heures... »

Ainsi, le rappel d'une expérience douloureuse relève de trois types de mémoire qui interagissent : la mémoire autobiographique, dite épisodique ou contextuelle, qui concerne la vie du sujet (« Cela m'est arrivé pendant mes vacances de l'été 2005 ») ; la mémoire sémantique ou culturelle, qui livre les connaissances générales sur le sens des faits (la douleur, la

médecine, etc.); et la mémoire émotionnelle (« Ce souvenir m'est très pénible »).

La mémoire épisodique relate le contexte des événements et est teintée d'émotions. Cette « ré-évoation » fait aussi intervenir la mémoire sémantique : l'accès aux mots et au savoir permet de préciser la nature de la douleur, tandis que l'environnement ainsi que la culture modifient le récit et influent sur les croyances. Par exemple, dans les sociétés occidentales, une douleur thoracique gauche évoque immédiatement un infarctus du myocarde, suscitant plus d'anxiété qu'une douleur à droite. Mais ce n'est pas le cas dans certaines cultures où le cœur ne représente pas un symbole de vie.

Le souvenir autobiographique d'une douleur aiguë n'est pas forcément la restitution fidèle de l'événement, du fait de la connotation émotionnelle : plus l'émotion associée à l'événement est intense, plus il est facile de raviver le souvenir, mais souvent, c'est plus l'émotion qui est mémorisée que la dimension physique de la douleur. Par exemple, plusieurs études ont montré qu'après des interventions douloureuses (par exemple une extraction dentaire), le

En bref

- Un événement douloureux, son contexte et les émotions associées sont gravés dans les circuits de la mémoire et de la douleur.
- La culture, l'environnement et le stress amplifient ou atténuent le souvenir d'un événement douloureux, voire le suppriment. Parfois, ce souvenir resurgit et provoque des douleurs chroniques ou des traumatismes.
- Les mêmes mécanismes de plasticité cérébrale interviennent dans les différentes mémoires et la douleur.

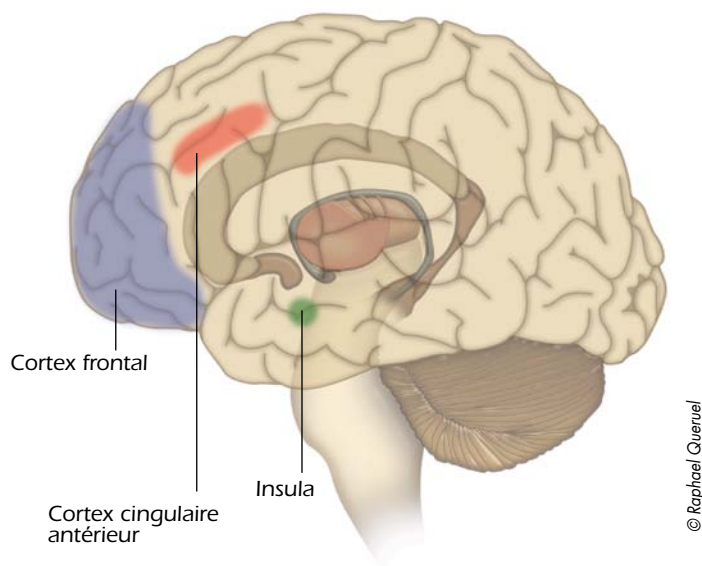
souvenir de la douleur est lié à l'émotion ressentie au cours du geste et à son anticipation anxieuse, plus qu'à l'évaluation « objective » de son intensité (notée sur une échelle de 1 à 10). Les sensations douloureuses sont mémorisées dans un ensemble liant nociception, contexte et émotion.

Comment explore-t-on la mémoire de la douleur ? Expérimentalement, on compare les descriptions verbales de la douleur d'un individu, pendant l'événement ou juste après, avec le souvenir qu'il en a. Pour les sujets sains, les souvenirs douloureux sont davantage ancrés et ont plus de connotations émotionnelles que leurs autres souvenirs sensoriels, par exemple gustatifs ou olfactifs.

1. Forrest Gump

nous fait vivre quelques décennies de l'histoire américaine de la fin du XX^e siècle. Malgré les souffrances qu'il traverse, il avance dans sa vie en ne semblant se souvenir que du côté positif de ses expériences.





© Raphael Quevel

2. Se souvenir d'un événement douloureux ou subir une stimulation douloureuse, par exemple une pointe chaude sur la jambe, activent les mêmes régions émotionnelles du circuit cérébral de la douleur : l'insula antérieure, le cortex cingulaire antérieur et le cortex frontal.

Avec le temps, des souvenirs autobiographiques sont oubliés, quelques-uns restent stockés dans la mémoire épisodique, d'autres sont « sémantisés » (ils deviennent des concepts). Le rappel des souvenirs selon les phases de la vie change aussi : avec l'âge, de moins en moins de souvenirs sont accessibles à la conscience, mais il existe un pic de réminiscence entre 18 et 30 ans, période où se prennent beaucoup de décisions et de choix d'orientation de vie. En outre, le rappel d'une douleur aiguë varie selon les sujets. On observe trois types de réponse : certains ont des souvenirs cohérents dans le temps ; d'autres surestiment la douleur initiale, d'autres encore la sous-estiment. Cette distorsion est plus importante si le sujet continue de souffrir lors du rappel de l'événement douloureux.

Les souvenirs douloureux mettent en jeu plusieurs types de mémoires. Mais où sont-ils stockés ? L'hippocampe, le gyrus frontal supérieur, ainsi que des régions postérieures du cerveau (gyrus cingulaire postérieur et précuneus), sont activés comme c'est le cas lors de l'évocation de tous les souvenirs autobiographiques. Mais, en 2007, Marie-Claire Albanese, de l'Université McGill à Montréal, et ses collègues ont montré chez des volontaires sains que les régions bilatérales des cortex sensitifs (dont l'insula postérieure), appartenant au circuit de la douleur, se réactivent aussi. Et chez des sujets à qui l'on présente des images de situations douloureuses, l'aire cingulaire antérieure est la région la plus activée. Cela signifie que cette région sous-tend, avec l'amygdale, la composante émotionnelle de la douleur.

Les régions cérébrales de la mémoire de la douleur étant identifiées, se pose une autre

question : peut-on évaluer la mémoire de l'intensité de la douleur ? Bien que de nombreux facteurs puissent en modifier le rappel, elle est considérée comme relativement fiable. En revanche, quand on étudie les dimensions qualitatives de la douleur – sa nature, sa localisation, etc. –, on obtient des résultats équivoques, car le sujet doit « revivre » la situation corporelle douloureuse. Par exemple, les individus souffrant de douleurs chroniques articulaires se rappellent bien la nature de la douleur et sa localisation. Mais trois ou quatre ans après un accouchement, les femmes oublient souvent le type de douleur vécue, peut-être parce qu'il est associé à un événement heureux.

Toutefois, si la mémoire épisodique a un rôle limité dans le rappel des dimensions qualitatives de la douleur, il n'en est pas de même de la mémoire sémantique : le vocabulaire et les descriptions associés à la douleur sont transmis par la culture. Par exemple, les femmes, qu'elles aient ou non des douleurs liées à leurs menstruations, les décrivent de façon identique. De même, les individus atteints d'insensibilité congénitale à la douleur (ils ne ressentent aucune douleur) peuvent en parler, car ils ont appris les situations à risque et leurs conséquences.

Mettre des mots sur son mal

Ainsi, la mémoire sémantique dépend de facteurs culturels et ethniques ; dès les années 1950, l'anthropologue ukrainien Mark Zborowski suggère que la douleur serait façonnée par la culture. Depuis, de nombreuses études soulignent que la biologie, la psychologie, les croyances, la culture et le niveau socio-économique influent sur un événement douloureux, son souvenir et son rappel.

La mémoire de la douleur a-t-elle une composante génétique ? Pour le savoir, les scientifiques s'intéressent aux bases moléculaires et génétiques des mémoires épisodique et sémantique. En effet, on estime que la capacité de la mémoire humaine dépend à 50 pour cent de facteurs génétiques et, en 2012, on a montré que certains des gènes impliqués dans la plasticité neuronale – la réorganisation des neurones et de leurs connexions – sont spécifiques de la mémoire sémantique.

Les mots que le thérapeute emploie avec son patient influent aussi sur la mémoire de la douleur. En 1996, Bud Craig et ses collègues, de l'Institut Barrow dans l'Arizona, ont enre-

gistré l'activité cérébrale de patients pendant qu'ils leur parlaient de leur douleur; les mots ont suffi à réactiver les circuits de la douleur dans leur cerveau. Et en 2004, on a montré en imagerie cérébrale que la douleur appliquée expérimentalement à des sujets sains, celle imaginée quand ils revivent mentalement une scène douloureuse et celle engendrée par hypnose activent les mêmes régions émotionnelles du circuit de la douleur (voir la figure 2).

Néanmoins, le rappel d'un événement douloureux dans sa composante corporelle n'est pas toujours possible – on ne peut le revivre physiquement –, bien que le comportement soit acquis: on parle alors de mémoire implicite. Ainsi, on observe les conséquences comportementales d'une expérience douloureuse, qui ne peut être racontée. Le rappel est parcellaire et en partie inconscient. C'est la douleur du nouveau-né (voire du fœtus), de l'enfant avant quatre ans ou de la personne âgée qui souffre de troubles de la mémoire.

Depuis une trentaine d'années, on sait que les voies nociceptives du fœtus humain sont fonctionnelles dès six semaines de grossesse et que le système nerveux du nouveau-né est capable de mémoriser une stimulation nociceptive. Plusieurs études chez l'animal et chez l'homme ont montré que la douleur pendant la période néonatale entraîne des modifications à long terme des circuits neuronaux. Les prématurés et les nouveau-nés hospitalisés en soins intensifs ou en réanimation néonatale sont souvent exposés à différents types de stimulus douloureux (manipulations, aspirations trachéales, etc.) et soumis à un stress prolongé (isolement, kinésithérapie, stimulus acoustiques environnementaux, etc.).

Ce stress « douloureux » néonatal modifierait le développement normal des circuits somatosensoriels et des voies de la douleur, et contribuerait à l'apparition ultérieure de troubles du comportement. En 2002, Ruth Grunau, de l'Université British Columbia à Vancouver, a montré que des nouveau-nés prématurés ayant passé quatre semaines en soins intensifs réagissent moins aux stimulus douloureux que des bébés nés à terme. Mais d'autres études donnent des résultats opposés. Après une chirurgie précoce, des enfants de quatre à six mois se faisant prélever du sang ont des réactions comportementales plus importantes: ils supportent moins bien la douleur que les enfants n'ayant pas été opérés.

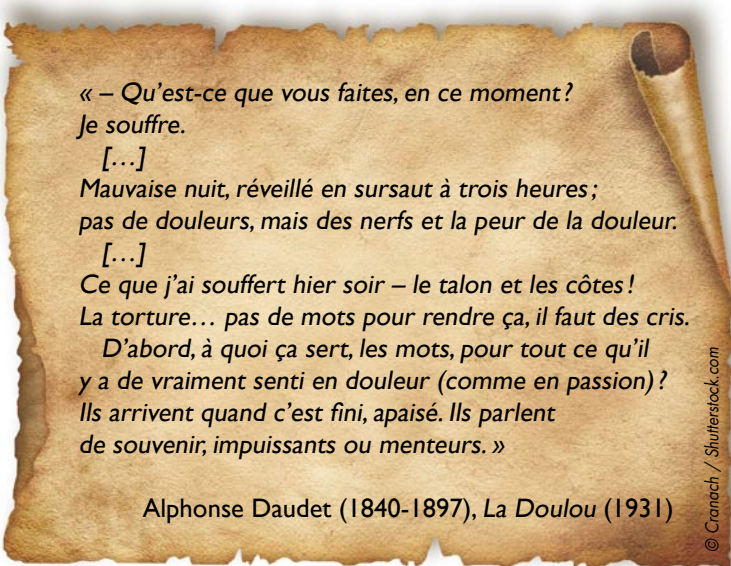
À l'autre extrémité de la vie, la maladie d'Alzheimer, provoquant une perte de la

mémoire épisodique, mais aussi sémantique, a fait l'objet d'enregistrements en imagerie cérébrale lors de douleurs provoquées par une plaque chaude sur la peau de patients. Les voies sensibles de la douleur sont intactes et les réponses de la matrice douleur – l'ensemble des régions cérébrales activées – sont plus intenses chez les patients que chez les témoins de même âge, bien que les patients se plaignent moins. Cela montre que les systèmes de contrôle de la douleur des patients sont perturbés, en plus de leur incapacité à décrire et à mémoriser l'épisode douloureux. Mais la mémoire émotionnelle peut refaire surface même si le sujet est amnésique. Le neurologue suisse Édouard Claparède l'a observé dès le XIX^e siècle: il avait piqué la paume de la main d'une femme amnésique et, quelques minutes plus tard, elle refusa de lui serrer la main en retirant la sienne, sans pouvoir expliquer pourquoi elle avait réagi ainsi.

De faux souvenirs

Quand on parle d'émotions négatives, on pense souvent au stress post-traumatique. Quelles sont les conséquences du stress sur la mémoire de la douleur? Elles sont importantes: non seulement l'exposition à un événement stressant peut augmenter l'intensité des souvenirs épisodiques, mais elle déforme aussi la réalité d'un événement. En 2012, Shaozheng Qin et ses collègues, de l'Université Radboud de Nîmègue aux Pays-Bas, ont montré qu'un stress aigu pendant la période d'encodage d'une information neutre – quand les données sont gravées en mémoire – entraîne une

3. Alphonse Daudet (1840-1897), dans *La Douleur*, raconte son expérience de la douleur chronique, liée à la syphilis qu'il contracta à 17 ans. Les mots sont insuffisants pour décrire sa souffrance.



« – Qu'est-ce que vous faites, en ce moment ?
Je souffre.
[...]
Mauvaise nuit, réveillé en sursaut à trois heures ;
pas de douleurs, mais des nerfs et la peur de la douleur.
[...]
Ce que j'ai souffert hier soir – le talon et les côtes !
La torture... pas de mots pour rendre ça, il faut des cris.
D'abord, à quoi ça sert, les mots, pour tout ce qu'il
y a de vraiment senti en douleur (comme en passion) ?
Ils arrivent quand c'est fini, apaisé. Ils parlent
de souvenir, impuissants ou menteurs. »

Alphonse Daudet (1840-1897), *La Douleur* (1931)

© Cranach / Shutterstock.com

réponse fausse lors du rappel de cette information 24 heures plus tard. En outre, le stress diminue l'activité de l'hippocampe, une région clé de la mémoire épisodique, modifiant les processus de mémorisation.

La mémoire d'un événement douloureux peut aussi être transformée en un faux souvenir : l'imagination prend alors le pas sur la réalité passée. Et l'on a montré que l'exposition à un stress amplifie ce phénomène. Les neuromodulateurs sensibles au stress telles les catécholamines, en modifiant les mécanismes cognitifs qui sous-tendent la mémorisation, seraient en cause dans cette baisse de fiabilité.

Les processus de mémorisation sont malléables et il est possible de se souvenir d'un événement douloureux de façon plus traumatique ou plus intense qu'il ne l'a été. En 2012, Deryn Strange et Melanie Takarangi, de l'Université de Leicester au Royaume-

Uni, ont projeté à des volontaires un film dramatique d'accident de voiture où des personnes, dont un bébé, décèdent. Mais ils ont supprimé certaines scènes. Pourtant, tous les participants se souviennent de ce qu'ils ont vu (et pas vu !), et soutiennent – car ils en sont persuadés – avoir vu 26 pour cent de scènes qui n'ont jamais été incluses dans le film...

Hypermémorisation versus amnésie

Le rappel d'un événement douloureux dépend donc de nombreux facteurs contextuels et temporels. Ses extrêmes sont l'hypermémorisation et l'amnésie. L'hypermémorisation peut accompagner une douleur aiguë ou un stress émotionnel et représente le phénomène de *flashback*, le fait de revivre avec angoisse une partie de l'événement. Le stockage d'informations émotionnelles met en jeu deux régions cérébrales : l'hippocampe, « siège » de la mémoire, et l'amygdale, « siège » des émotions. L'émotion intense privilégie souvent l'enregistrement du contexte : la scène visuelle ou un élément de celle-ci, une odeur, un élément sonore, un fragment de visage ou de la zone corporelle agressée. Cela a été décrit dans le stress post-traumatique, quelle que soit l'agression physique ou psychique, et cette hyperfixation peut être envahissante dans la vie quotidienne lors de la reconnaissance inopinée de fragments de la scène initiale : les patients sont alors submergés par des sensations incontrôlables de peur, qui correspondent à l'activation de l'amygdale. Dès lors, pourrait-on effacer cette empreinte des souvenirs traumatisants en évitant leur consolidation en mémoire à court terme ? Pour ce faire, on cherche à bloquer la plasticité de l'hippocampe et de l'amygdale juste après l'événement traumatisant, pour éviter la mémorisation à long terme, avec des techniques pharmacologiques ou psychologiques.

À l'inverse, le stress peut produire une amnésie partielle ou totale, avec une forme de *blackout* de l'hippocampe. « L'ictus amnésique » émotionnel a été décrit après une douleur aiguë. Une amnésie antérograde a lieu et, pendant quelques heures, tout ce qui est vécu, entendu et vu est vite oublié. L'amnésie reste rare et se produit en général dans un contexte d'anxiété ou de surmenage. Les mécanismes sous-jacents restent mal connus : en imagerie cérébrale fonctionnelle,

Évaluer la douleur

Ce questionnaire permet d'évaluer vos sensations de douleur. Imaginez l'intensité de la douleur que vous ressentiriez dans chacune des situations décrites. Estimez cette intensité avec l'échelle des sensations et placez le chiffre correspondant dans la case R en face de chaque situation. Si votre score total est supérieur à 55, vous êtes plus sensible à la douleur que la moyenne de la population générale.

Situations	R
Le dentiste fore une de vos dents sans l'endormir.	
Mes sinus sont bouchés.	
Le dentiste examine mes dents au cours d'un examen de contrôle.	
J'ai marché pieds nus sur un morceau de verre tranchant.	
Je me mords la langue.	
J'ai une poussière dans l'œil.	
Mes doigts sont coincés dans une portière de voiture.	
Je suis couché dans la même position sur un matelas dur pendant une heure.	
J'ai fait une chute de deux mètres dans les escaliers.	
Je suis piqué par un moustique.	
Un médecin examine ma gorge lors d'une consultation de contrôle.	

Échelle des sensations

- 1 = indifférent
- 2 = légèrement gênant
- 3 = désagréable
- 4 = douleur très légère
- 5 = légère douleur
- 6 = douloureux
- 7 = nettement douloureux
- 8 = extrêmement douloureux
- 9 = douleur atroce
- 10 = la pire des douleurs

© Kenneth M. Prkachin, University of Northern British Columbia, États-Unis

on a montré que la douleur expérimentale du sujet sain peut faire apparaître une baisse d'activité dans l'hippocampe.

Ainsi, il peut être difficile de distinguer mémoire de la douleur et mémoire du stress. Les traumatismes de l'enfance et les douleurs chroniques à l'âge adulte (lombalgies, céphalées, fibromyalgie) pourraient être liés. Souvent, les patients présentant des douleurs et ayant subi des traumatismes dans l'enfance ont des difficultés à verbaliser leurs émotions. Le traumatisme précoce serait alors exprimé de façon somatique, sans langage ni conceptualisation, et, lors d'un problème bénin, il serait revécu inconsciemment sous forme de stress post-traumatique ou de douleur chronique.

La plasticité cérébrale est fondamentale pour de nombreuses fonctions, particulièrement pour la mémoire et la douleur : les souvenirs sont gravés en mémoire sous forme d'assemblages spécifiques de neurones et de combinaisons complexes de synapses. Certaines synapses de l'hippocampe présentent une formidable plasticité grâce au mécanisme de potentialisation à long terme (LTP). Cette dernière correspond à la propriété des synapses de se renforcer après de brèves décharges neuronales intenses et de rester modifiées pendant longtemps. Cela laisse une trace mnésique dans les neurones.

La mémoire de la douleur est-elle indélébile ?

En 2003, Ru-Rong Ji, de l'École de médecine Harvard à Boston, et ses collègues ont montré que la sensibilisation centrale de la douleur (le fait que les neurones du circuit de la douleur soient durablement hyperexcités) et la LTP reposent sur des mécanismes semblables. Et le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) est pour la mémoire, comme pour la douleur, un pivot de ces plasticités neuronales. La mémoire neuronale de la douleur chronique suit presque les mêmes étapes que la mémorisation d'un simple souvenir de vacances : encodage, consolidation et stabilisation du « souvenir douleur » par activation de gènes et synthèse de protéines dans les neurones.

Ainsi, à quelques différences près encore peu connues, la douleur chronique est gravée dans les neurones comme le souvenir d'une brûlure ; il suffirait d'effacer cette mémoire neuronale pour traiter la douleur, et c'est bien ce que tentent les chercheurs.

Parfois, le cerveau lui-même produit la douleur comme une ré-expérience physique douloureuse, illustrée par l'algothallucinoïse des amputés ou douleur fantôme. Dans l'algothallucinoïse, la douleur aiguë qui a juste précédé l'amputation peut rester présente comme si la dernière sensation perçue se perpétuait. Cette pathologie a été identifiée par Ambroise Paré et étudiée par le chirurgien et physiologiste français René Leriche lors

« La mémoire de la douleur peut être plus dommageable que son expérience initiale. » Patrick Wall (1925-2001)

de la Grande Guerre, quand de nombreux amputés revenaient du front et souffraient de douleur fantôme, invisible et dévastatrice.

La douleur fantôme peut atteindre toutes les régions du corps et est encore sous-estimée et sous-évaluée aujourd'hui (par exemple, après une mastectomie pour cancer du sein). Plusieurs équipes ont identifié une cause possible. La cartographie cérébrale somatosensorielle où chaque partie du corps est représentée évolue, de sorte qu'elle peut être modifiée lors d'un traumatisme. Ainsi, après l'amputation d'une main, les régions adjacentes au territoire de la main absente envahissent l'espace vacant dans le cortex : cette réorganisation corticale est proportionnelle à l'intensité de la douleur fantôme. D'autres changements physiologiques et cellulaires du cortex sont étudiés. Le fait que des douleurs anciennes puissent réapparaître dans un membre fantôme montre que toute douleur physique est mémorisée, mais qu'elle ne resurgit qu'exceptionnellement.

En conséquence, le rappel d'un événement douloureux peut faire apparaître une intrication complexe de douleur somatique et de souffrance psychique. Cette mémoire présente des aspects délétères encore incontrôlables. Prévenir précocement la formation de souvenirs douloureux en évitant la stabilisation du souvenir de l'événement initial, effacer un souvenir douloureux tout en maintenant les bons souvenirs sont aujourd'hui des défis pour de nombreux chercheurs et thérapeutes. ■

Bibliographie

L. Low et P. Schweinhardt,
Early life adversity as a risk factor for fibromyalgia in later life, in *Pain Res. Treat.*, ID 140832, 2012.

Dans le dédale des mémoires,
L'Essentiel Cerveau & Psycho, n° 6, mai-juillet 2011.

G. Mazzoni et al.,
Nonbelieved memories, in *Psychol. Sci.*, vol. 21, pp. 1334-1340, 2010.

G. Pickering et al.,
Reliability study in five languages of the translation of the pain behavioural scale Coloplus, in *Eur. J. Pain*, vol. 14, p. 545, 2010.

E. Kandel,
The biology of Memory: a forty-year perspective, in *J. Neurosci.*, vol. 29, pp. 12748-12756, 2009.

La psychologie de la douleur

L'humeur et notre attitude vis-à-vis de la douleur influent sur ce que nous ressentons et sur nos décisions.

Howard Fields

est neurologue et neurobiologiste au Centre de recherche de l'Université de Californie, à San Francisco.

Il y a quelques années, un homme âgé s'est présenté aux urgences de l'Hôpital Cook County à Chicago avec un abcès douloureux à la nuque. Quand je lui ai dit qu'il fallait procéder à une intervention mineure pour percer le furoncle et le drainer, il est devenu tout pâle et m'a demandé : « Docteur, est-ce que cela va me faire mal ? » Je lui ai répondu qu'il pourrait me dire d'arrêter – et que j'arrêteraï – à tout moment s'il avait trop mal. J'ai percé l'abcès avec un scalpel acéré. Le patient n'a rien dit, puis m'a interrogé : « Quand allez-vous commencer ? » « C'est terminé », lui ai-je répondu. « Mais comment avez-vous fait, je n'ai rien senti ? »

Divers facteurs psychologiques jouent un rôle essentiel dans la perception de la douleur. Chez ce patient âgé, le fait que je lui garantisse qu'il pourrait m'arrêter dès qu'il aurait mal a produit un effet analgésique. Et comme il avait moins peur, il a pu penser au soulagement qu'allait lui procurer l'intervention, ce qui a aussi contribué à réduire sa douleur.

Notre état d'esprit influe sur notre perception de la douleur. Comme une douleur est d'abord un signal d'alarme utile, qui révèle une menace, elle modifie nécessairement notre comportement pour augmenter nos chances de survie. Ainsi, la douleur est liée aux fonctions cérébrales qui contrôlent le comportement et la prise de décision, ainsi que l'attention et l'apprentissage.

Le message de douleur et les centres cérébraux responsables de la motivation et de l'apprentissage interagissent, ce qui explique pourquoi l'intensité ressentie d'une douleur

varie selon l'état d'esprit dans lequel nous nous trouvons. Cette interaction explique aussi l'effet placebo : quand un comprimé ne contient aucun principe actif, mais qu'on pense que c'est, par exemple, un antalgique, le simple fait de l'avaler diminue l'intensité de la douleur. À l'inverse, une personne convaincue qu'une injection sera douloureuse amplifie probablement le désagrément de la piqûre.

L'idée de la douleur est pire que la douleur

L'humeur aussi interagit avec la douleur. Par exemple, des personnes déprimées ressentiraient plus de douleur en raison de leur état d'esprit. En fait, l'aggravation d'une douleur présente depuis longtemps, telle que des maux de tête, est souvent le premier signe d'une dépression ; face à une telle plainte, le médecin est alerté et recherche les symptômes d'une possible dépression chez son patient.

Des recherches récentes permettent de mieux comprendre comment des facteurs tels l'attente d'une récompense ou d'une punition, la peur, le stress et l'humeur changent l'intensité perçue de la douleur et modifient nos décisions, même les plus banales. Certains de ces facteurs psychologiques influent également sur le risque qu'une douleur aiguë se transforme en douleur chronique. Non seulement ces recherches révèlent les connexions étroites entre douleur et psychisme, mais elles pourraient aussi conduire à de meilleures façons de contrôler la douleur et d'accélérer la guérison de certaines blessures.



Selon le modèle classique de la perception de la douleur, un stimulus active des neurones sensibles à la douleur localisés à la périphérie du corps (les nocicepteurs) ; ces neurones transmettent l'information sous forme de signaux électriques qui activent des régions cérébrales permettant de percevoir la douleur (*voir l'encadré page 11*).

Mais depuis des décennies, les médecins ont remarqué que l'état mental influe sur la perception de la douleur. En 1956, Henry Beecher, de l'Université Harvard, soulignait que les soldats blessés au combat se plaignaient beaucoup moins de la douleur que des patients des hôpitaux civils ayant des blessures similaires. Selon lui, une blessure n'a pas la même signification quand elle survient dans un contexte où les personnes ont survécu à une bataille et rentrent chez elles, ou quand elles ont été blessées au cours d'une activité banale. Dans un scénario de guerre, la blessure présenterait une connotation honorable et positive qui réduirait la douleur perçue.

Les médecins connaissent aussi depuis longtemps le pouvoir analgésique du stress traumatique et des médicaments placebo dont les patients pensent que ce sont des antalgiques. Comment les facteurs cognitifs et émotionnels modifient-ils l'intensité de la douleur ressentie ? Les chercheurs ont découvert dans le cerveau et la moelle épinière un circuit qui opère comme une sorte de potentiomètre de la douleur, ajustant l'intensité de la douleur perçue selon les circonstances.

Au début des années 1970, des scientifiques de l'Université de Californie à Los

Angeles ont montré que l'activation d'une région du mésencéphale du rat soulage la douleur. Quand ils stimulaient cette aire au moyen d'électrodes implantées, les rongeurs ne réagissaient plus à des stimulus intenses provoquant des lésions qui, normalement, les auraient fait fuir. Puis les scientifiques ont montré que des patients souffrant de douleurs chroniques graves sont soulagés – temporairement – quand cette même région du mésencéphale, la substance grise périaqueducale, est stimulée par une électrode.

Depuis, les chercheurs ont étudié d'autres régions des circuits de contrôle de la douleur (*voir l'encadré page 44*). Ces circuits s'étendent des lobes frontaux du cortex cérébral jusqu'à la moelle épinière où des fibres sensibles à la douleur se connectent à

© ilustrator / Shutterstock.com

En bref

- On néglige souvent les facteurs psychologiques qui jouent un rôle essentiel dans la perception de la douleur.
- La douleur est liée à des fonctions cérébrales qui contrôlent la prise de décision, l'attention et l'apprentissage.
- La peur, le stress ou l'attente d'une punition ou d'une récompense modifient l'intensité de la douleur perçue.
- On comprend mieux le lien entre la douleur et le fonctionnement psychique, et comment contrôler la douleur plus efficacement.

des neurones qui transmettent les signaux douloureux provenant de l'ensemble du corps, en passant par des structures sous-corticales profondes, dont la substance grise périaqueducale. Les neurones de ces circuits synthétisent des peptides nommés endor-

L'attente d'une récompense – par exemple sous forme de nourriture ou de drogues – peut modifier l'intensité de la douleur perçue.

phines ayant des propriétés pharmacologiques identiques à celles de la morphine. Les endorphines, des antalgiques naturellement synthétisés par l'organisme, et les opioïdes (y compris l'opium et l'héroïne) produisent leurs effets analgésiques en se fixant sur les récepteurs mu des opioïdes.

Les endorphines soulagent

Les neuroscientifiques ont découvert que ce circuit modulateur est aussi sensible aux influences cognitives, notamment à l'anticipation du soulagement que va procurer un antalgique (ou un placebo). En 2004, Tor Wager et ses collègues, de l'Université Columbia à New York, ont montré qu'un placebo stimule l'activité des circuits de contrôle de la douleur. Les endorphines semblent jouer un rôle essentiel : en bloquant, avec de la naloxone, les récepteurs mu des opioïdes (ce qui empêche les endorphines de s'y lier, donc d'agir), on supprime l'effet placebo chez des patients qui viennent d'être opérés.

En 2006, nous avons confirmé que ce circuit régule la perception de la douleur. Nous avons montré à des volontaires des motifs colorés sur un écran d'ordinateur juste avant de leur appliquer un stimulus douloureux au moyen d'une petite électrode métallique collée sur leur main. Les mots « basse température » sur fond bleu étaient suivis d'une chaleur légèrement douloureuse, et les mots « haute température » sur fond rouge par une chaleur plus élevée. Les sujets subirent ensuite un examen d'IRM, alors que nous leur présentions dans un ordre aléatoire des stimulus rouges et bleus juste avant d'appliquer le stimulus douloureux faible ou plus intense.

Nous avons observé que l'association bleu-basse température, qui avait précédé la douleur légère, diminue la douleur ressentie avec le stimulus intense. Au contraire, l'association rouge-haute température, liée à la douleur intense, amplifie le désagrément du stimulus léger. L'intensité de la douleur était maximale quand l'association rouge-haute température précédait le stimulus intense. Les régions cérébrales connues pour faire partie du système de transmission de la douleur dans le thalamus et le cortex n'étaient activées au maximum qu'avec l'association d'un stimulus fort et d'une douleur intense. Ainsi, la douleur que nous ressentons est une synthèse de ce qui arrive à notre corps, de ce que nous attendons et de ce que nous savons déjà.

Nous avons identifié les régions cérébrales impliquées dans l'effet d'attente (on s'attend à avoir mal, ou, au contraire, à ne pas trop souffrir) en retranchant les activités cérébrales enregistrées quand le stimulus était intense et que le sujet s'attendait à souffrir, des activités enregistrées lorsque le même stimulus était appliqué, mais que la personne ne s'attendait pas à avoir mal. Nous avons ainsi mis en évidence une activation du cortex et du tronc cérébral, des régions impliquées dans le contrôle de la douleur.

En plus des prédictions sur la douleur elle-même, l'attente d'une récompense – par exemple sous forme de nourriture ou de drogues – peut modifier l'intensité de la douleur perçue. En 1984, J. Dum et Albert Herz, de l'Institut Max Planck de psychiatrie de Munich, ont nourri des rats tous les jours pendant que les animaux étaient sur une plaque métallique à température ambiante. Certains rats recevaient des croquettes normales, tandis que d'autres faisaient un festin de biscuits au chocolat. Après deux semaines, les chercheurs ont mis les rats sur la plaque et l'ont chauffée progressivement jusqu'à une température qui leur faisait mal. Les rats qui, dans la phase précédente, avaient consommé les croquettes normales ont réagi à la douleur au bout de quatre secondes ; les rats qui s'attendaient à recevoir du chocolat ont supporté la chaleur deux fois plus longtemps. Cependant, quand on leur administrait une substance qui empêche les endorphines d'agir, ils n'attendaient plus aussi longtemps. Ainsi, l'anticipation d'une récompense (les biscuits chocolatés) avait servi d'analgésique, augmentant la tolérance des rats à la douleur.

Le psychiatre et la prise en charge de la douleur

Le psychiatre est un maillon important dans la prise en charge de la douleur, en particulier de la douleur chronique. Il est garant de la pluridisciplinarité de l'approche thérapeutique. La présence d'un psychiatre est exigée pour la création d'une structure de prise en charge de la douleur depuis le premier plan douleur du gouvernement en 1998.

Mais en pratique, peu de structures disposent d'un psychiatre à temps complet... En général, le temps de présence du psychiatre est limité, voire symbolique. En revanche, la plupart des structures se sont dotées de psychologues. La prise en charge de la dimension psychique de la douleur s'effectue de plusieurs façons. D'une part, l'équipe pluridisciplinaire de professionnels – médecins, neurologues, kinésithérapeutes, etc. – discute du dossier des patients, des éléments du diagnostic et des traitements les plus adaptés. D'autre part, les psychiatres ou psychologues voient les patients en consultation, seuls ou avec le médecin « somaticien ». Faut-il adresser un patient venant consulter pour une douleur à un « psy » ? Oui, d'autant plus si la dimension psychique de la douleur n'a pas été négligée, mais a été évoquée et évaluée d'emblée par le médecin.

Le psychiatre ou le psychologue s'intéressent aux dimensions psychologiques de la douleur, ainsi qu'aux éventuelles pathologies psychiques associées, qui peuvent avoir des conséquences sur la douleur et son ressenti. Les dimensions psychologiques liées à la douleur sont : les émotions négatives, le catastrophisme (ou tendance à dramatiser, amplifier, se sentir impuissant

face à la douleur), l'anticipation anxieuse de la douleur, la peur de la douleur, le sentiment de contrôle de la douleur, les attentes d'efficacité de la prise en charge, la passivité face à la douleur (tendance à éviter tout mouvement, à se mettre en retrait et avoir un « comportement de malade », ce qui conduit à l'isolement).

Outre ces variables psychologiques associées à une aggravation de la perception de la douleur et à sa mauvaise gestion, on peut aussi s'intéresser aux facteurs qui permettent une diminution de la perception et un meilleur contrôle de la douleur. Ce sont l'optimisme, l'acceptation de la douleur (poursuivre des objectifs importants, malgré la douleur), la distraction, le « faire face actif » (ou *coping*) contre la douleur (mettre en place des stratégies pratiques pour diminuer ou gérer la douleur), le contrôle personnel (avoir le sentiment que ce qui arrive dépend plus de son comportement que de celui des autres), la perception d'un soutien social et affectif face à la douleur.

Les pathologies psychiques associées à la douleur

En outre, plusieurs pathologies psychiques doivent être recherchées : les troubles dépressifs et anxieux, mais aussi les troubles « somatoformes » caractérisés par la tendance à se focaliser sur les sensations corporelles, à leur attribuer un caractère menaçant, à multiplier les consultations, les examens complémentaires, voire les interventions chirurgicales.

En conséquence, les psychiatres et psychologues proposent des traitements aux patients douloureux. Il peut s'agir d'un médicament, en particulier en cas de syndrome dépressif. Mais le plus souvent, ce sont des thérapies non médicamenteuses. Celles-ci sont variées. Par exemple, le psychiatre assure un soutien psychologique au patient lors d'entretiens réguliers, ce qui lui permet de parler de ses émotions, de rompre le sentiment d'isolement et d'incompréhension. Il existe également des thérapies spécialisées, cognitives et comportementales. Leur objectif est de diminuer les réactions d'évitement du mouvement face à la douleur, le catastrophisme et les émotions négatives, et de favoriser la distraction, l'acceptation et le sentiment de contrôle. L'hypnose est aussi très utilisée, non seulement pour soulager les douleurs aiguës, mais aussi pour les prises en charge à long terme dans les douleurs chroniques. Et sans oublier des méthodes simples, telle la relaxation, qui donnent de bons résultats dans certaines pathologies douloureuses, telles que le syndrome du côlon irritable (des douleurs des intestins).

Françoise Radat, CHU Pellegrin Bordeaux, Institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine



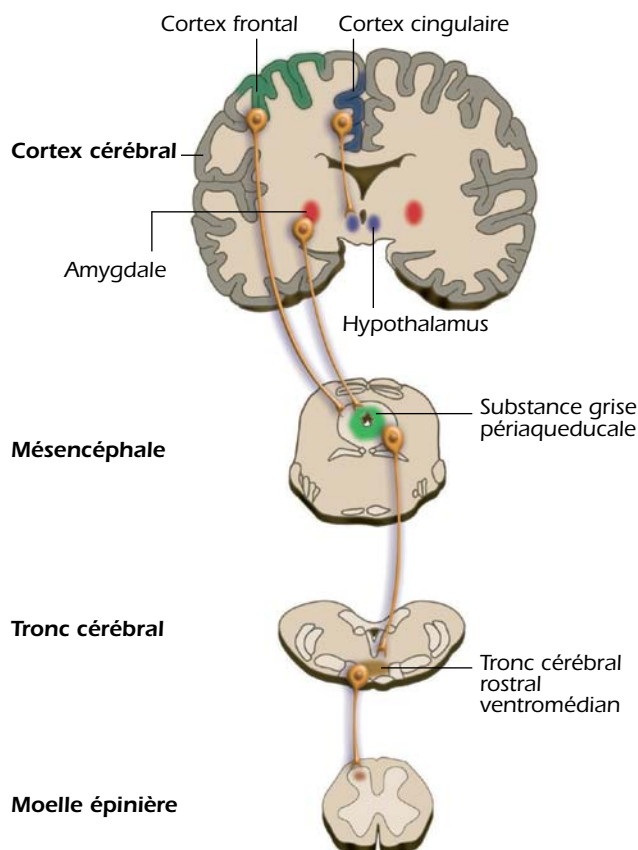
© ostill / Shutterstock.com

La nourriture, la copulation et d'autres plaisirs naturels – et même la simple anticipation de ces plaisirs – activent le circuit cérébral de la récompense chez les rongeurs et les humains. Ce faisant, ils peuvent aussi soulager la douleur. De surcroît, les effets des opioïdes suggèrent que la récompense et l'inhibition de la douleur partagent certains mécanismes neurobiologiques. En effet, les plus puissantes de ces substances – la morphine et l'oxycodone, un stupéfiant dérivé de l'opium qui a des propriétés antalgiques – peuvent soulager une douleur intense, mais elles présentent aussi un fort potentiel addictif.

La douleur et la récompense interagissent au niveau des récepteurs mu des opioïdes. Chez les souris transgéniques qui n'ont pas de récepteurs mu fonctionnels, l'administration de morphine ne soulage pas la douleur et n'active pas le circuit de la récompense. En outre, des rats auxquels on a administré de la naloxone (qui bloque les récepteurs des opioïdes) ne supportent pas mieux la douleur que les autres quand ils ont appris à attendre une récompense sous forme de nourriture, du chocolat par exemple. Ainsi, quand une personne anticipe une récompense, tel un dîner délicieux, l'organisme libère des endorphines, qui activent les récepteurs mu du circuit descendant du contrôle de la douleur et modulent les signaux de douleur entrant dans le système nerveux central.

Contrôle mental de la douleur

Plusieurs circuits dans le cerveau et la moelle épinière contrôlent l'intensité de la douleur, ajustant la perception douloureuse aux circonstances. Ces circuits contiennent deux classes de neurones : les cellules-off, activées par les endorphines et la morphine, et qui inhibent la transmission de la douleur, et les cellules-on, qui facilitent la signalisation de la douleur et sont activées par les stimulus douloureux et certains facteurs psychologiques.



Raphael Queruel, d'après H. Fields, in *Progress in Brain Research*, 2000

Analgesie et récompense

Une autre aire cérébrale nommée noyau accumbens joue un rôle essentiel dans la signalisation de la récompense et le contrôle de la douleur. Quand, chez des animaux, on inactive cette région qui contient des récepteurs mu, ni les drogues consommées par les toxicomanes ni les récompenses naturelles (nourriture ou sexe) ne leur procurent plus aucun plaisir. Au contraire, quand on injecte dans cette région des substances qui déclenchent une sensation de récompense, on peut diminuer les sensations douloureuses.

Le fait que le système de récompense et le circuit de la douleur soient liés peut créer des conflits psychologiques. Ainsi, un athlète doit parfois choisir entre abandonner un match à cause d'une douleur physique ou l'endurer dans l'espoir de remporter la course ou le match. Une telle décision dépend de l'analyse coût-bénéfice faite par le cerveau. Quelle est l'intensité de la douleur et quel est le degré de plaisir attendu de la victoire ? Les attentes influent sur nos décisions, en partie par le biais des circuits de contrôle de la douleur.

Si vous êtes un athlète très motivé, votre anticipation – en libérant des endorphines qui stimulent les récepteurs mu – n'augmentera pas seulement le plaisir anticipé de la victoire, mais supprimera également la douleur. Vous choisirez (votre cerveau choisira) de supporter la douleur et d'atteindre votre but ou votre récompense. Et effectivement, vous ressentirez moins la douleur lors de la compétition.

De même, les rats qui anticipent du chocolat « décident » de façon inconsciente de

L'empathie modifie la perception de la douleur

L'empathie, le sentiment de partager l'expérience affective d'une autre personne, fait partie des effets modulateurs de la douleur les plus étonnants. En 2006, Jeffrey Mogil et ses collègues, de l'Université McGill au Canada, ont montré que les souris sont plus sensibles à la douleur quand elles voient souffrir des souris de leur cage que si l'on introduit des animaux de la même espèce, mais qu'elles n'ont jamais vus. En 2008, ils ont obtenu des résultats similaires chez l'homme.

Les chercheurs ont exposé des volontaires à la chaleur (ce qui déclenche une stimulation douloureuse) avant et après leur avoir montré un film destiné à provoquer soit de la sympathie, soit de l'aversion vis-à-vis d'un des acteurs, selon la version du film. Puis les participants étaient exposés à la chaleur une seconde fois, en même temps qu'ils regardaient l'acteur lui-même

exposé à des stimulus douloureux ou non. Les sujets ayant de l'empathie pour l'acteur ont jugé leur propre douleur plus intense et déplaisante que ceux chez qui on avait suscité de l'aversion (que l'acteur souffre ou non). En fait, plus une personne s'identifie à l'acteur, plus l'intensité de la douleur rapportée est élevée.

L'activation des régions cérébrales associées à la détresse émotionnelle provoquée par le film où le spectateur éprouve de l'empathie stimulerait les circuits de la douleur, parce que douleur physique et souffrance psychique mettent en jeu les mêmes aires cérébrales. L'effet de l'empathie serait d'autant plus intense que les personnes concernées seraient proches; cela expliquerait, par exemple, pourquoi les conjoints de personnes souffrant de douleur chronique se plaignent souvent d'avoir mal.

supporter la douleur de la plaque chaude afin d'obtenir le chocolat, à la fois parce qu'ils s'attendent à ce qu'il soit délicieux et que l'attente elle-même diminue la douleur. Cette façon de résoudre des conflits où il faut supporter une douleur pour atteindre une récompense serait importante pour la survie: les animaux doivent souvent se battre (et par conséquent supporter une éventuelle blessure) pour vaincre un rival et obtenir ainsi de la nourriture ou un partenaire sexuel.

Les propriétés analgésiques des récompenses anticipées sont cohérentes avec l'effet placebo. Si le soulagement de la douleur représente une récompense, alors un médicament placebo est le signe d'une récompense imminente, diminuant la douleur. Ainsi, l'attente d'un soulagement devient une prophétie autoréalisatrice. Inversement, prédire la douleur a l'effet opposé, amplifiant l'activité dans le circuit de transmission de la douleur et aboutissant à une perception plus intense de la douleur.

L'anticipation de la guérison peut ainsi permettre une récupération plus rapide de blessures. En 2009, David Cassidy, de l'Université de Toronto, et ses collègues ont interrogé 2 335 résidents de la province canadienne de Saskatchewan ayant subi un traumatisme cervical (le coup du lapin) au cours d'un accident de la route. Ceux qui avaient une attitude positive et s'attendaient à pouvoir reprendre leur travail récupéraient

plus vite que les autres. Des études antérieures avaient aussi montré que plus une personne pensait pouvoir récupérer d'une douleur localisée dans le bas du dos, plus elle pouvait réellement reprendre son travail. Ainsi, la représentation que l'on se fait de l'avenir influe notablement sur la façon dont la douleur perturbe – ou non – son mode de vie.

Anticiper la douleur

À l'anticipation d'une récupération rapide et celle d'une récompense qui atténuent une sensation douloureuse, s'ajoute le sens du danger. Plusieurs équipes ont montré que les rats ne réagissent pas à un stimulus douloureux en présence d'un prédateur ou quand ils sont dans un environnement qui les effraie, par exemple parce qu'ils ont déjà reçu un stimulus douloureux dans cet environnement. La naloxone supprime cet effet analgésique de la peur chez le rat, ce qui suggère que la présence d'un danger imminent bloque la douleur en libérant des substances opioïdes endogènes (rappelons que la naloxone empêche les endorphines d'agir). Souvent, les personnes qui viennent de subir un grave traumatisme, par exemple lors d'un accident de la circulation ou d'une compétition sportive, ne ressentent pas immédiatement de douleur. Or ces situations graves indiquent un danger et, par conséquent, provoquent peur et stress. Comme

la douleur n'apparaît pas tout de suite, cela permet aux victimes de se mettre à l'abri avant d'être dans l'incapacité de bouger au moment où la douleur se réveillera.

Bien que le stress aigu puisse supprimer la douleur, quand il persiste et devient chronique, la douleur s'intensifie. La mauvaise humeur augmente également la douleur. Les personnes souffrant par exemple de dépression pourraient être plus vulnérables à la

que ces sujets présentent une augmentation de l'activité cérébrale dans des aires associées à l'anticipation de la douleur, à la focalisation sur la douleur et à la charge émotionnelle liée à la perception de la douleur.

La détresse psychologique augmente le risque de développer un syndrome douloureux. En 2007, William Maixner et ses collègues, de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill, ont suivi 244 femmes, pendant trois ans, afin de déterminer qui développerait un trouble de l'articulation temporo-mandibulaire, caractérisé par une douleur persistante dans la mâchoire. Ils ont montré que le risque double, voire triple, chez les personnes déprimées ou stressées. Dans des travaux antérieurs, des scientifiques de l'Université de Washington avaient montré que les personnes qui ont une tendance à la somatisation – c'est-à-dire à se plaindre de nombreux symptômes qui vont bien au-delà de ceux normalement associés à leur blessure – sont deux fois plus souvent victimes du syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire que les autres et que les traitements sont moins efficaces.

Se dire et se répéter qu'une douleur est insupportable augmentent l'intensité ressentie de la douleur.

douleur et la toléreraient moins. En 2007, une étude réalisée sur 131 500 Canadiens a montré que chez des sujets atteints de douleur chronique, 11,3 pour cent souffraient aussi d'épisodes dépressifs graves, contre seulement 5,3 pour cent chez les individus qui ne souffraient pas de douleur chronique. La douleur peut favoriser une dépression, mais on pense que la dépression elle-même rendrait plus sensible à la douleur. Les modifications neurochimiques associées à la dépression – une diminution des concentrations des neurotransmetteurs sérotonine et noradrénaline – activeraient le circuit descendant de la douleur.

En outre, se dire et se répéter qu'une douleur est insupportable augmentent l'intensité ressentie de la douleur. Les patients qui voient tout en noir (présentant une forte tendance au catastrophisme évaluée par un questionnaire standard) ressentent plus de douleurs après une intervention chirurgicale et sont plus sensibles à des douleurs provoquées expérimentalement que les individus ayant des scores faibles à ce questionnaire. Le catastrophisme augmenterait la douleur parce que le sujet se focalise sur la douleur, et la charge émotionnelle est forte. En 2004, Daniel Clauw, de l'Université du Michigan à Ann Arbor, et ses collègues ont évalué la tendance au catastrophisme de 29 patients atteints de fibromyalgie. Ils ont ensuite enregistré l'activité de leur cerveau alors qu'ils exerçaient une pression douloureuse sur l'ongle de leur pouce. Ils ont ainsi montré

Vaincre la douleur

Les recherches sur la psychologie de la douleur pourraient conduire à de nouveaux traitements pour aider les personnes à surmonter la douleur provoquée par une blessure, une maladie ou certains traitements. Aujourd'hui, on comprend mieux les différences entre le fonctionnement des circuits cérébraux de la récompense et de ceux de la douleur. L'objectif est de trouver de nouveaux analgésiques, moins addictifs que les opioïdes.

Qui plus est, comprendre les effets de l'humeur, de l'attente, de la motivation et d'autres facteurs psychologiques sur la douleur aiderait les malades, leurs parents et leurs amis à mieux faire face à la douleur. Raconter à des personnes qui souffrent l'histoire d'autres individus qui ont vaincu leur souffrance peut souvent diminuer leur détresse et leur douleur. Les médecins devraient essayer de déceler des facteurs liés à l'humeur, tels que la dépression ou le stress chronique, qui risquent d'augmenter la douleur des patients. Si un malade est très pessimiste, le médecin peut le rassurer en lui donnant des informations précises. À terme, les nouvelles connaissances sur les effets de l'état d'esprit sur la douleur promettent de modifier notablement notre façon de traiter la douleur. ■

Bibliographie

E. Law et al.,
Evaluating treatment participation in an internet-based behavioral intervention for pediatric chronic pain, in *J. Pediatr. Psychol.*, vol. 37, pp. 893-903, 2012.

D. Ozegovic et al.,
Does expecting mean achieving? The association between expecting to return to work and recovery in whiplash associated disorders: a population based prospective cohort study, in *Eur. Spine Jour.*, vol. 18, pp. 893-899, 2009.

L. Diatchenko et al.,
Idiopathic pain disorders – Pathways of vulnerability, in *Pain*, vol. 123, pp. 226-230, 2006.

B. Calvino,
Apprivoiser la douleur, Le Pommier, 2004.

Une sensibilité variable

Pourquoi certaines personnes sont-elles plus sensibles que d'autres à la douleur ? Des facteurs psychologiques, culturels et génétiques interviennent. Les comprendre devrait améliorer la prise en charge de la douleur.



Ingrid Wickelgren

est journaliste
scientifique
à New York.

1. Il ne semble pas souffrir...

Est-il atteint d'une insensibilité congénitale à la douleur ou appartient-il à une ethnie particulièrement résistante à la douleur ? Les facteurs culturels influent sur l'expression de la douleur, mais aussi sur sa perception.

Un jour, alors qu'il était enfant, Billy, un habitant de Terre-Neuve, ne parvint pas à ôter sa chaussure. Malgré tous ses efforts, la chaussure ne venait pas. La raison de ce combat finit par apparaître : un clou avait transpercé la semelle et s'était fiché dans la chair de Billy. On enleva le clou, ce qui libéra le pied, mais cette mésaventure révéla un problème majeur : Billy n'avait rien senti !

Il fait partie d'un petit groupe de personnes qui ne ressentent pas la douleur. Ces personnes perçoivent le contact des objets, la chaleur, les vibrations et la position de leur corps dans l'espace, mais la douleur leur est totalement inconnue. Elles ne ressentent rien chez le dentiste, ne souffrent pas d'une chute, d'une brûlure ou d'un coup sur la tête.

Geoffrey Woods, de l'Université de Cambridge, a suivi un groupe de ces patients vivant dans le Nord du Pakistan : les enfants atteints de ce syndrome sont couverts d'ecchymoses, de blessures et de brûlures. Comme tous les enfants, ils explorent leur environnement, mais comme ils ne se font jamais mal, ils sont imprudents. Un enfant pakistanaï amusait les autres en plantant des couteaux dans son bras et en sautant des arbres. Il est mort en s'élançant d'un toit. Les enfants qui survivent sont souvent handicapés par des mutilations ou des fractures qu'ils n'ont pas remarquées ou parce qu'ils ne s'arrêtent pas quand ils ont, par exemple, une jambe cassée.

Outre ces cas exceptionnels, les médecins savent depuis longtemps que les êtres humains ont une sensibilité très variable face à la douleur. Les femmes sont souvent plus sensibles que les hommes. La culture influe aussi sur la sensibilité à la douleur : certains groupes ethniques semblent plus résistants.

Depuis quelques années, avec le décryptage du génome humain, les chercheurs découvrent les causes génétiques de ces différences. Ils identifient aussi des facteurs sociaux, culturels et psychologiques qui jouent un rôle dans la sensibilité à la douleur. Étant donné le nombre de paramètres qui influent sur la perception de la douleur, cette sensation n'est pas, contrairement à ce que l'on a longtemps admis, un indice de la gravité d'une lésion. Dès lors, il est indispensable d'évaluer la sensibilité des patients à la douleur avant de déterminer la gravité d'une maladie et comment la soulager.

Le vaste spectre de la douleur perçue

Quand des patients présentant la même pathologie consultent un médecin, leur évaluation de la douleur perçue varie souvent de « Je n'ai pas mal » à « J'endure la pire des souffrances imaginables ». Et bien que certaines maladies soient plus douloureuses que d'autres, la variation d'un individu à l'autre pour une même maladie est bien supérieure à la différence de douleur enregistrée d'une maladie à l'autre pour un même individu.

Il existe quelques indices biologiques d'une lésion, mais ils reflètent mal la douleur perçue. Ainsi, l'inflammation chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde n'est pas liée à l'intensité de la douleur qu'ils rapportent. De même, les lésions des personnes souffrant d'arthrose ne reflètent généralement pas l'intensité de la douleur ressentie. Même lors de tests d'évaluation de la douleur, quand l'expérimentateur contrôle précisément l'intensité du stimulus douloureux appliqué (le contact avec un objet très chaud ou de l'eau glacée), les sujets testés donnent des appréciations différentes de leur sensation.

En revanche, quand on évalue le seuil de perception de la douleur d'une personne donnée – qui doit, par exemple, dire quand un objet que l'on chauffe progressivement commence à lui faire mal –, elle donne des réponses reproductibles : l'écart entre deux expériences, qu'elles soient proches ou éloignées dans le temps, n'excède pas 0,2 °C. Le seuil de douleur est stable chez une même personne, mais varie d'un individu à l'autre.

Les variations de perception de la douleur correspondent à des modifications de l'activité cérébrale. En 2003, Robert Coghill et ses collègues, de l'Université Wake Forest

En bref

- En général, les femmes sont plus sensibles à la douleur que les hommes. Et certains groupes ethniques tolèrent la douleur mieux que d'autres.
- Les facteurs sociaux, psychologiques, génétiques et culturels de la sensibilité à la douleur commencent à être identifiés.
- Mieux comprendre pourquoi cette perception diffère d'un sujet à l'autre suggère de nouvelles façons de soulager la douleur.

en Caroline du Nord, ont enregistré, par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, l'activité cérébrale de 17 adultes qui évaluaient la douleur qu'ils ressentaient quand un objet métallique brûlant touchait leur jambe. R. Coghill et ses collègues ont rapporté que les régions cérébrales du traitement de la douleur étaient plus actives chez les individus les plus sensibles.

Les femmes plus douillettes

Depuis une dizaine d'années, les chercheurs savent que les femmes ont plus de risques que les hommes de souffrir de douleurs chroniques, notamment liées à la polyarthrite rhumatoïde, au lupus et à la fibromyalgie. Les femmes sont plus sensibles aux stimulus nociceptifs : elles présentent, en moyenne, un seuil de perception de la douleur inférieur à celui de la moyenne des hommes, et une moindre tolérance à la douleur (l'intensité maximale de la douleur supportable).

Les hormones sexuelles pourraient être en partie responsables de cette différence. Par exemple, les estrogènes renforcent la douleur en agissant sur des récepteurs localisés sur les neurones nociceptifs. Pendant le cycle menstruel, une femme perçoit plus la douleur après l'ovulation, quand les concentrations de progestérone – et, dans une moindre mesure, d'estrogènes – sont élevées. Qui plus est, les traitements hormonaux substitutifs parfois administrés aux femmes ménopausées augmentent la sensibilité à la douleur, tandis que les médicaments qui bloquent l'action des estrogènes soulagent la douleur dans certaines pathologies. Dans d'autres circonstances, par exemple la grossesse, des concentrations élevées d'hormones féminines diminuent la perception de la douleur, sans que l'on comprenne pourquoi.

Le cerveau des hommes et celui des femmes semblent enregistrer différemment la douleur. En 1999, l'équipe de R. Coghill a montré que les femmes perçoivent un même stimulus douloureux plus intensément que les hommes, et que les régions cérébrales impliquées dans le traitement de la douleur sont davantage activées. Cette suractivation résulterait en partie d'un réseau d'inhibition de la douleur moins efficace.

En 2002, Jon-Kar Zubieta, à l'Université du Maryland, et ses collègues ont injecté dans la joue de 14 hommes et de 14 femmes du sérum physiologique, provoquant une douleur

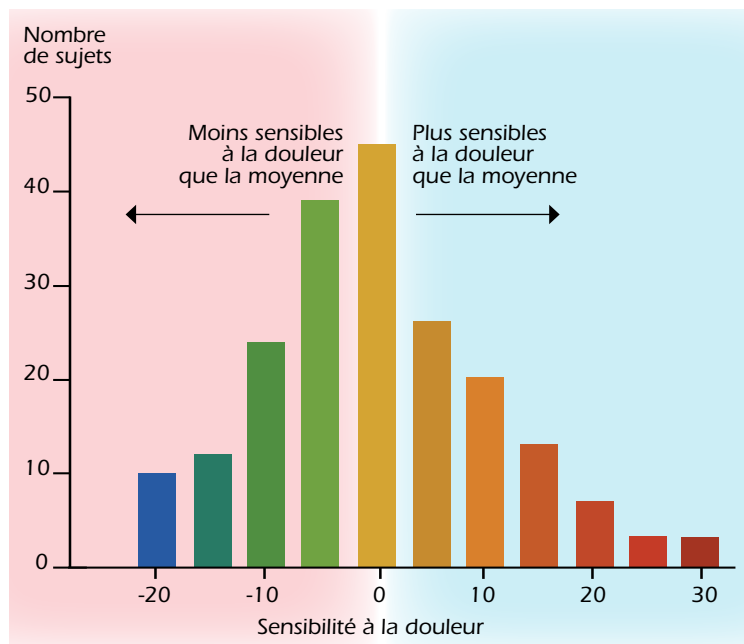
atroce. Simultanément, ils enregistraient l'activité de leur cerveau, se focalisant sur des régions du circuit descendant de contrôle de la douleur où les endorphines, des neuropeptides opioïdes naturellement présents dans l'organisme, se lient aux récepteurs mu des opioïdes pour bloquer la signalisation de la douleur associée à une blessure grave (voir l'encadré page 44). Chez les hommes, ce circuit de contrôle de la douleur était inondé d'une plus grande quantité d'endorphines, et l'activité des récepteurs mu des opioïdes était plus importante que chez les femmes.



D'autres données confirment que le circuit d'inhibition de la douleur est moins efficace chez les femmes. On sait qu'une douleur intense appliquée sur une partie du corps, par exemple un bras, peut supprimer la douleur à un autre endroit de l'organisme, par exemple une dent. On suppose que la douleur initiale active le système d'inhibition, qui calme la douleur partout. En 2003, Donald Price et ses collègues, de la Faculté dentaire de l'Université de Floride, ont montré que ce phénomène est moins net chez les femmes que chez les hommes : quand un homme plonge une main dans un bain chaud douloureux, il ressent beaucoup moins la douleur provoquée par le contact d'un objet brûlant sur l'autre main, tandis que, chez les femmes, cela ne provoque aucun soulagement.

Des facteurs émotionnels et sociaux contribueraient aussi à la plus grande sensibilité des

2. Marcher sur des braises :
un exploit impossible pour certains, apparemment une banalité pour d'autres.



3. Pour étudier la perception de la douleur, des chercheurs ont fait passer 16 tests de sensibilité à la douleur à 202 femmes en bonne santé, les soumettant à la chaleur, au froid et à la pression : leur sensibilité à la douleur varie notablement.

femmes à la douleur. Par exemple, les femmes anticipent souvent qu'une douleur sera terrible et insupportable, ce qui est moins fréquent chez les hommes. Par ailleurs, les hommes admettent rarement qu'ils ont mal, car ils veulent paraître forts et résistants.

Mais la douleur n'est pas nécessairement un signe de faiblesse. En fait, la sensibilité des femmes à la douleur présenterait des avantages adaptatifs. Les femmes sont souvent plus attentives que les hommes aux sensations, et captent tous les signaux environnementaux, la lumière, les bruits ou les odeurs, ce qui pourrait améliorer leur capacité à détecter un danger. Certains scientifiques pensent que des pressions évolutives auraient favorisé la sensibilité à la douleur chez les femmes, pour leur permettre de mieux protéger leur progéniture.

L'influence de la culture et de l'environnement

Si les femmes sont plus sensibles à la douleur, certaines ethnies le sont aussi. D'après divers tests réalisés en laboratoire, les Américains d'origine africaine sont plus sensibles aux stimulus douloureux que les ethnies caucasiennes. Des facteurs culturels, sociaux et psychologiques contribueraient à cette disparité. En 2007, Roger Fillingim et ses collègues, de la Faculté dentaire de l'Université de Floride, ont montré que la culture influe sur la sensibilité à la douleur. Ils ont

testé la sensibilité à la douleur provoquée par le contact du chaud, du froid ou une compression bloquant la circulation du sang dans un bras, chez 63 Américains d'origine africaine, 61 Hispaniques et 82 Blancs non hispaniques. Chaque personne remplissait aussi un questionnaire dit de Mesure multi-groupe de l'identité ethnique.

Les scientifiques ont montré que la gamme des températures supportées et le temps pendant lequel la douleur est endurée sont inférieurs pour les membres des deux minorités comparées aux Blancs. En outre, pour les Américains d'origine africaine et les Hispaniques (mais pas pour les Blancs), plus l'identité ethnique, telle qu'évaluée par le questionnaire, est marquée, plus la sensibilité à la douleur est grande. Des facteurs culturels liés à l'identité ethnique tels que la religion, l'éducation et les interactions sociales, confèreraient une signification spécifique à la douleur ou suggéreraient des stratégies pour y faire face. De telles pratiques pourraient aussi agir sur les mécanismes biologiques de la perception de la douleur.

Ces mécanismes physiologiques semblent différer entre les Américains d'origine africaine et les Blancs. En 2008, R. Fillingim et ses collègues ont étudié, chez 29 Américains d'origine africaine et 28 Blancs, dans quelle mesure une sensation de douleur violente et prolongée soulage une autre douleur. Ils ont provoqué une douleur ischémique en privant d'oxygène un muscle du bras ; au cours de cette procédure, ils administraient des chocs électriques sur la cheville du sujet. Ils ont constaté que la douleur ischémique diminue davantage la sensation douloureuse due aux chocs électriques chez les Blancs que chez les Afro-Américains – qui auraient un circuit de contrôle de la douleur moins efficace.

Évidemment, la sensibilité varie aussi d'une personne à l'autre de même sexe, dans un groupe ethnique. Les études comparant ce caractère entre vrais et faux jumeaux montrent que les gènes seraient responsables de 22 à 60 pour cent des différences. Dans les rares cas d'insensibilité congénitale à la douleur, différents gènes correspondant à plusieurs pathologies ont été identifiés. Par exemple, un gène codant un canal ionique sodium localisé dans les terminaisons nerveuses détectant la douleur est impliqué. Ce canal amplifie les signaux neuronaux et semble être nécessaire pour la perception de tous les types de douleur. Chez les patients porteurs de la mutation, le

canal ne fonctionne pas, supprimant ainsi la perception de la douleur.

Certaines mutations de la même protéine font que le canal s'ouvre trop facilement ou reste ouvert trop longtemps, renforçant les sensations douloureuses. Cet accident moléculaire provoque l'effet inverse de l'indifférence à la douleur et la vie devient une suite d'intenses douleurs.

Cela fait trop mal !

D'autres variations génétiques de ce canal pourraient expliquer des différences moins spectaculaires de la sensibilité à la douleur. Ainsi, une modification rare d'une seule paire de bases – les unités constitutives de l'ADN – rend le canal plus actif, de sorte que les personnes concernées sont un peu plus sensibles à la douleur que la moyenne.

Des variants de gènes codant d'autres protéines semblent être responsables soit d'une augmentation, soit d'une diminution de la sensibilité à la douleur. L'enzyme catéchol-O-méthyltransférase (COMT) inactive les hormones de stress adrénaline et noradrénaline, ainsi que la dopamine, un neurotransmetteur cérébral impliqué dans des circuits contrôlant la récompense et l'humeur. Si l'enzyme est peu abondante ou ne fonctionne pas bien, les concentrations des hormones de stress et de la dopamine augmentent, ce qui intensifie la douleur. Les patients atteints de fibromyalgie présenteraient des concentrations élevées de ces molécules. Les personnes plus sensibles à la douleur, telles que les femmes ou les patients souffrant de douleur chronique, ont souvent une enzyme COMT peu active.

Une mutation dans le gène codant l'enzyme COMT peut réduire son expression d'un facteur trois à quatre. Les personnes ayant ce type de mutation sont plus sensibles à la douleur provoquée par les injections de sérum physiologique dans la joue. Récemment, William Maixner et Luda Diatchenko, de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill, et leurs collègues ont décrit une association entre ces différents variants du même gène, des sensibilités variables à la douleur et une vulnérabilité à la douleur chronique.

J.-K. Zubieta avait déjà montré que l'enzyme COMT ayant la plus faible activité correspondait à une sensibilité « moyenne » à la douleur. Les chercheurs ont analysé le gène chez 202 femmes en bonne santé, chez

qui ils ont également évalué la sensibilité à 16 différents types de stimulus douloureux. Ils ont suivi ces femmes pendant trois ans pour identifier celles qui développeraient une douleur de l'articulation temporomandibulaire, qui rend cette articulation sensible dès que la mâchoire inférieure touche la mâchoire supérieure. Ils ont montré que la sensibilité à la douleur est la plus faible quand le variant génétique produit beaucoup d'enzyme COMT. Ces variants expliquent 11 pour cent de la variabilité de la perception de la douleur. C'est le facteur le plus important découvert à ce jour.

La sensibilité à la douleur dans les gènes

Le lien entre COMT et douleur implique les récepteurs bêta-adrénergiques, localisés sur les terminaisons nerveuses sensibles à la douleur. Ces récepteurs sont stimulés par l'adrénaline, ce qui peut aboutir à un syndrome très douloureux semblable à la douleur arthritique. Des variants du gène codant ce récepteur peuvent aussi moduler la perception de la douleur. L'équipe de W. Maixner a identifié une version du gène du récepteur bêta 2-adrénergique qui est particu-

Chez les patients porteurs d'une mutation, le canal sodium ne fonctionne pas, supprimant la perception de la douleur.

lièrement sensible à l'adrénaline : la personne qui en est dotée supporte mal la douleur.

La diversité de la sensibilité à la douleur peut aussi résulter des différentes formes du récepteur mu des opioïdes qui modifient la réaction à cette classe de substances. Il s'agit notamment de la morphine et des endorphines, qui exercent leur effet supprimeur de la douleur en se fixant sur ce récepteur. Les réactions des malades à l'administration d'antalgiques opioïdes sont variables. La dose efficace minimale peut être cinq à dix fois plus élevée pour certains patients que pour d'autres, et chez 25 pour cent d'entre eux, la morphine est inefficace ou provoque des effets secondaires insupportables.

En 2009, L. Diatchenko et ses collègues ont examiné le gène codant le récepteur mu des opioïdes chez 196 femmes dont ils ont aussi évalué la sensibilité à un ensemble de stimuli douloureux – brûlures, piqûres, pression. Après avoir analysé 25 sites du gène – nommés polymorphismes nucléotidiques simples –

aussi aider les médecins à mieux apprécier la gravité d'une maladie. Une faible sensibilité à la douleur risquerait, par exemple, de masquer partiellement la pathologie. Au contraire, une réaction forte à la douleur exagérerait la gravité d'une lésion.

En outre, évaluer la tolérance à la douleur des sujets permettrait d'identifier ceux qui présentent le plus grand risque de développer une douleur chronique, ou ceux qui devraient prendre des analgésiques de façon préventive après un accident ou un traumatisme. Les tests génétiques révéleraient les facteurs de risque d'un patient. Ainsi, tester les variants des gènes codant le récepteur mu des opioïdes ou des enzymes métaboliques indiquerait qui serait soulagé par la morphine et à quelle concentration il faudrait l'utiliser, et qui serait mieux soulagé par d'autres substances. L'efficacité des antalgiques dépend du patrimoine génétique de chacun.

Une évaluation précise de la sensibilité à la douleur d'un patient pourrait se révéler essentielle pour prévenir et traiter la douleur.

qui varient beaucoup d'un individu à l'autre, les généticiens ont trouvé un site associé à la sensibilité à la douleur. La version rare de ce polymorphisme, portée par six pour cent de la population, semble rendre ces personnes plus sensibles à la douleur et relativement insensibles aux opioïdes; le variant le plus répandu confère une grande tolérance à la douleur, et la morphine soulage ceux qui le portent.

Inégaux face à la douleur

D'autres différences génétiques influeraient sur la sensibilité d'une personne aux opioïdes. Dans l'organisme, certaines enzymes métabolisent les médicaments qui sont ainsi efficaces sans être toxiques. Par exemple, une enzyme du foie, nommée CYP2D6, convertit la codéine en morphine, qui soulage la douleur. Cependant, chez sept à dix pour cent de la population blanche des États-Unis, la codéine est inefficace parce que leur enzyme CYP2D6 ne fait pas cette transformation. À l'inverse, un à sept pour cent de cette même population porte plusieurs copies du gène. Ces individus métabolisent la codéine rapidement, rendant même de faibles doses de codéine potentiellement toxiques.

Une évaluation précise de la sensibilité à la douleur d'un patient pourrait se révéler essentielle pour prévenir et traiter la douleur. Par exemple, des patients sensibles à la douleur ressentiront probablement une grande douleur après une intervention chirurgicale et auront donc besoin de quantités d'analgésiques plus fortes que la moyenne. Être conscient de telles différences pourrait

Des gènes aux traitements

Découvrir des gènes impliqués dans la perception de la douleur peut également conduire à de nouveaux traitements. Des scientifiques essaient d'identifier et de produire des molécules qui inactivent le canal sodium, défectueux chez les patients souffrant d'insensibilité congénitale à la douleur. Bloquer les récepteurs bêta-adrénergiques pourrait aussi aider au traitement des douleurs liées à une faible activité de l'enzyme COMT ou à des concentrations trop élevées d'adrénaline, ou les deux à la fois.

En 2007, l'équipe de W. Maixner a découvert qu'inhiber les récepteurs bêta-adrénergiques des rats qui portent une enzyme COMT peu active diminue leur sensibilité à la douleur. En 2009, cette équipe et celle de Kathleen Light, de l'Université de l'Utah, ont montré que le propranolol, qui traite l'hypertension artérielle en bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques, a diminué la douleur chez dix patients atteints de fibromyalgie et dix autres de douleur temporomandibulaire.

On ne doit pas supposer que la douleur d'autrui est négligeable même si la blessure n'a pas l'air impressionnante ou si l'on pense que l'on n'aurait pas mal. En fait, la douleur perçue est difficile à quantifier d'un individu à l'autre tant les particularités biologiques de chacun, et les influences culturelles, sociales et psychologiques sont nombreuses. ■

Bibliographie

J. Vigil et al., *Sex differences in how social networks and relationship quality influence experimental pain sensitivity*, in *PLoS One*, 5 novembre 2013.

C. Nielsen et al., *Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation and consequences*, in *Journal of Pain*, vol. 10, pp. 231-237, 2009.

C. Campbell et al., *Ethnic differences in diffuse noxious inhibitory controls*, in *Journal of Pain*, vol. 9, pp. 759-766, 2008.

L. Diatchenko et al., *Genetic architecture of human pain perception*, in *Trends in Genetics*, vol. 23, pp. 605-613, 2007.

Les souffrances de l'enfant

Contrairement à ce que l'on a longtemps cru, le fœtus, le bébé et l'enfant ressentent la douleur.

Aujourd'hui, elle est bien mieux prise en charge.

**Annie
Gauvain-Piquard,**
pédiatre, est aussi
psychiatre au Centre
hospitalier d'Orsay.



© Marcel Jancovic / Shutterstock.com

Ce n'est qu'en 1975, date de création de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain*, IASP), que les chercheurs, puis les médecins, abordent rationnellement la douleur, étudient ses mécanismes et tentent de la soulager. Certes, aux lendemains de la Première Guerre mondiale, le chirurgien et physiologiste français René Leriche (1879-1955)

avait décrit la douleur qu'il avait observée chez les blessés. Mais ses travaux n'avaient pas contribué de façon décisive à la comprendre et encore moins à la traiter. L'enfant n'est pas épargné : il fallut attendre 15 à 20 ans de plus pour que les scientifiques montrent que sa douleur doit être prise en charge. Les postulats selon lesquels les enfants ne souffrent pas ont eu la vie dure ! Voyons quelques-unes de ces idées reçues, évidemment toutes fausses !

IDÉE REÇUE

Un jeune enfant qui a mal crie !

Faux. Chacun sait qu'un jeune enfant qui a une otite, une dent qui pousse, ou qui tombe ou se fait mordre par un copain, pleure et crie. De sorte que beaucoup pensent que les cris et les pleurs sont de bons indicateurs de la douleur. Pourtant, lors d'une vaccination par exemple, l'enfant crie parfois avant que l'aiguille ne le touche. Et il pleure aussi quand ses parents s'éloignent après l'avoir confié à un baby-sitter...

En fait, les cris et les pleurs sont des réactions émotionnelles d'alarme et de protestation peu spécifiques. Dans la vie courante, c'est le contexte qui en permet l'interpréta-

tion. En revanche, quand une douleur intense dure, l'enfant change de comportement : il s'immobilise dans la position la moins inconfortable possible (on parle de position antalgique) et devient indifférent au monde qui l'entoure, à ses proches, et même à son dou-dou. Il peut rester ainsi silencieux, immobile, sans initiative, tant que dure la douleur. C'est l'inertie psychomotrice, un comportement spécifique de la douleur prolongée chez l'enfant de moins de six ans. Si un traitement antalgique efficace lui est administré, il reprend « contact » avec son corps et les autres, bouge et retrouve sa curiosité.



IDÉE REÇUE



La douleur de l'enfant passe vite : il l'oublie, c'est sans conséquence

Faux en partie. Cette affirmation est uniquement vraie pour les douleurs de la vie quotidienne : le genou écorché, la petite brûlure du doigt sur une poêle chaude, l'angine, les troubles intestinaux. Ces petites douleurs permettent à l'enfant de percevoir les limites de son corps, ce qui est possible et ne l'est pas, de se souvenir de ce qu'il ne faut pas faire. En revanche, la douleur intense entraîne un stress aigu avec hypertension artérielle, tachycardie (augmentation de la fréquence cardiaque), voire trouble de la conscience. Ces douleurs marquent l'enfant durablement, altérant sa confiance

vis-à-vis des soignants, et peuvent perturber son schéma corporel. Elles augmenteraient même le risque de souffrir de douleurs chroniques à l'âge adulte.

Chez le nouveau-né, le seuil de douleur intense est vite atteint lors des soins, par exemple au moment d'un prélèvement de sang au talon à la maternité. On sait que les nouveau-nés ayant subi ce genre d'examen se mettent à pleurer dès le contact de la compresse désinfectante lors d'un prélèvement sanguin ultérieur, et cherchent à retirer leur pied, ce qui montre qu'ils anticipent la douleur et l'ont mémorisée.

Le bébé et le jeune enfant ne ressentent pas la douleur; leur immaturité les protège

Faux. En 1987, l'anesthésiste londonien Kanwaljeet Anand publie, dans la revue *The Lancet*, un article portant sur une intervention chirurgicale fréquente chez le nouveau-né prématuré: la fermeture du canal aortique, visant à éviter une détresse cardio-respiratoire. Cette opération nécessite l'ouverture du thorax du bébé. K. Anand fait une revue de la littérature des anesthésies utilisées pour cette intervention. Il trouve 40 articles sur le sujet: 31 de ces articles ne mentionnent, comme anesthésie, que l'utilisation d'un curare, c'est-à-dire un paralysant musculaire (pour faciliter le travail du chirurgien). Aucun médicament destiné à réduire la douleur du prématuré n'est administré! Puis K. Anand donne les résultats d'un essai clinique concernant 16 prématurés ayant subi cette intervention: en plus du curare, la moitié a reçu, en aveugle, du fentanyl (un puissant morphinique) durant l'opération, l'autre moitié un placebo. Les bébés opérés sous placebo ont montré des signes de stress très importants (dont une élévation de leur tension artérielle, une hyperglycémie, etc.) et ont eu des suites opératoires plus compliquées (hémorragies intraventriculaires liées aux fortes pressions artérielles, instabilité des constantes). L'essai devait inclure davantage de nouveau-nés, mais face à ces résultats, il a été arrêté. Ainsi, pour la première fois, on montrait que même le prématuré ressent la douleur, et qu'il faut la prévenir. Des études ultérieures ont confirmé que, pour ce type de chirurgie, des antalgiques puissants, par exemple le sufentanil, sont nécessaires et que la morphine ne suffit pas.

Une douleur diffuse et plus intense

L'argument utilisé par les tenants de l'incapacité du nouveau-né à ressentir la douleur était étrange; ils affirmaient que, leurs neurones n'étant pas encore myélinisés (la gaine de myéline entourant les prolongements neuro-naux accélère la propagation du signal électrique), ils ne transmettaient pas la douleur. Or les voies sensitives qui véhiculent l'information douloureuse jusqu'à la moelle épinière, les fibres C des neurones nommés nocicepteurs, sont dépourvues de myéline, même à l'âge adulte!

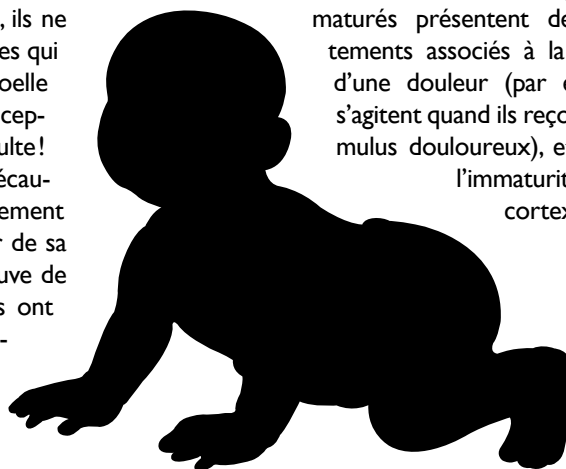
En outre, chacun sait que l'on manipule avec précaution un nouveau-né. Qu'on le pose un peu rapidement sur la table à langer, ou qu'il s'égratigne au collier de sa maman, et le voilà en pleurs! N'est-ce pas la preuve de sa sensibilité? De fait, les recherches ultérieures ont montré que, non seulement le bébé perçoit la douleur, mais qu'elle lui semble venir d'une région corporelle plus étendue que chez l'adulte, et qu'elle met plus longtemps que chez l'adulte à s'arrêter. En effet, le système de contrôle inhi-

biteur de la douleur, au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (voir l'encadré page 11), est immature à la naissance et met plusieurs mois à apparaître. D'où cette période durant laquelle le bébé ressent la douleur de façon plus intense, diffuse et prolongée.

Puis, de 1995 à 2003, Maria Fitzgerald, de l'Université de Londres, a précisé l'organisation neuro-anatomique nociceptive du fœtus: celle-ci débute, à la huitième semaine de vie *in utero*, par l'apparition, dans la région buccale, des terminaisons périphériques des nocicepteurs. Ces neurones deviennent fonctionnels entre la 24^e et la 30^e semaine de vie fœtale, et transmettent alors l'influx nociceptif de la périphérie jusqu'aux structures cérébrales.

Même le fœtus souffre

Aujourd'hui, selon les recommandations anglaises du Collège royal des obstétriciens, on considère que le bébé peut percevoir la douleur à partir de la 26^e semaine d'aménorrhée (24^e semaine de grossesse environ). En 2012, une revue de la littérature, portant sur 217 articles publiés entre 1995 et 2011, fait le point sur ce sujet: elle confirme que le fœtus est sensible à la douleur lors du troisième trimestre de la grossesse (on dispose de preuves anatomiques, physiologiques et comportementales). Le débat actuel porte sur le deuxième trimestre de la grossesse, et il est crucial en raison du développement de la chirurgie *in utero*. Plusieurs arguments soutiennent l'existence d'une perception de la douleur à ce stade du développement: si des antalgiques sont administrés au fœtus, les signes indirects de douleur (par exemple, augmentation de la fréquence cardiaque) sont plus faibles. Ainsi, lors des chirurgies *in utero*, on prévient la douleur du fœtus en lui administrant des antalgiques non seulement *via* la circulation sanguine de sa mère, mais aussi directement par voies amniotique et intramusculaire, ou par le cordon ombilical. De même, les grands prématurés présentent des comportements associés à la perception d'une douleur (par exemple, ils s'agitent quand ils reçoivent un stimulus douloureux), et ce malgré l'immaturité de leur cortex cérébral.



© ComicVector703 / Shutterstock.com

Sur le Web

Site regroupant les travaux de l'auteur sur la douleur de l'enfant : www.gauvain-piquard.fr

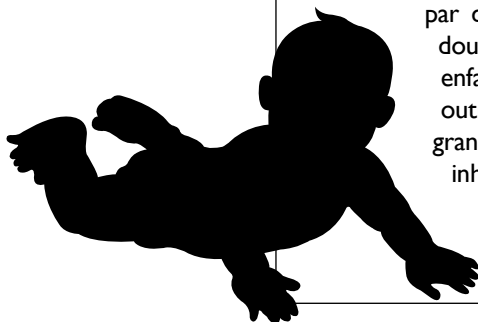
L'enfant n'est pas crédible : il se plaint pour un oui, pour un non

Faux. Cette affirmation relève de l'amalgame de plusieurs faits. D'abord, parce que l'idée qu'on se fait de la manifestation d'une douleur chez le jeune enfant, ce sont les pleurs ; or les pleurs, pendant les premiers mois, sont le seul moyen d'expression du nourrisson, et peuvent correspondre aussi bien à un besoin d'attention, à la faim qu'à la peur. Ils ne sont pas spécifiques de la douleur et doivent être « décodés », notamment grâce au contexte, ce qui nécessite que l'adulte fasse preuve d'empathie et se mette à la place du bébé. Ensuite, certaines

douleurs ne se manifestent pas par des pleurs, notamment les douleurs prolongées du jeune enfant (voir *Idée reçue 1*). En outre, quelques enfants, plus grands, et certains adolescents inhibent leurs pleurs stoïquement. Enfin, il existe une étape du développement, entre six et

huit ans, où l'enfant, régulièrement, peut se plaindre de douleurs qu'il ne ressent pas. Il fait semblant, parfois pour en tirer profit (ne pas aller en classe, à la piscine, etc.), ou, à l'issue d'une bagarre, pour que l'autre se fasse disputer. Ce faisant, il teste son aptitude à tromper son entourage et met à l'épreuve la capacité de ses parents à « lire en lui ». Il découvre le pouvoir des mots.

C'est pourquoi il peut être nécessaire d'évaluer la douleur avec des outils différents selon l'âge de l'enfant. Avant l'âge de cinq ans, l'évaluation repose sur l'observation du comportement de l'enfant et utilise des échelles validées scientifiquement. Par exemple, quand un bébé pleure de douleur, il rapprocherait plus ses sourcils et creuserait davantage son sillon naso-buccal que lors de cris ayant d'autres causes. Après cinq ans, l'auto-évaluation est possible. On demande à l'enfant de montrer sur une règle l'intensité de sa douleur, et d'indiquer, sur un schéma, où il a mal.



Bibliographie

C. Bellieni et G. Buonocore, *Is fetal pain a real evidence?* in *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, vol. 25, pp. 1203-1208, 2012.

D. Annequin, *La douleur chez l'enfant*, Masson, Paris, 2002.

E. Fournier-Charrière, *Les douleurs de l'enfant au quotidien*, Théraplix, 1999.

A. Gauvain-Piquard et M. Meignier, *La douleur de l'enfant*, Calmann-Lévy, Paris, 1993.

Un enfant exposé à la douleur s'endurcit

Faux. C'est l'inverse qui est observé ! Il semble se produire une « sensibilisation » à la douleur, mais le mécanisme n'est pas encore bien connu. On avait déjà montré que les bébés circoncis sans anesthésie pleuraient davantage lors d'une injection vaccinale ultérieure, que ceux qui avaient été circoncis sous anesthésie. En 2012, Alyssa Schlenz, de l'Université de Caroline du Sud, et ses collègues ont montré, chez l'enfant souffrant de drépanocytose (une maladie héréditaire de l'hémoglobine, la protéine de transport de l'oxygène dans les globules rouges), que la douleur d'une prise de sang est plus importante chez ceux ayant eu le plus d'épisodes vaso-occlusifs douloureux (les vaisseaux sanguins se bouchent). Ces douleurs récurrentes sensibiliseraient l'enfant.

IDÉE REÇUE



En 2006, le ministère de la Santé a publié un Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur, afin de renforcer la formation des professionnels de la santé sur les moyens d'évaluer et de traiter la douleur. Les crèmes et les patchs anesthésiants, les antalgiques puissants, le paracétamol (après une vaccination par exemple) et l'accompagnement psychologique (rassurer, expliquer, distraire, etc.) sont aujourd'hui utilisés dans la plupart des services hospitaliers et médicaux lors des soins à l'enfant, y compris en néonatalogie. Chacun a désormais conscience que les plus jeunes perçoivent la douleur et qu'il faut la soulager. ■



Traiter la douleur

La prise en charge de la douleur doit être pluridisciplinaire ; les médicaments, le suivi psychologique et les méthodes telles que l'hypnose et l'acupuncture ont un rôle à jouer.

Les cibles thérapeutiques de la douleur

On identifie peu à peu les différents acteurs moléculaires des circuits de la douleur : tous sont des cibles potentielles pour vaincre cette sensation redoutée.

Allan Basbaum

est professeur
au Département
d'anatomie
de l'Université
de Californie,
à San Francisco.

David Julius

y est professeur
de pharmacologie
cellulaire
et moléculaire.



© Nelson Marques / Luka Skywalker / Shutterstock.com

Transpercer, démanger, élaner, piquer, battre... Pour décrire la douleur, le vocabulaire est riche en nuances. Mais qu'il s'agisse du passage d'un calcul rénal ou d'une fracture du tibia, toutes les douleurs ont une chose en commun : ceux qui l'endurent veulent qu'elle cesse. Est-on suffisamment armé pour cela ? Aujourd'hui, les antalgiques les plus utilisés sont des remèdes de grand-mère en usage depuis des siècles : la morphine et autres substances opioïdes sont produites à partir des graines de pavot, et l'aspirine est extraite de l'écorce du saule. Certes efficaces, ces traitements ont néanmoins leurs limites : l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, tel l'ibuprofène, ne peuvent soulager les douleurs les plus intenses ; les opioïdes ne sont pas efficaces chez tout le monde et peuvent avoir des effets secondaires graves, notamment entraîner une dépendance.

Durant les 20 dernières années, les neurobiologistes ont beaucoup appris sur les phénomènes cellulaires et moléculaires de la transmission des signaux douloureux. Aujourd'hui, ces connaissances sont mises à profit pour une meilleure prise en charge de la douleur et une diminution des effets secondaires. Voyons quelques-uns de ces progrès.

Naissance de la douleur

La douleur naît souvent à la périphérie, dans la peau, un organe ou tout autre site en dehors du système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière). Des neurones, nommés nocicepteurs, réagissent spécifiquement aux stimulus endommageant les tissus, tels que les températures extrêmes, la pression mécanique et des substances chimiques, qu'elles soient externes ou produites lors d'une inflammation. Les nocicepteurs transmettent l'information douloureuse à des neurones de la moelle épinière en libérant des neurotransmetteurs, notamment du glutamate. Le signal est ensuite envoyé au cerveau (voir l'encadré page 11).

On distingue plusieurs types de douleurs. La sensation aiguë qui accompagne une blessure bénigne est protectrice : elle évite à l'organisme une blessure plus grave. Ce type de douleur est temporaire. Une douleur plus embarrassante est celle qui ne disparaît pas et qui résiste aux traitements. Dans de nombreux cas (arthrites, cancers...), elle résulte de la persistance de la blessure ou de

En bref

- On peut combattre la douleur soit en agissant à la périphérie, là où elle prend naissance, soit en bloquant la transmission des signaux dans le système nerveux central.
- Des substances, telle l'aspirine, inhibent l'action de molécules ou de canaux qui modifient l'activité des neurones de la douleur. D'autres, telle la morphine, agissent dans la moelle épinière.
- Toutefois, certaines douleurs chroniques résistent encore aux médicaments disponibles ; plusieurs pistes sont à l'étude.

l'inflammation qui en est la cause. Dans d'autres, la douleur chronique résulte de la lésion des neurones eux-mêmes : on parle de neuropathie.

Souvent, ces douleurs s'accompagnent d'une sensibilité exacerbée aux stimulus. Les biologistes ont découvert que cette « sensibilisation » est la conséquence de modifications moléculaires des neurones, aussi bien à la périphérie que dans le système nerveux central. Par exemple, à la périphérie, les molécules favorisant l'inflammation peuvent entraîner une hyper-réactivité des nocicepteurs, voire déclencher l'émission de signaux nerveux en l'absence de tout stimulus extérieur.

Quels que soient les mécanismes en cause, la douleur est désagréable, voire insupportable. Aussi, de nombreux neurobiologistes visent l'hyperalgésie (une réaction excessive à des stimulus douloureux) et l'allodynie (une douleur consécutive à des stimulus normalement bénins) quand ils traquent de nouveaux analgésiques. Par ailleurs, on ne doit pas laisser les malades souffrir, car ils risquent de devenir de plus en plus sensibles.

Bloquer la signalisation

Beaucoup de travaux sur les analgésiques se sont intéressés au point de départ des signaux douloureux : la périphérie (voir l'encadré page 61). Certaines des molécules utilisées par les nocicepteurs pour détecter les stimulus nocifs sont spécifiques de ces cellules et représentent donc une cible de choix pour des traitements : le blocage de ces molécules interromprait la signalisation de la douleur sans perturber d'autres processus physiologiques, et serait alors dénué d'effets indésirables.

Les remèdes les plus populaires, tels l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, agissent surtout en périphérie. Quand un tissu est lésé, diverses cellules

sécrètent des molécules nommées prostaglandines qui abaissent le seuil d'activation des nocicepteurs. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent une famille d'enzymes (les cyclo-oxygénases ou COX) que les cellules utilisent pour produire

Les remèdes les plus populaires, tels l'aspirine et l'ibuprofène, agissent surtout à la périphérie du système nerveux.

les prostaglandines. Ces médicaments soulagent les maux du quotidien, mais en inhibant aussi la production de prostaglandines dans d'autres régions du corps, ils s'accompagnent souvent d'effets secondaires tels que maux d'estomac, diarrhées ou ulcères. Ces troubles interdisent l'usage à long terme de ces médicaments et limitent les quantités que l'on peut administrer.

Les effets indésirables

Pour réduire les troubles gastro-intestinaux, les industries pharmaceutiques ont développé une famille d'agents qui ciblent la cyclo-oxygénase-2 (COX2), une enzyme normalement absente de l'estomac ou du tube digestif. Ainsi, le blocage de son activité ne devrait pas avoir les mêmes conséquences que celles des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cependant, leur innocuité pour l'estomac n'a pas encore été démontrée. En outre, ces analgésiques de nouvelle génération posent leurs propres problèmes. Par exemple, le rofécoxibe (VIOXX), un inhibiteur de COX2 qui était prescrit pour soulager les douleurs arthritiques, a été retiré du marché, car il augmente le risque de crise cardiaque et d'attaque cérébrale. D'autres inhibiteurs de COX2 sont aujourd'hui à l'étude.

Les récepteurs de la capsaïcine – une molécule du piment provoquant une sensation de chaleur douloureuse – et les canaux ioniques sensibles aux protons sont présents aux terminaisons périphériques des nocicepteurs et sont d'autres cibles intéressantes (voir *Un récepteur neuronal de la douleur*, page 16). Il en est de même des canaux sodium dépendant du voltage. L'ouverture de ces canaux

après une modification de la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane neuronale crée un signal qui se transmet d'un neurone à l'autre. Les anesthésiques locaux qui inactivent temporairement ces canaux sont utilisés pour traiter divers types de douleurs, en particulier celles ressenties lors d'une intervention chez le dentiste. Toutefois, ces anesthésiques ne doivent être appliqués qu'à l'endroit douloureux, car l'inactivation des canaux sodium dans l'ensemble du système nerveux serait fatale.

Néanmoins, les neurones qui détectent la douleur sont les seuls à être dotés de canaux sodium dépendant du voltage et résistant à l'action d'une toxine, la tétródotoxine (ou TTX). Des médicaments qui bloqueraient ces canaux seraient sans effets secondaires. En outre, des travaux ont montré que de telles substances atténueraient l'hyperactivité inappropriée des nerfs périphériques lésés et soulageraient donc certaines neuropathies. Hélas, l'étroite ressemblance de ces canaux avec ceux, très nombreux, sensibles à la TTX, est un obstacle difficile à surmonter.

Cependant, à l'aide d'une technique, l'interférence à ARN, on pourrait supprimer sélectivement les canaux résistants à la TTX. La méthode consiste à administrer de petites molécules, des ARN interférents, qui empêchent la traduction en protéines des ARN messagers dont ils sont complémentaires. On espère ainsi traiter certaines maladies rétinienne, mais en faire une procédure pharmacologique pour le traitement de la douleur sera difficile. Comme pour la thérapie génique, un virus sera sans doute nécessaire pour administrer les ARN interférents.

Un cocktail antidouleur ?

Un composé inhibant spécifiquement et efficacement l'une des molécules de transduction de la douleur soulagerait-il les douleurs intraitables ? Peut-être que non, car la fermeture d'une seule des entrées du circuit de la douleur pourrait ne pas suffire. Imaginons un produit qui inactive le récepteur de la bradykinine, une protéine fabriquée par les cellules lors d'une inflammation. Comme la bradykinine stimule les nocicepteurs, une substance qui bloquerait les récepteurs de cette molécule serait un bon antidouleur. Cependant, les autres molécules (protons, prostaglandines...) produites par une blessure ou une inflammation seraient libres d'activer les nocicepteurs.

Une façon d'éviter ce problème serait d'administrer un cocktail de molécules inhibitrices ciblant simultanément plusieurs récepteurs des nocicepteurs. Une autre méthode consisterait à viser des molécules qui agissent à une étape plus centrale : on empêcherait ainsi tous les nocicepteurs, indépendamment des stimulus, de transmettre les signaux de douleur aux neurones de la moelle épinière.

Par exemple, la morphine et d'autres molécules opioïdes activent des récepteurs situés sur les terminaisons spinales des nocicepteurs. Ce faisant, ils empêchent la libération de neurotransmetteurs et bloquent la transmission du message douloureux aux neurones de

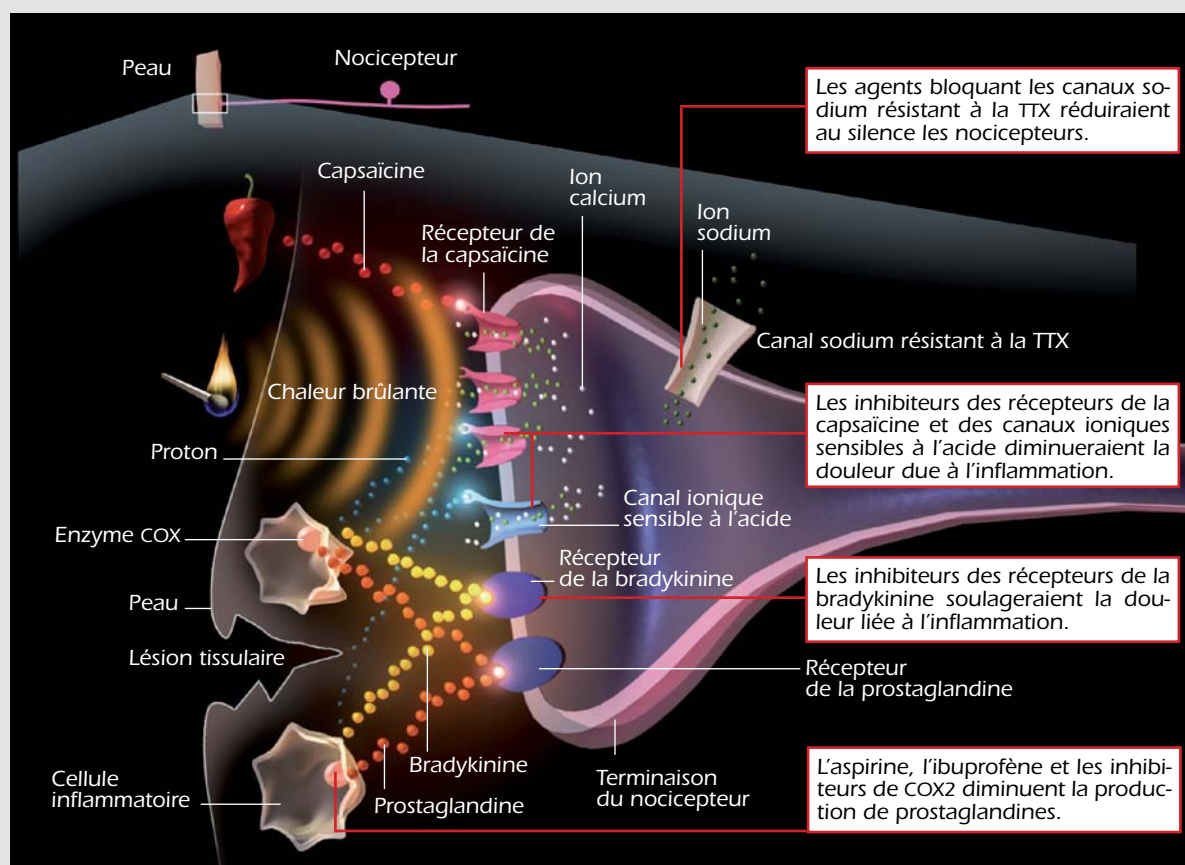
la moelle. Ils diminuent aussi l'amplitude de la réaction des neurones de la corne dorsale aux signaux douloureux. En agissant dans la moelle épinière, les opioïdes devraient – en théorie – traiter tous les types de douleur, même si l'expérience montre qu'ils sont surtout efficaces contre les douleurs liées à l'inflammation (voir l'encadré page 62).

Cependant, tous les neurones sont dotés de récepteurs opioïdes, y compris dans le cerveau et dans le système gastro-intestinal. Cette ubiquité explique les divers effets secondaires indésirables de la morphine et des molécules apparentées, notamment une constipation sévère et des difficultés respiratoires. Ces

Soigner à la périphérie

Les terminaisons des nocicepteurs qui innervent la peau et les organes sont dotées de récepteurs qui détectent les stimulus nociceptifs, la chaleur intense ou des molécules, notamment les prostaglandines, libérées par les cellules inflammatoires. La reconnaissance de ces stimulus par des récepteurs déclenche l'entrée massive d'ions sodium et calcium dans les

neurones. Ces afflux entraînent l'émission de signaux de la douleur par les nocicepteurs. La propagation du signal nécessite aussi l'activation de canaux ioniques dépendants du voltage. Ces récepteurs et ces canaux sont autant de cibles pour les traitements (les *car-touches*). Seules certaines des pistes explorées ont été mentionnées sur ce schéma.

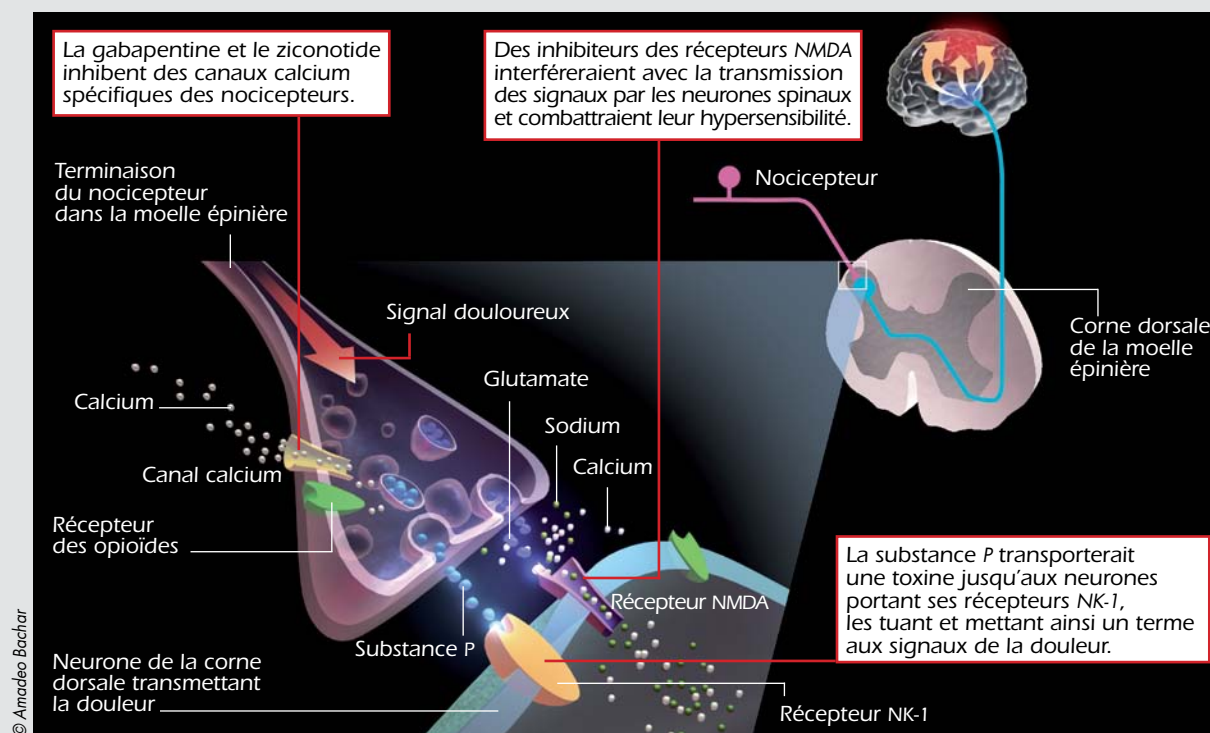


© Amadeo Bachar

Cibler la moelle épinière

Les nocicepteurs envoient les signaux de douleur jusqu'au cerveau via les neurones de la moelle épinière. Pour ce faire, les nocicepteurs libèrent des molécules telles que le glutamate ou la substance P dans la corne dorsale de la moelle. Ces neurotransmetteurs sont détectés par des récepteurs spécifiques. En outre, la libération des neurotransmetteurs requiert

l'intervention de canaux calciques et l'inactivation des récepteurs opioïdes. La morphine et les molécules opioïdes apparentées, qui font actuellement partie des substances les plus efficaces, agissent en activant les récepteurs opioïdes. Mais ces médicaments ont des effets secondaires rédhibitoires et l'on étudie d'autres cibles (les cartouches) de la moelle épinière.



troubles limitent la quantité de médicament qu'un malade peut prendre en toute sécurité. Pour éviter certains des effets indésirables, les opioïdes sont souvent introduits directement dans le liquide céphalorachidien qui entoure la moelle épinière. Ils peuvent aussi être administrés par injection (pour les douleurs postopératoires) ou à l'aide d'une pompe implantée (pour les douleurs chroniques).

Outre les opioïdes, d'autres molécules sont disponibles. Les médicaments qui interfèrent avec les canaux calciques empêchent la libération de neurotransmetteurs par les nocicepteurs. La gabapentine, un anticonvulsivant, soulagerait des douleurs en interagissant avec certains canaux calciques. Un médicament récent, le ziconotide (dérivé du venin d'un mollusque de l'océan Pacifique), inhibe les canaux calciques dits de type N. Mais les canaux calciques de type N sont présents dans

tout le système nerveux. Si le ziconotide était administré dans le sang, la pression artérielle chuterait. Aussi, ce composé est administré dans le liquide céphalorachidien qui entoure la moelle épinière. Efficace pour soulager la douleur, le ziconotide a néanmoins des effets secondaires déplaisants, tels des étourdissements, nausées, maux de tête... C'est pourquoi ce médicament est surtout prescrit aux malades atteints d'un cancer généralisé que l'on ne peut soulager par d'autres moyens.

Depuis peu, des médicaments agissant sur les récepteurs cannabinoïdes, ceux à qui l'on doit les effets du cannabis, sont testés en essai clinique. Ces agents semblent diminuer la douleur de plusieurs façons, notamment en interférant avec la transmission du signal entre les nocicepteurs et leurs cibles dans la moelle épinière, et en réduisant l'activité des cellules inflammatoires. Des neurobiologistes

espèrent empêcher les neurones spinaux de réagir au glutamate libéré par les nocicepteurs, le principal « messenger » de la douleur. Ce glutamate active différents récepteurs de la corne dorsale, et notamment ceux de type NMDA, qui participent à la sensibilisation.

Toutefois, là encore, tous les neurones sont dotés d'un type de récepteur NMDA. Les biologistes cherchent donc à identifier ceux qui sont spécifiques de la corne dorsale afin d'éviter des effets indésirables, notamment une perte mnésique, des crises d'épilepsie et une paralysie. Les études des composés qui se lient à une forme du récepteur contenant la sous-unité NR2B sont encourageantes. Par exemple, des souris auxquelles on a administré un inhibiteur de cette sous-unité dans la moelle épinière sont moins sensibles à la douleur que les animaux non traités. La molécule a aussi supprimé l'allodynie des souris qui avaient une lésion nerveuse périphérique.

Dans la moelle épinière, plusieurs nocicepteurs libèrent également des neurotransmetteurs protéiques, tels que la substance P et le peptide CGRP. Ces peptides activent les neurones spinaux transmettant la douleur en agissant sur des récepteurs peu nombreux et localisés, si bien que des molécules inhibant ces récepteurs pourraient être utiles. Ce n'est pas encore le cas : le blocage sélectif du récepteur de la substance P (le récepteur NK-1) n'a pas passé le stade des essais cliniques. Et on ignore encore si la mise en sommeil de CGRP dans la moelle épinière arrêterait la douleur.

Peut-on tuer les neurones ?

Comme le contrôle de la signalisation est impossible, on pourrait, de façon plus drastique, tuer certains neurones. Cependant, la mise hors service des nocicepteurs, par exemple en les sectionnant, est contre-productive, car les lésions nerveuses favorisent des douleurs neuropathiques persistantes. L'interruption des circuits spinaux de la douleur fut un temps utilisée, mais elle est aujourd'hui réservée aux malades pour qui aucun traitement efficace.

Une solution qui a les faveurs des neurobiologistes, du fait de son succès chez l'animal, est de supprimer sélectivement les neurones de la moelle épinière qui reçoivent les informations des nocicepteurs. On utilise une molécule hybride qui associe une

toxine, la saporine, à la substance P. La partie « substance P » du composé se lie au récepteur NK-1, entraînant l'internalisation de la molécule. Une fois dans le neurone, la partie « saporine » tue la cellule. Cette molécule ne pénétrant que dans les cellules dotées d'un récepteur NK-1, les biologistes espèrent que les effets secondaires seront limités.

Des neurobiologistes espèrent empêcher les neurones spinaux de réagir au glutamate libéré par les nocicepteurs, le principal « messenger » de la douleur.

Néanmoins, la destruction de neurones de la moelle épinière n'est à prescrire qu'en dernier recours : les changements sont définitifs, pour le meilleur ou pour le pire. Cette irréversibilité n'a pas cours dans le système nerveux périphérique, où les fibres sectionnées se régénèrent. Dans l'idéal, le raccourcissement des branches de détection du signal des nocicepteurs devrait arrêter la douleur, mais préserver une détection normale de la douleur dans les régions innervées quand les terminaisons ont repoussé.

La plupart des démarches expérimentales que nous avons décrites ont eu des résultats prometteurs chez l'animal. Mais nous ne les avons pas toutes présentées. Celles sur lesquelles se fondent le plus d'espoir laissent la sensation normale intacte tout en diminuant ou en éliminant la sensibilisation liée aux douleurs inflammatoires ou neuropathiques, et ont des effets secondaires limités. Toutefois, on ignore si ces thérapies soulageront un peu les patients, ou encore si elles seront efficaces quelle que soit l'intensité de la douleur.

Une piste qui mérite d'être explorée davantage est celle des thérapies comportementales non médicamenteuses pour les douleurs rebelles, particulièrement celles qui sont associées à des maladies telles que les fibromyalgies et le syndrome de l'intestin irritable, pour lesquelles on ne connaît encore aucune cause organique précise. En attendant de meilleurs traitements, on peut se consoler avec Musset pour qui *L'Homme est un apprenti, la douleur est son maître, Et nul ne se connaît tant qu'il n'a pas souffert.* ■

Bibliographie

F. Huang et al.,
TMEM16C facilitates Na⁺-activated K⁺ currents in rat sensory neurons and regulates pain processing,
in *Nat. Neurosci.*,
vol. 16, pp. 1284-1290, 2013.

R. Sharif-Naeini et A. Basbaum,
Targeting pain where it resides... In the brain,
in *Sci. Transl. Med.*,
vol. 3, p. 65, 2011.

M. Fitzgerald,
The development of nociceptive circuits,
in *Nature reviews neuroscience*, vol. 6, pp. 507-520, 2005.

D. Julius et A. Basbaum,
Molecular mechanism of nociception,
in *Nature*, vol. 413, pp. 203-210, 2001.

Les médicaments antidouleur

Les antalgiques disponibles soulagent certaines douleurs, mais d'autres syndromes douloureux manquent de médicaments efficaces.

Chouki Chenaf, Christophe Mallet et Stéphane Lolignier

sont chercheurs dans l'Équipe Pharmacologie fondamentale et clinique de la douleur, UMR NEURO-DOL de l'Inserm et de l'Université d'Auvergne, à Clermont-Ferrand. **Alain Eschaliér** dirige cette UMR NEURO-DOL.

Les médicaments contre la douleur ont peu évolué depuis plusieurs années, de sorte que les traitements de référence sont souvent des produits anciens. Seules exceptions : des molécules bloquant des canaux ioniques sur les neurones du circuit de la douleur, voire certains antiépileptiques. Les connaissances fondamentales en physiopathologie de la douleur n'ont pas encore permis d'améliorer cette « pharmacopée », que nous allons présenter ici.

On peut classer les douleurs en trois catégories : les douleurs nociceptives, les douleurs neuropathiques et les douleurs dysfonctionnelles. Les premières sont provoquées par des stimulus activant le système nerveux périphérique (puis les circuits de la douleur dans la moelle épinière et le cerveau), *via* des récepteurs localisés sur les nerfs ; ces récepteurs sont par exemple sensibles à une inflammation (dans l'arthrite) ou à des contraintes mécaniques (lors d'une fracture, etc.). Les neuropathies sont causées par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux. Et les douleurs dysfonctionnelles incluent des syndromes douloureux sans lésion apparente, tels que la fibromyalgie.

On ne peut désormais plus classer les antidouleurs en antalgiques périphériques d'une part – agissant à la périphérie du système nerveux – et centraux d'autre part – agissant dans la moelle épinière et le cerveau. En effet, des représentants de chaque classe peuvent agir à l'un ou l'autre de ces niveaux. Ainsi, nous retiendrons la classification suivante : les antalgiques opioïdes (dont la morphine) ; les antalgiques non opioïdes ; et les médicaments indiqués dans le traitement de certains syndromes douloureux chroniques.

Le paracétamol est le plus utilisé au monde

Contre les douleurs nociceptives, le traitement dépend de l'intensité douloureuse – faible, modérée ou forte. Si la douleur est faible (par exemple, lors de courbatures, de maux de tête, etc.), le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple l'ibuprofène) sont efficaces. Le paracétamol est l'antalgique le plus consommé au monde. Synthétisé en 1878 par le chimiste Harmon Northrop Morse, de la société Bayer, puis introduit en clinique en 1893 par le médecin allemand Joseph Von Mering, il est d'abord retiré du marché, car on le soupçonne d'être toxique pour les reins. Ce n'est que 60 ans plus tard qu'on montre que cette toxicité est une erreur, et le paracétamol fait son retour sur le devant de la scène.

Pour un adulte, la posologie est de 0,5 à 1 gramme, à renouveler après quatre à six heures, sans dépasser quatre grammes par jour. À ces doses, le paracétamol est bien toléré. En revanche, à des doses supé-

En bref

- De nombreux antalgiques disponibles en France sont anciens : ce sont par exemple le paracétamol et la morphine. Leur efficacité est parfois limitée et leurs effets indésirables importants.
- D'autres molécules soulagent certaines douleurs chroniques, mais leur efficacité est souvent partielle. Il reste donc encore à faire pour améliorer le traitement médicamenteux des douleurs !

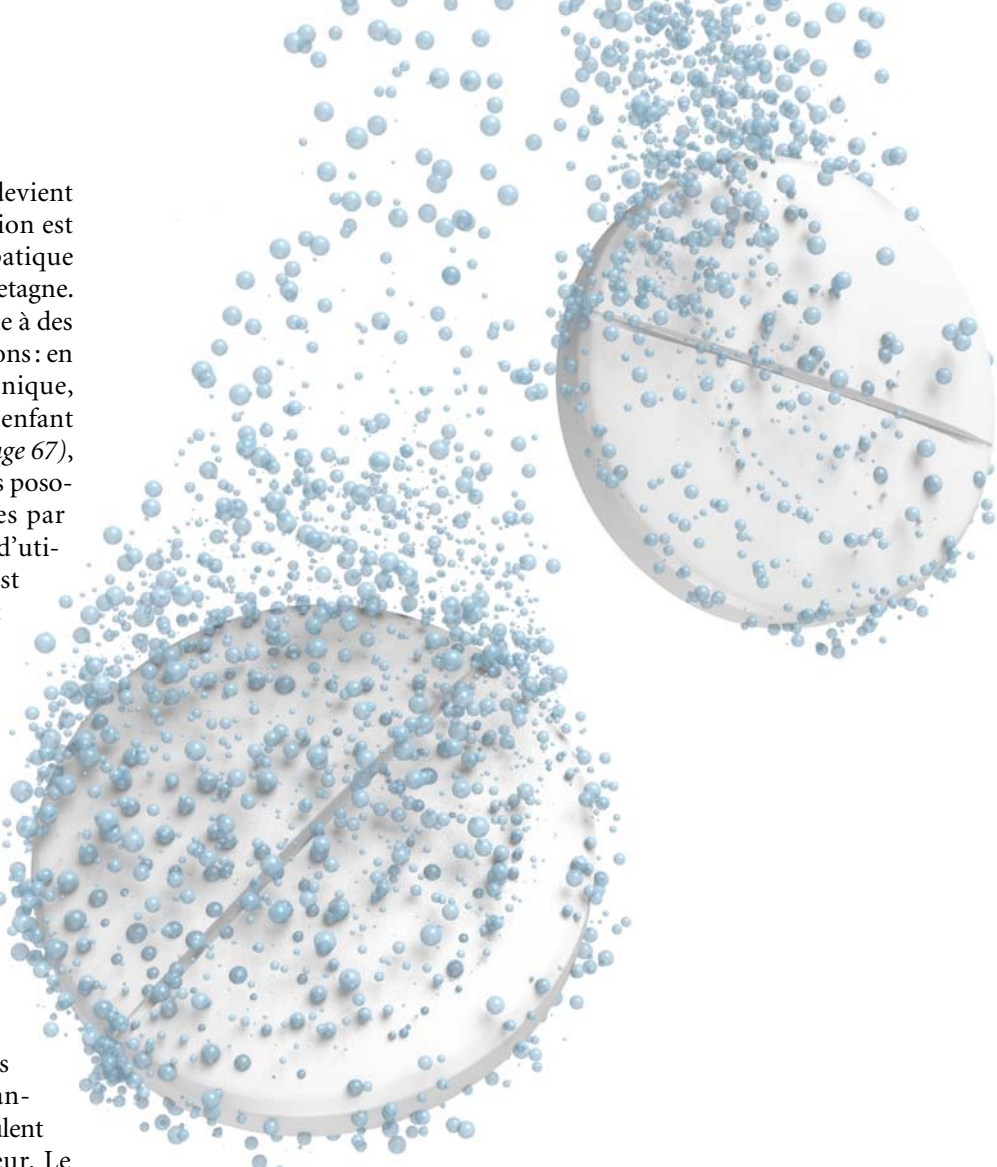
rieures (huit grammes par prise), il devient toxique pour le foie. Cette intoxication est la première cause d'insuffisance hépatique aiguë aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Le paracétamol peut aussi être toxique à des doses normales dans certaines situations : en cas d'alcoolisme ou d'hépatite chronique, couplé à certains traitements, chez l'enfant ou la personne âgée (*voir l'encadré page 67*), etc. Ce qui peut justifier de réduire les posologies chez l'adulte à trois grammes par jour. Malgré de nombreuses années d'utilisation, son mécanisme d'action est encore méconnu. On pense qu'il s'agit d'un « promédicament », qui est dégradé dans l'organisme et dont le métabolite active une région cérébrale diminuant la douleur *via* la libération de sérotonine, une molécule de communication entre neurones.

Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (qui ne sont pas des corticoïdes ou corticostéroïdes) est quant à lui mieux connu : ils inhibent les cyclo-oxygénases, des enzymes synthétisant des facteurs inflammatoires (telles les prostaglandines, *voir l'encadré page 61*), qui stimulent les neurones transmettant la douleur. Le premier anti-inflammatoire utilisé est la salicine extraite des feuilles ou de l'écorce de peuplier ou de saule blanc. En 1897, le chimiste allemand Félix Hoffman, de la société Bayer, développe une forme plus agréable au goût : l'acide acétylsalicylique ou aspirine. Aujourd'hui, l'aspirine et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (l'ibuprofène, le kétoprofène, le fénoprophène et le naproxène) sont largement prescrits.

Mais environ un tiers des patients prenant ces médicaments présentent des effets indésirables. Dans la moitié des cas, ce sont des troubles digestifs mineurs, par exemple une digestion difficile, une douleur de l'estomac ou des nausées, qui témoignent parfois d'une gastrite (inflammation de la paroi de l'estomac) ou d'un ulcère gastroduodénal. Ces pathologies peuvent ne pas s'accompagner de symptômes importants, jusqu'à ce qu'une anémie, une hémorragie, voire une perforation gastro-intestinale, soient détectées. Quarante pour cent des patients prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens de façon chronique présentent

des ulcères. Ces médicaments multiplient le risque d'hémorragie ou de perforation par trois ou cinq, mais de façon inégale. Le risque augmente surtout chez les personnes âgées et les patients ayant des antécédents d'ulcère. D'autres facteurs interviennent : des doses élevées d'anti-inflammatoires, leur association à un corticoïde, etc. On doit donc utiliser prudemment ces médicaments en limitant l'automédication.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont surtout utilisés chez des patients souffrant d'inflammation articulaire. Mais d'autres traitements présentent un intérêt dans ces pathologies douloureuses, non pas parce qu'ils ont une action antalgique, mais parce qu'ils limitent l'activité du système immunitaire, et, par conséquent les mécanismes inflammatoires. Ce sont notamment les corticoïdes, utilisés quand les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont inefficaces ou en cas de contre-indication digestive. Les corticoïdes sont des analogues de synthèse de la cortisone, l'hormone anti-inflammatoire



Les douleurs neuropathiques

Elles résultent d'une lésion nerveuse. Elles sont de plusieurs types :

– Lors d'un accident ou d'une intervention chirurgicale, des nerfs peuvent être sectionnés, écrasés ou étirés : c'est la neuropathie traumatique.

– Les personnes diabétiques peuvent présenter des douleurs dues à une atteinte des nerfs périphériques, conséquence de l'hyperglycémie. On parle de neuropathie métabolique.

– Certains traitements anticancéreux ou antirétroviraux peuvent léser les nerfs. Il s'agit de neuropathies toxiques.

– Certaines maladies telles que le sida et le zona peuvent provoquer des neuropathies dites infectieuses.

naturellement produite par l'organisme. Les corticoïdes doivent être consommés pendant une durée limitée, car ils ont des effets indésirables quand ils sont utilisés longtemps (diabète, ostéoporose...).

Pour les douleurs modérées, d'autres antalgiques sont disponibles, en particulier le néfopam ; ils n'ont pas de propriétés anti-inflammatoires et leur mécanisme d'action n'est pas élucidé. En France, le néfopam bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis 1981 (sous forme d'injections). Il calme les douleurs modérées, aiguës ou chroniques, telles que les douleurs postopératoires, dentaires, musculo-squelettiques, traumatiques et cancéreuses. Ses effets indésirables sont : nausées, sueurs, somnolence, sécheresse buccale, augmentation du rythme cardiaque, irritabilité, etc.

On utilise aussi des morphiniques dits faibles tels que la codéine, la dihydrocodéine ou le tramadol. La famille des opioïdes regroupe des médicaments naturels (les extraits du pavot : la morphine et la codéine) – les opiacés –, et des molécules synthétiques – les opioïdes (mais nous utilisons le terme opioïde pour tous les médicaments de cette famille). Les opioïdes activent les récepteurs opioïdes mu, delta et kappa (présents sur tous les neurones). Certains sont dits faibles, car ils sont moins efficaces que les forts, dont la morphine.

L'activation des récepteurs opioïdes bloque la transmission des messages douloureux, notamment dans la moelle épinière, et stimule les centres cérébraux inhibant la douleur. La codéine et la dihydrocodéine sont des dérivés de la morphine peu actifs sur les récepteurs opioïdes. Mais dans l'organisme, elles sont métabolisées par un cytochrome, une enzyme hépatique, en morphine qui, elle, produit l'effet antalgique. De sorte que l'activité analgésique de la codéine est six à sept fois plus faible que celle de la morphine, dix pour cent seulement de la codéine absorbée étant transformée en morphine. Qui plus est, sept à dix pour cent des patients ont un cytochrome dont l'activité est limitée : chez ces « métaboliseurs lents », la codéine ou la dihydrocodéine n'a aucun effet. À l'inverse, un à dix pour cent des individus ont un cytochrome hyperactif, de sorte que les concentrations sanguines de morphine sont importantes et les effets indésirables plus marqués.

Pour les sujets dégradant peu la codéine, il est possible de prescrire du tramadol. Il se lie

aux récepteurs opioïdes mu (avec une faible affinité), mais inhibe aussi, dans les neurones, la « recapture » de deux neuromédiateurs, la sérotonine et la noradrénaline, à l'instar des antidépresseurs. L'augmentation de ces neuromédiateurs stimule des régions cérébrales inhibant la douleur. En résumé, les opioïdes faibles sont moins efficaces que la morphine. Aussi, face à des douleurs nociceptives intenses, les opioïdes forts peuvent-ils être nécessaires.

Six opioïdes forts sont disponibles en France : la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone et la péthidine. Seule la morphine est prescrite pour les douleurs intenses et persistantes, ou rebelles aux antalgiques plus faibles. La buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone sont réservés aux douleurs d'origine cancéreuse. Et la méthadone est uniquement indiquée dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

Les opioïdes forts

La morphine est découverte en 1804 par les chimistes français Armand Seguin et Bernard Courtois, mais c'est le pharmacien allemand Friedrich Sertürner qui isole en 1805 une molécule qu'il nomme *morphium*, car ses effets antalgiques s'accompagnent d'un effet soporifique, associé à Morphée, le dieu des songes dans la mythologie grecque. La morphine est la substance de référence dans la famille des opioïdes forts : on compare l'efficacité de tous les autres analgésiques à la sienne. Dans le foie, la morphine est transformée en une molécule 20 à 40 fois plus puissante qu'elle, la morphine-6-glucuronide.

L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine, ayant une puissance analgésique huit fois supérieure. L'oxycodone serait deux fois plus puissante que la morphine. Le fentanyl existe non seulement en patch transdermique, de sorte qu'il est libéré progressivement pendant 72 heures, mais aussi en comprimé sublingual ou en pulvérisation nasale pour une action immédiate. L'intérêt de ces formes est le traitement des accès douloureux paroxystiques, des augmentations transitoires et de courte durée de l'intensité de la douleur, que l'on peut rencontrer dans les douleurs liées au cancer même si un traitement de fond par opioïde fort est déjà administré.

Les effets indésirables des opioïdes sont surtout des troubles digestifs (constipation

La douleur de la personne âgée

En France, 45 à 80 pour cent des personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile ou en institution présentent des douleurs. Au cours du vieillissement, les situations s'accompagnant de douleurs aiguës sont fréquentes : nombre élevé d'interventions chirurgicales, douleurs induites par les soins, complications des pathologies associées. En outre, les douleurs chroniques sont nombreuses : elles sont liées aux maladies ostéo-articulaires, aux cancers et aux neuropathies de diverses origines (zona, diabète, chirurgie, accident vasculaire cérébral, chimiothérapie par exemple).

Or il est souvent difficile de diagnostiquer la douleur d'une personne âgée à cause des perturbations liées à la sénescence : appauvrissement du langage, modification de la perception douloureuse, handicaps sensoriels divers, hétérogénéité de la population « âgée », pathologies multiples, troubles cognitifs sont intriqués et peuvent masquer ou au contraire exacerber l'expression de la douleur. De plus, persiste le préjugé selon lequel la douleur est un phénomène « normal » du vieillissement imposant un certain stoïcisme culturel de la personne âgée qui rapporte moins ses souffrances. Le repérage et l'évaluation de la douleur peuvent être très complexes quand le sujet communique difficilement ou présente une démence, car des comportements inattendus (agitation, agressivité, régression, confusion) peuvent témoigner – ou pas – de la présence d'une douleur.

Évaluer et traiter la douleur

Depuis une vingtaine d'années, des recommandations internationales ont été publiées pour l'évaluation de la douleur : l'autoévaluation de la douleur (avec des tests standardisés) doit toujours être effectuée même si le patient ne communique pas ; en cas d'échec, on pratique une hétéroévaluation en observant le sujet. L'arsenal thérapeutique pour traiter la

douleur de la personne âgée est le même que chez l'adulte plus jeune, mais la stratégie doit être adaptée : il faut commencer à des posologies plus faibles, augmenter lentement les quantités, faire des analyses de sang régulières, vérifier la fonction rénale, tenir compte des mécanismes d'action du médicament, anticiper et prévenir les effets indésirables (nausées, constipation). L'administration orale et les traitements locaux doivent être favorisés. L'âge, la fragilité, la présence de trois à quatre maladies concomitantes et la polymédication (souvent plus de cinq médicaments) rendent chaque sujet âgé unique et orientent la prescription antalgique. Il faut éviter certains médicaments (tels les antidépresseurs, qui peuvent provoquer des accidents cardiaques ou cognitifs) et être très vigilant quant au risque d'interactions médicamenteuses.

Les médicaments et autres thérapies

En complément de la prise en charge médicamenteuse, les approches non pharmacologiques peuvent être efficaces en diminuant l'intensité douloureuse et en améliorant la qualité de vie. Les techniques physiques (stimulation transcutanée des nerfs, activité physique, massage, acupuncture, etc.) et psychocorporelles (relaxation, hypnose, méditation, musicothérapie, etc.) sont aujourd'hui recommandées chez la personne âgée. Depuis quelques années, la prise en charge de la douleur passe par l'éducation thérapeutique des patients et des soignants. En effet, de nombreuses craintes existent encore vis-à-vis de la prescription de médicaments tels que les opioïdes, à cause des effets indésirables ou de la dépendance ; des interventions éducatives permettent de changer les pratiques et de mieux soulager le patient. Quant au patient, il suivra d'autant mieux son traitement que le médecin connaîtra ses préjugés, ses croyances et ses motivations pour prendre tel ou tel médicament.

Bien que la douleur reste encore sous-estimée et sous-traitée dans la population gériatrique, les programmes de sensibilisation à la douleur de la personne âgée, la diffusion d'échelles spécifiques d'évaluation et les publications médicales ont permis de ne plus considérer la douleur comme une fatalité dans cette population. Des essais cliniques de qualité menés sur des patients âgés, mais surtout très âgés, fragiles, avec troubles cognitifs et démence, permettront d'adapter la prise en charge de la douleur à chaque individu, du jeune senior au centenaire.

Gisèle Pickering, Unité Inserm NEURO-DOL I107, Université d'Auvergne et CIC, CHU de Clermont-Ferrand



© Lighthunter / Shutterstock.com



quasi systématique lors d'un traitement prolongé et, dans au moins 20 à 30 pour cent des cas, nausées ou vomissements). Surviennent parfois – en particulier chez la personne âgée – somnolence, sédation, rétention urinaire et confusion. Il existe aussi un risque de dépendance (physique et psychique), en particulier chez les sujets ayant des antécédents d'addiction (alcool, drogues, etc.) ou présentant des risques d'abus médicamenteux. De sorte que les opioïdes sont classés comme stupéfiants et soumis à une réglementation particulière pour leur prescription.

Antidépresseurs et antiépileptiques

Tous les traitements cités soulagent des douleurs nociceptives aiguës et chroniques, mais ne sont généralement pas efficaces face aux douleurs neuropathiques, provoquées par une lésion du système nerveux. Certains antidépresseurs et antiépileptiques sont alors utilisés. L'intérêt des antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques est apparu dès 1960 quand F. Paoli et ses collègues, à Nice, ont observé – par hasard – un effet antalgique d'un antidépresseur, l'imipramine, chez des patients atteints de douleurs neuropathiques. Depuis, de nombreuses études ont confirmé ce résultat ; les antidépresseurs inhibent la recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline par les neurones, de sorte que les régions cérébrales inhibant la douleur sont activées. Mais les antidépresseurs ne diminuent que partiellement la douleur et tous les patients ne réagissent pas. Ces médicaments présentent aussi des effets indésirables (sécheresse buccale, constipation, nausées, hypotension, etc.). En revanche, leur action sur la douleur est indépendante de leur action antidépressive : ils agissent à faible dose et souvent beaucoup plus vite que sur l'humeur.

Mais d'autres substances sont prescrites en première intention face à des douleurs neuropathiques : ce sont des antiépileptiques. Dès 1942, on a montré qu'un antiépileptique, la phénytoïne, diminue la douleur de la névralgie du trijumeau (un nerf du visage). En 1998, la première autorisation de mise sur le marché a été accordée à un autre antiépileptique, la gabapentine, pour le traitement des douleurs neuropathiques. Les antiépileptiques inhibent entre autres

des canaux sodiques ou calciques impliqués dans la transmission du message douloureux, et atténuent la douleur neuropathique chez environ un tiers des patients.

En cas de douleur neuropathique localisée, après un zona par exemple, on peut utiliser un anesthésique local, la lidocaïne, sous forme d'emplâtre. Il bloque des canaux sodiques, limitant la transmission et la perception de la douleur.

Un autre remède peut être efficace quand la douleur résiste à tous les traitements cités : on perfuse en continu, avec un cathéter placé près de la moelle épinière, un médicament issu du venin d'un escargot marin, le ziconotide. Cette molécule bloque certains canaux calciques, inhibant la libération des neurotransmetteurs au niveau de la moelle épinière. Même si ce traitement est efficace, près de 90 pour cent des patients ont des effets indésirables : vertiges, nausées, confusion, troubles de l'équilibre, de la mémoire, céphalées, etc. Mais ces troubles s'atténuent avec le temps.

Les futurs antidouleurs

À quelques exceptions près, les antalgiques disponibles sont donc des produits anciens, qui présentent des effets indésirables ou dont l'efficacité est parfois limitée. Mais un nouvel antidouleur devrait arriver prochainement en France : le tapentadol. Il est déjà commercialisé dans plusieurs pays européens. Il se lie aux récepteurs opioïdes mu et inhibe la recapture de la noradrénaline ; les premières études cliniques suggèrent qu'il est efficace dans les douleurs nociceptives et neuropathiques.

Les effets antalgiques du cannabis et de ses dérivés sont connus de longue date... Mais depuis 20 ans, on étudie le système cannabinoïde endogène et les propriétés de certains dérivés. Ainsi, on a mis sur le marché un mélange de 9-THC (delta 9-tétrahydrocannabinol, principale molécule psychoactive du cannabis) et de cannabidiol (un dérivé synthétique), sous forme de spray buccal. Il est autorisé au Canada, en Australie, dans 20 états américains et 17 pays européens. La France vient d'autoriser sa mise sur le marché pour une commercialisation probable en 2015. Ce médicament sera indiqué chez les patients atteints de sclérose en plaques pour le traitement de la spasticité – la tendance des muscles à se contracter – qui peut s'accompagner de douleurs. Mais il reste encore beaucoup à faire pour soulager tous les types de douleur ! ■

Bibliographie

Ch. Mallet et al.,
Le paracétamol : un ancêtre plein d'avenir, in *Thérapie*, vol. 67, pp. 277-281, 2012.

G. Pickering,
Analgesic use in the elderly, in *Curr. Opin. Support Palliat. Care*, vol. 6, pp. 207-212, 2012.

J. Mico et al.,
Antidepressants and pain, in *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 27, pp. 348-354, 2006.

J.-M. Besson et al.,
Pratique du traitement de la douleur, IUDthèque, 2006.
<http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-1194/>

L'Institut UPSA de la Douleur

L'Institut UPSA de la Douleur est une association Loi 1901 à but non lucratif gérée par un Conseil Scientifique indépendant et bénévole réunissant des personnalités du monde médical et scientifique. Depuis 1993, l'Institut UPSA de la Douleur répond à ses missions en mettant en place un grand nombre de moyens pour aider au développement de la recherche dans la lutte contre la douleur, favoriser l'information et la formation des professionnels de la santé, l'information du grand public et renforcer la coopération entre la communauté scientifique et les professionnels de la santé à travers le monde.

Une base de données sur la douleur

Vitrine de l'Institut UPSA de la Douleur, le site **www.institut-upsa-douleur.org** s'adresse à toute personne désireuse de se renseigner rapidement sur la douleur en général ou « sa » douleur en particulier.



Destiné tant aux professionnels de santé qu'aux patients ou à leurs proches, le site de l'Institut, véritable base de données sur la douleur, délivre des informations de haute qualité, validées par son Conseil Scientifique, réactualisées selon les avancées et triées selon une arborescence qui permet une consultation rapide.

Les professionnels de santé ont également la possibilité de commander ou de s'abonner gracieusement aux quatre périodiques édités par l'Institut.

Calmer la douleur en stimulant les neurones

Les techniques de stimulation des neurones des nerfs périphériques, de la moelle épinière ou du cerveau par des électrodes peuvent être utiles lors de la prise en charge des douleurs chroniques rebelles.

Julien Nizard

dirige le Centre fédératif douleur soins palliatifs et de support, et l'Équipe de recherche Douleur et neuromodulation (EA3826), à l'Université de Nantes.

Aurélie Lepeintre

est médecin des hôpitaux dans le même centre.

Jean-Paul Nguyen

est neurochirurgien dans le Service de neurochirurgie et neurotraumatologie du CHU de Nantes.

Jean-Pascal Lefaucheur

dirige le Service de physiologie, explorations fonctionnelles, au CHU Henri Mondor de Créteil.

La douleur est en général aiguë et passagère. Mais parfois elle perdure. Et après avoir augmenté les quantités d'antalgiques et proposé des molécules de plus en plus puissantes, un médecin peut se retrouver face à une impasse : une douleur rebelle. Ce type de douleur, qui dure plus de six mois et résiste aux traitements habituels, a des conséquences souvent marquées sur la santé du patient et ses activités physiques, professionnelles, psychosociales et familiales. Nous expliquerons dans quelle mesure on peut alors envisager de recourir à l'implantation d'électrodes de stimulation, ou à la stimulation du cerveau par des ondes magnétiques transcrâniennes, pour soulager ces douleurs chroniques rebelles. Le tout dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire – physique, sociale, familiale et psychologique – de la douleur.

Au terme du bilan clinique, on peut faire des hypothèses sur l'origine anatomique et sur le mécanisme de la douleur. Il existe différents types de douleurs chroniques : celles liées à un excès de stimulations des neurones récepteurs de la douleur, les nocicepteurs ; les douleurs neuropathiques consécutives à une lésion du système nerveux périphérique (nerfs, racines nerveuses) ou central (moelle épinière et cerveau) ; les douleurs idiopathiques dont on n'a pas déterminé la cause (par exemple, la fibromyalgie).

Il est essentiel, pour le clinicien et le patient, de reconnaître les caractéristiques particu-

lières de ces différentes douleurs, car leur traitement doit être adapté : en cas de douleurs neuropathiques, les sujets présentent souvent une sensation de brûlures dans la région atteinte, associées à des décharges électriques fulgurantes, des sensations désagréables, tels des fourmillements ou des picotements. Les causes des douleurs neuropathiques sont diverses et peuvent résulter de l'atteinte d'un groupe de fibres nerveuses (par exemple, lors d'un diabète ou d'un zona), d'une racine nerveuse lors d'une sciatique par hernie discale notamment. L'altération des systèmes de contrôle de la douleur peut aussi être « centrale » lors de douleurs survenant après un accident vasculaire ou une sclérose en plaques, mais aussi une para- ou tétraplégie (une paralysie partielle ou totale).

Une prise en charge pluridisciplinaire

La prise en charge des patients atteints de douleurs chroniques est longue et difficile. Elle repose sur quatre axes : une approche médicamenteuse et parfois chirurgicale ; une approche physique (kinésithérapie, ostéopathie, acupuncture, etc.) ; une approche psychocorporelle (hypnose, relaxation, sophrologie et différentes psychothérapies) ; et une approche socioprofessionnelle (encourageant les patients à maintenir des activités socialisantes et à garder leur emploi). Les médicaments antalgiques utilisés dans la gestion des

douleurs, associés à des traitements d'action centrale, notamment des antidépresseurs, des antiépileptiques et des anesthésiques locaux, ne permettent pas toujours de soulager les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Les techniques de neurostimulation (ou neuromodulation) méritent alors d'être proposées pour la prise en charge des patients présentant ce type de douleurs rebelles aux traitements habituels. Elles permettent de limiter l'utilisation des médicaments et d'améliorer la qualité de vie des patients.

On distingue les techniques non invasives, l'électrostimulation transcutanée (TENS) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), des techniques invasives, principalement la stimulation médullaire, la stimulation corticale, la stimulation cérébrale profonde et les stimulations nerveuses périphériques. Le principe thérapeutique de ces méthodes est de stimuler les voies non nociceptives inhibitrices, c'est-à-dire les circuits nerveux qui ne transmettent pas d'information douloureuse, mais qui inhibent les circuits nociceptifs. Les électrodes sont placées au niveau de structures et de voies impliquées dans la transmission des messages sensitifs non nociceptifs, sur la peau pour la TENS, la moelle épinière pour la stimulation médullaire, le cortex pour la stimulation corticale...

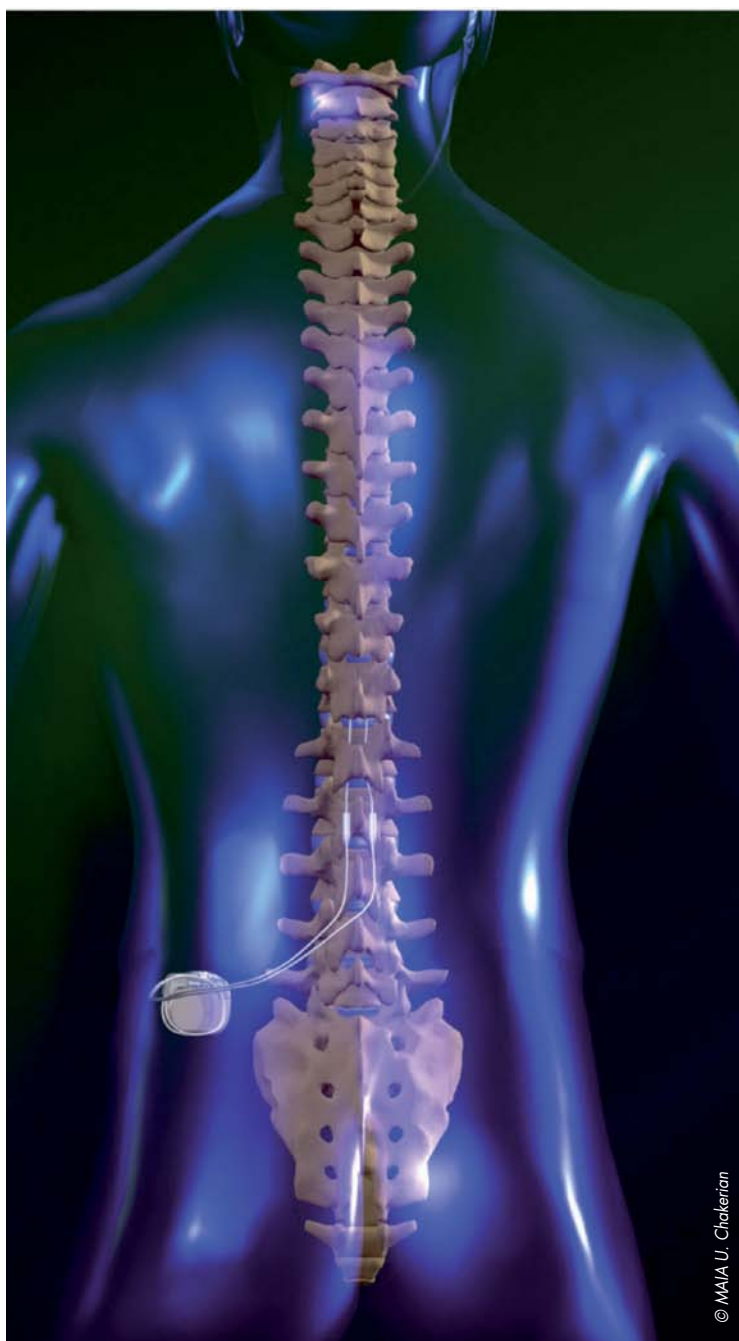
Toutes ces techniques reposent sur le renforcement des systèmes de contrôle de la douleur, au niveau de la moelle épinière et du cerveau (*voir l'encadré page 72*) : les influx douloureux issus du corps (peau, muscles, viscères, etc.), se dirigeant vers la moelle épinière, puis le cerveau, empruntent des voies ascendantes, de la moelle épinière vers le thalamus, puis vers le cortex où la douleur est perçue. Toutefois, ces influx douloureux peuvent être modulés, ou « contrôlés », à différents niveaux par diverses connexions neuronales qui exercent un effet inhibiteur sur les voies douloureuses elles-mêmes, permettant de réduire l'intensité de la douleur.

Les douleurs neuropathiques, liées à des lésions du système somatosensoriel, correspondent à une perte des contrôles inhibiteurs habituels de la transmission de la douleur. La neuromodulation de la douleur consiste alors à placer des électrodes à proximité du trajet de ces neurones inhibiteurs pour restaurer les ressources antalgiques de l'organisme.

Au niveau de la moelle épinière, il s'agit des cordons postérieurs, où passent les grosses

En bref

- Les techniques de neurostimulation – des électrodes stimulent des neurones – ne concernent que certaines douleurs dites rebelles, résistantes aux traitements habituels.
- L'organisme dispose de circuits nerveux naturels efficaces de lutte contre la douleur. Les électrodes peuvent activer ces circuits.
- La neurostimulation non invasive est bien tolérée et doit être essayée avant toute autre technique invasive.



© WAI A U. Chakraborty

1. Des électrodes implantées dans la moelle épinière d'un patient permettent de stimuler, via des régions cérébrales intermédiaires, des voies nerveuses « antidouleur » naturelles, qui ont été endommagées.

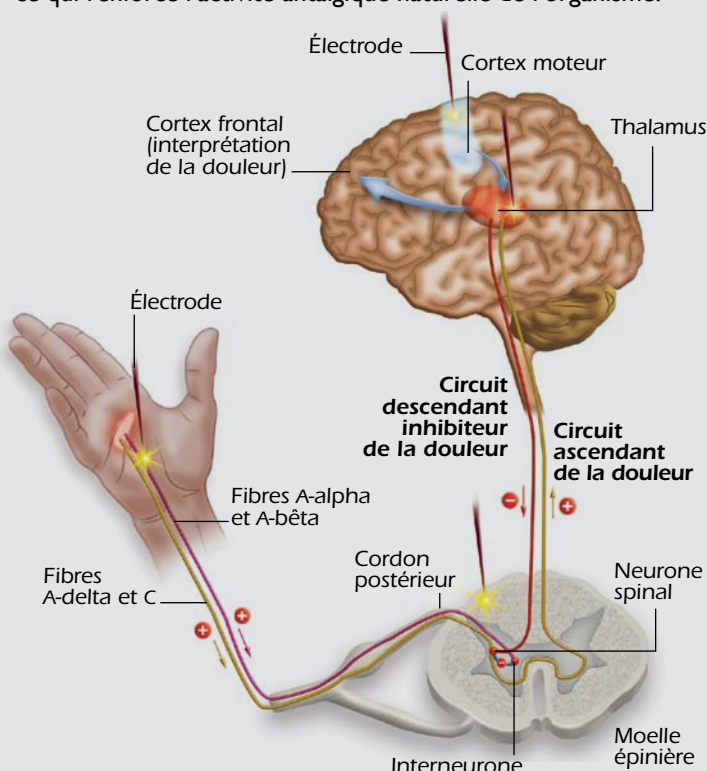
fibres myélinisées A-alpha et A-bêta, activées notamment par le toucher et plus rapides que celles transmettant la douleur (les A-delta et C). La stimulation de ces grosses fibres inhibe le passage de l'influx douloureux dans la corne dorsale de la moelle épinière. Au niveau des structures supérieures, il s'agit en particulier des noyaux sensitifs du thalamus et du cortex moteur, lui-même connecté au thalamus et impliqué dans les circuits de contrôle de la douleur.

Les cibles de la neurostimulation

Les circuits de la douleur font intervenir plusieurs structures: la région lésée (par exemple la main), la moelle épinière, le thalamus et le cortex cérébral. La zone douloureuse envoie des influx nerveux par l'intermédiaire de fibres A-delta et C jusqu'à la moelle épinière, activant un second neurone qui transmet l'information par une voie ascendante jusqu'au thalamus, puis au cortex, où la douleur est perçue et interprétée.

Des mécanismes cérébraux de contrôle inhibiteurs descendants entrent alors en jeu, envoyant un message d'inhibition jusqu'au corps cellulaire du neurone spinal: la sensation douloureuse diminue. Au niveau de la région lésée, les fibres du toucher A-alpha et A-bêta stimulent un interneurone spinal qui inhibe le neurone nociceptif de la moelle épinière.

Les techniques de neuromodulation consistent le plus souvent à stimuler ces fibres « antidouleur » au moyen d'électrodes, ce qui renforce l'activité antalgique naturelle de l'organisme.



Raphael Queruel

Quelle que soit l'indication de la neuromodulation, il est de règle d'essayer auparavant une technique de stimulation non invasive, notamment l'électrostimulation transcutanée. La méthode est simple, peu onéreuse et en grande partie remboursée par la sécurité sociale. Elle est effectuée par un kinésithérapeute ou par le patient lui-même quand il a été initié et a acquis un appareil, prescrit uniquement par un Centre de traitement de la douleur. Elle consiste à placer les électrodes de stimulation sur la peau, au voisinage de la région douloureuse. Lors de la stimulation à haute fréquence (80 hertz), les électrodes activent les grosses fibres A-alpha et A-bêta. La stimulation peut se révéler suffisamment efficace pour que l'on renonce à une intervention invasive. En revanche, si la méthode est inefficace, on ne doit pas pour autant rejeter la possibilité d'une stimulation médullaire.

La stimulation médullaire

Cette technique de neurostimulation invasive, mise au point il y a près de 20 ans, a, depuis, fait la preuve de son efficacité sur de larges cohortes de patients. Elle est indiquée pour traiter les douleurs neuropathiques rebelles des membres inférieurs, notamment celles liées à des lombosciatiques et des syndromes douloureux complexes (anciennement nommés algodystrophies). Plus rarement, elle peut être proposée: pour des lésions douloureuses des nerfs périphériques (secondaires à un traumatisme ou un acte chirurgical); pour des douleurs liées à une ischémie chronique en cas d'obstruction des artères des jambes; et pour les douleurs fantômes après amputation.

Le matériel s'est amélioré et miniaturisé, permettant de stimuler de façon optimale les structures ciblées. Le développement de techniques de modélisation a permis de mieux comprendre comment le courant diffuse dans les cordons postérieurs de la moelle épinière, et ainsi de mieux choisir les paramètres de stimulation, notamment la fréquence utilisée.

Il existe deux types d'électrodes, positionnées directement au contact des cordons postérieurs de la moelle épinière. Des électrodes tubulaires, présentant entre quatre et huit contacts, peuvent être introduites par voie percutanée, généralement à la hauteur des neuvième et dixième vertèbres dorsales. On conclut au bon positionnement de la

sonde quand la stimulation déclenche des fourmillements sur le territoire douloureux. On vérifie pendant cinq à dix jours, à l'aide d'un stimulateur externe, que la douleur est réduite par la stimulation, et on ne considère le test positif que si l'intensité perçue des douleurs diminue de plus de 50 pour cent. Si cet objectif est atteint, le stimulateur définitif est implanté sous la peau, souvent dans la région abdominale. Les dispositifs actuels permettent au patient de régler lui-même l'intensité et la durée des stimulations.

D'autres électrodes, plus larges que les précédentes, peuvent être introduites par voie chirurgicale et placées avec une meilleure précision dans l'espace épidural, sous contrôle du chirurgien (l'espace épidural sépare les vertèbres de la dure-mère, la membrane dure et rigide qui protège le cerveau et la moelle épinière). Le risque de déplacement de l'électrode est alors plus faible qu'avec les électrodes posées par voie percutanée.

Les douleurs neuropathiques des membres supérieurs sont plus difficiles à soulager que celles des membres inférieurs, et la neuromodulation peut être indiquée pour les séquelles douloureuses des traumatismes du plexus brachial, ensemble de fibres nerveuses issues de la moelle épinière et rejoignant le bras, assurant l'innervation sensitive et motrice des membres supérieurs. Les traumatismes du plexus brachial se traduisent en général par un arrachement de la racine des nerfs, par exemple lors d'un accident de moto. La stimulation médullaire cervicale (les vertèbres du cou) est souvent efficace, mais difficile à maintenir à long terme en raison des déplacements possibles de l'électrode dus aux mouvements de la région cervicale de la colonne vertébrale.

La stimulation médullaire donne des résultats favorables et stables dans le temps, chez environ 70 pour cent des patients opérés si l'indication est bien posée. Les risques et les complications d'une telle intervention sont rares. Si une infection survient (moins de dix pour cent des cas), le plus souvent au niveau du stimulateur, une antibiothérapie adaptée est en général suffisante, et il n'est pas nécessaire de retirer le matériel. Il arrive parfois que l'électrode se déplace, de sorte qu'il faut pratiquer une nouvelle intervention.

La troisième méthode est la stimulation corticale invasive, mise au point dans les années 1990 pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales rebelles : après un accident vasculaire cérébral (thalamique, les

douleurs étant souvent atroces dans la moitié du corps opposée à la lésion, ou cortical) et chez les blessés médullaires, para- ou tétraplégiques, qui présentent souvent des douleurs neuropathiques sous la lésion, atteignant les membres. Cette technique est aussi proposée en cas de douleurs réfractaires à toutes les autres techniques : les algies faciales rebelles (très fortes douleurs au niveau du visage), les lésions traumatiques du plexus brachial, les douleurs fantômes.

La stimulation corticale

En 2011, nous avons précisé les indications et les modalités de réalisation des techniques de stimulations invasive et non invasive du cortex cérébral. Comme pour la stimulation médullaire, on doit au préalable tester une technique de stimulation non invasive, en l'occurrence la stimulation magnétique transcrânienne (nous y reviendrons). La stimulation corticale consiste à placer dans l'espace extradural (entre la dure-mère et le crâne) une ou deux électrodes plates par une ouverture d'environ quatre centimètres de diamètre. Les électrodes sont souvent posées sur le cortex moteur, des expérimentations animales ayant mis en évidence un effet antalgique puissant de cette stimulation. Il semble que des connexions neuronales relient le cortex moteur au thalamus et au système limbique (qui intervient dans les émotions), d'où partent les voies descendantes de contrôle de la douleur.

En outre, le cortex moteur est facilement accessible : on localise aisément la région à stimuler. Le chirurgien se repère au moyen de reconstructions tridimensionnelles du cerveau réalisées par un traitement numérique de plusieurs coupes de cerveau obtenues en imagerie par résonance magnétique (IRM). Puis, une IRM fonctionnelle permet un repérage précis de la zone motrice de la partie du corps qu'il faut cibler (un bras, par exemple). Durant l'intervention à crâne ouvert, l'enregistrement neurophysiologique des potentiels évoqués somesthésiques et moteurs (des courants électriques déclenchés par un mouvement ou une sensation) permet d'affiner le repérage des régions à stimuler. Un boîtier de stimulation est relié aux électrodes par un fil, et porté sous la peau, en général au niveau claviculaire ou pectoral ; les modèles les plus récents munis d'une transmission radiofréquence permettent d'ajuster

Quelles maladies sont traitées ?

Les principales indications de la neuromodulation sont :

- les douleurs sciatiques neuropathiques ;
- les douleurs centrales (concernant le cerveau ou la moelle épinière), par exemple après une lésion cérébrale ou un accident vasculaire ;
- les douleurs faciales neuropathiques ;
- les douleurs du plexus brachial (le faisceau de nerfs innervant le bras) ;
- les céphalées chroniques, voire certaines migraines.

2. La stimulation électrique transcutanée

consiste à placer des électrodes sur la peau, près de la région douloureuse. Elles stimulent des grosses fibres nerveuses A-alpha et A-bêta qui inhibent, dans la moelle épinière, la transmission de l'influx nerveux douloureux vers le cerveau.



© Aurélie Lapeintre

les paramètres du stimulateur. Le matériel disponible aujourd'hui a été miniaturisé d'un facteur 50 depuis les premiers modèles.

Chez près de 70 pour cent des personnes présentant des douleurs centrales ou des douleurs faciales neuropathiques, la stimulation corticale permet de réduire d'au moins 50 pour cent l'intensité de la douleur, et parfois de la faire disparaître. Les effets ressentis par le patient peuvent être retardés, mais même si la douleur ne disparaît pas complètement, une diminution de moitié est un soulagement important chez des patients pour qui la douleur est parfois tellement intolérable qu'elle peut les pousser au suicide.

La méthode donne aussi des résultats encourageants pour les douleurs des arrachements traumatiques du plexus brachial et celles des para- ou tétraplégiques, bien que la proportion de patients vraiment soulagés n'excède pas 60 pour cent. Il est en effet difficile de repérer précisément les différentes zones du cortex moteur impliquées chez des patients paralysés. La technique est sûre, et les complications rares : les plus fréquentes sont les infections sur le site d'implantation du stimulateur. Contrairement à la stimulation cérébrale profonde, il n'y a pas de risque d'hémorragie intracrânienne.

Quant à la stimulation cérébrale profonde, issue des thérapies proposées pour la maladie de Parkinson, elle s'est développée ces dernières années, le matériel s'étant notablement amélioré. Elle consiste à implanter une

électrode, reliée à un neurostimulateur, directement dans les noyaux sensitifs du thalamus, impliqués dans les composantes sensori-discriminative et affective de la douleur. Leur stimulation agit directement sur les centres de contrôle de la douleur, grâce aux voies descendantes se connectant dans la corne dorsale de la moelle épinière.

Certains utilisent cette technique surtout en cas d'échec des autres méthodes de stimulation, médullaire et corticale, pour des patients présentant des douleurs centrales (notamment après un accident vasculaire cérébral) ou des douleurs faciales neuropathiques. Toutefois, les résultats parfois décevants sur le long terme et le risque d'hémorragie intracrânienne (deux à quatre pour cent des patients), qui peut provoquer un déficit neurologique permanent, voire le décès, en limitent la pratique au profit de la stimulation corticale.

La stimulation nerveuse périphérique

Pour quelques douleurs neuropathiques localisées, la stimulation nerveuse périphérique, où l'on excite directement le nerf incriminé dans la production ou l'entretien des douleurs, peut être utile. C'est le cas des céphalées (ou maux de tête) dites cervicogéniques rebelles. En effet, une arthrose cervicale, ou certains traumatismes, peuvent entraîner des lésions du rachis cervical, au cours desquelles le nerf grand occipital est endommagé. Ces lésions aiguës sont ensuite entretenues lors des mouvements de la tête, le nerf étant enserré par les muscles du cou. Les microlésions chroniques du nerf sont à l'origine des céphalées. Le nerf lésé cause des douleurs souvent ressenties à l'arrière du crâne, qui peuvent remonter jusqu'au front, avec un fond douloureux permanent et des lancées paroxystiques. De telles douleurs peuvent être efficacement atténuées par la stimulation nerveuse du nerf grand occipital, agissant là encore probablement sur les grosses fibres inhibitrices A-delta et A-bêta. Une stimulation non invasive transcutanée doit être effectuée au préalable, car elle est souvent suffisante et peut prédire l'effet de la stimulation implantée et aider à sélectionner les candidats. La technique de stimulation du nerf grand occipital consiste à introduire, à travers la peau ou lors d'une intervention chirurgicale, une électrode à quatre contacts à l'aplomb du nerf et de le stimuler *via* un stimulateur implanté. Ainsi,

nous avons suivi, pendant un an après l'implantation, plus de 50 sujets présentant une céphalée cervicogénique. Une diminution de la fréquence des crises douloureuses de plus de 50 pour cent a été obtenue chez 90 pour cent d'entre eux, et le traitement médicamenteux a été diminué ou arrêté chez 70 pour cent. Aujourd'hui, on étend la stimulation du nerf grand occipital à d'autres types de céphalées rebelles, telles les migraines chroniques et surtout les algies vasculaires de la face réfractaires à tout traitement médical.

Soigner la douleur avec des ondes magnétiques

Un des principaux inconvénients de la stimulation corticale est qu'il faut ouvrir le crâne... À cet égard, une autre technique de stimulation à travers la boîte crânienne offre de nouvelles perspectives. Il s'agit de la stimulation magnétique transcrânienne, qui consiste à appliquer des impulsions magnétiques indolores au contact de la paroi crânienne pour provoquer l'apparition de courants électriques dans la région cérébrale située juste au-dessous. On distingue schématiquement deux types de protocoles : d'une part, les protocoles destinés à prédire l'efficacité d'une stimulation corticale, où l'on effectue souvent six séances de stimulation à trois semaines d'intervalle pour s'assurer qu'il est judicieux d'effectuer une implantation chirurgicale ; d'autre part, les protocoles à visée thérapeutique, surtout pour la dépression, la fibromyalgie ou en cas de douleurs neuropathiques rebelles quand il existe une contre-indication à l'intervention chirurgicale ou que le patient ne la souhaite pas. Dans ce cas, le patient bénéficie d'une stimulation par jour pendant cinq jours puis de deux stimulations par semaine, puis d'une stimulation par mois sur plusieurs mois comme traitement d'entretien.

On cible de mieux en mieux les zones à traiter : en général, il s'agit du cortex moteur primaire. Pour les douleurs neuropathiques, la cible de la stimulation est le plus souvent la région somatotopique du cortex moteur correspondant au territoire douloureux concerné. Il est aussi possible de stimuler le cortex préfrontal, qui gère les aspects plus émotionnels et subjectifs de la douleur. Des études comparant l'efficacité de ces deux cibles sont en cours. En 2006, nous, J.-P. Lefaucheur et J.-P. Nguyen, avons

publié une étude portant sur 38 patients et montrant que l'effet analgésique de la stimulation magnétique transcrânienne répétée est prédictif de celui de la stimulation corticale implantée. Depuis, de nombreuses études ont confirmé l'efficacité antalgique de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive, qui permettrait de moduler la perception du message douloureux et d'induire ainsi un effet antalgique. Cinquante à soixante pour cent des patients traités ont des douleurs diminuées de plus de 30 pour cent. Les résultats sont meilleurs en cas de répétition des séances et les effets indésirables sont rares, essentiellement des céphalées transitoires.

Au terme de ce tour d'horizon, retenons que la prise en charge des personnes souffrant de douleurs chroniques doit être pluridisciplinaire : médicamenteuse, physique (en tentant notamment les électrostimulations transcutanées et l'entraînement physique), psychosociale, familiale et professionnelle. Le patient qui a bénéficié d'une « éducation thérapeutique » joue un rôle majeur dans la gestion de ses douleurs. Quand celles-ci deviennent rebelles et qu'elles ont une composante neuropathique, les techniques de neuromodulation occupent une place de choix parmi les thérapies disponibles, ce d'autant que le traitement médicamenteux devient inefficace ou est mal supporté.

De nouveaux espoirs ?

Dans tous les cas, ces techniques de neuromodulation restent des interventions chirurgicales dont il faut poser les indications dans le cadre de consultations pluridisciplinaires de la douleur, comportant l'avis d'un psychologue ou d'un psychiatre, afin de préciser les attentes du patient, et d'écarter, le temps nécessaire, les patients ayant des troubles psychiatriques. En revanche, la stimulation magnétique transcrânienne externe, non invasive, est très bien tolérée et ses indications se développent.

D'autres techniques de neuromodulation sont en cours de développement et de validation, notamment la stimulation électrique transcrânienne, avec des appareils moins lourds et moins coûteux (de l'ordre de 5 000 euros, contre environ 50 000 euros pour un appareil de stimulation magnétique transcrânienne). Même si le bénéfice réel de ces techniques reste à évaluer, ces nouvelles méthodes peuvent redonner l'espoir aux personnes atteintes de douleurs rebelles. ■

Bibliographie

J.-P. Nguyen, J. Nizard et al.,
Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain, in *Nature Reviews Neurology*, vol. 7, pp. 669-709, 2011.

M. Bennett et al.,
Methodological quality in randomised controlled trials of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain, in *Pain*, vol. 152, pp. 1226-1232, 2011.

N. O'Connell et al.,
Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain, in *Cochrane Database*, 2010.

J.-P. Nguyen et al.,
Stimulation du nerf occipital et traitement des céphalées, in *Douleurs*, vol. 10, pp. 23-28, 2009.

J. Lefaucheur et al.,
Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain, in *Neurology*, vol. 14, pp. 1568-74, 2006.

J.-P. Nguyen et al.,
Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data, in *Pain*, vol. 82, pp. 245-251, 1999.

Les paradoxes de l'anesthésie

Quand on subit une anesthésie générale, on ne ressent aucune douleur. Mais le corps souffre quand même ! Heureusement, des substances adaptées apaisent cette « souffrance inconsciente ».

Patrick Barriot,
docteur en médecine,
spécialiste
en anesthésie-
réanimation, expert
médical auprès de
L'Institut européen
de formation
en santé (IEFS),
est chargé
d'enseignement
de toxicologie
d'urgence
à la Faculté
de médecine
de Montpellier.

Un acte chirurgical nécessite presque toujours une anesthésie. Qu'il s'agisse d'interventions pratiquées sous anesthésie locale ou générale, l'organisme reçoit des substances exogènes modifiant les nerfs, la moelle épinière ou le cerveau. L'effet de ces substances est de mieux en mieux compris, même si leur mode d'action, ainsi que leurs effets indésirables, voire toxiques, ne sont pas tous élucidés. Car la perception de la douleur par le cerveau est encore une vaste énigme...

Si vous êtes opéré de la prostate, d'un kyste à la jambe ou d'une hernie de l'abdomen, l'anesthésie pratiquée sera vraisemblablement locorégionale (ou « locale »). Comme dans la plupart des interventions pratiquées sur les membres ou le bas de l'abdomen, vous ne serez pas endormi, mais des agents anesthésiques

spécifiques vous empêcheront de ressentir la douleur, car ils bloqueront sa transmission entre la partie du corps opérée et le cerveau.

Anesthésie locorégionale ou générale ?

Quand a-t-on recours à une anesthésie générale ? Par exemple, si vous devez subir une opération plus lourde – chirurgie abdominale haute ou thoracique. Trois types de substances sont alors administrés, par inhalation ou par voie intraveineuse : un hypnotique, produisant un endormissement profond et une perte de conscience, un morphinique, pour soulager la douleur, et un curare, qui rend les muscles souples, ce qui permet au chirurgien d'opérer. Voyons comment ces molécules agissent dans chaque cas, et comment réduire les risques associés à une anesthésie.

Les progrès en matière d'anesthésie ont été considérables depuis 60 ans. Il suffit de se souvenir que dans les années 1950, le risque de mortalité durant une anesthésie était nettement plus élevé qu'aujourd'hui (10 à 100 fois plus élevé, selon les études).

L'anesthésie locale consiste à empêcher les signaux douloureux de remonter depuis la zone de l'opération jusqu'au cerveau. Le signal douloureux est créé par des neurones de la douleur – les nocicepteurs – localisés dans la peau, les muscles, les os et les

En bref

- L'anesthésie locorégionale empêche les signaux douloureux de remonter depuis la région de l'incision jusqu'au cerveau.
- L'anesthésie générale nécessite trois produits : un hypnotique qui empêche la prise de conscience de la souffrance ; un morphinique qui diminue les réactions physiques à la douleur ; et un curare qui relâche les muscles.
- Les accidents anesthésiques sont désormais rares, mais plusieurs fonctions vitales sont contrôlées lors d'une intervention.

viscères : lors de l'opération, le bistouri crée des lésions dans les tissus, qui déclenchent la libération de substances nommées prostaglandines, lesquelles activent les nocicepteurs périphériques. Un influx nerveux est émis dans le nerf, remonte le long de la moelle épinière jusqu'au cerveau où la douleur est perçue, notamment par une aire cérébrale nommée gyrus postcentral.

C'est pourquoi, en administrant des substances qui limitent la formation de prostaglandines, on évite l'activation des nocicepteurs. En outre, on injecte directement au contact du nerf reliant le site de l'opération à la moelle épinière des bloqueurs des canaux sodium, qui empêchent le signal nerveux de se propager : l'opéré ne ressent plus la douleur.

Parfois, l'anesthésique est injecté à proximité de la moelle épinière, que ce soit dans le liquide céphalorachidien de la moelle (on parle de rachianesthésie), ou dans l'espace délimité par les membranes entourant la moelle : il s'agit alors d'une anesthésie péridurale (voir la figure 2).

Éteindre la souffrance inconsciente

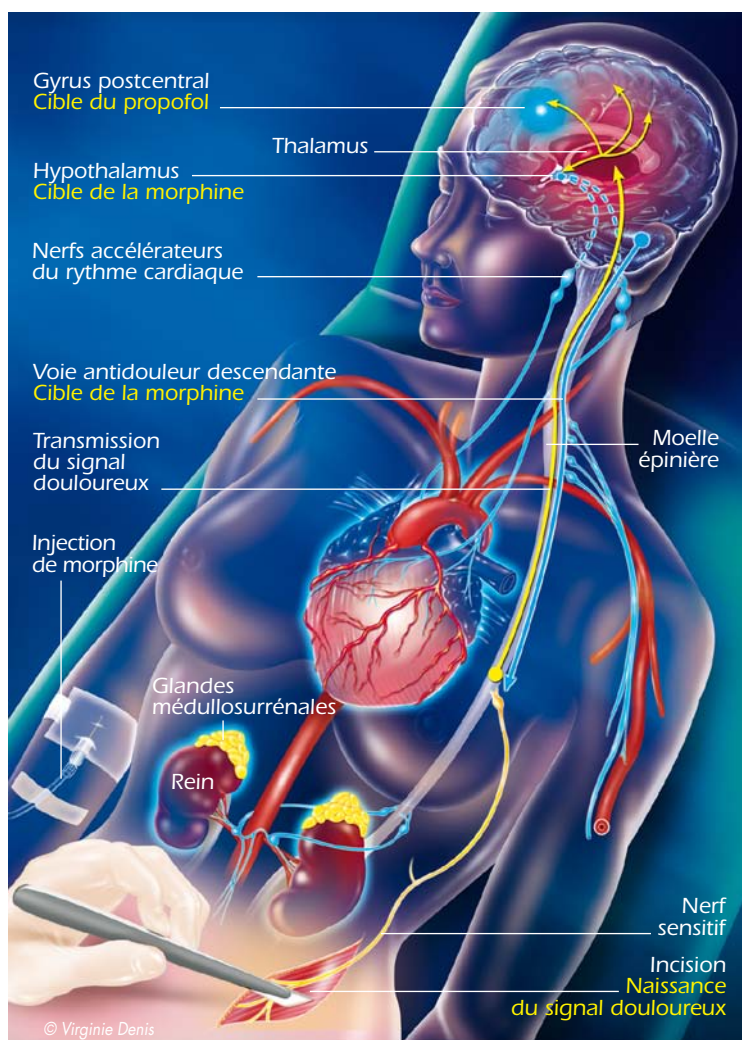
Dès lors, sachant que l'on peut éviter la douleur par des bloqueurs des canaux sodium au niveau de la moelle, pourquoi endormir le patient ? Parce qu'il lui serait pénible de s'observer sous le scalpel du chirurgien : il ressentirait une angoisse intense. Certes, il ne souffrirait pas physiquement, mais sa souffrance psychologique serait considérable.

Ainsi, même pour une opération abdominale basse, telle qu'une opération de la prostate, où l'on utilise une anesthésie loco-régionale, on administre souvent au patient une benzodiazépine ayant un effet sédatif et on lui place des écouteurs sur les oreilles pour qu'il entende de la musique et pense à autre chose. Il serait angoissant pour lui de surprendre les échanges du personnel médical lorsque l'opération se complique, qu'une erreur est commise ou que des saignements surviennent... En outre, même si la douleur est absente, le patient peut sentir des tractions sur ses viscères, ce qui peut l'inquiéter. Pour toutes ces raisons, mieux vaut que le patient ne soit pas conscient.

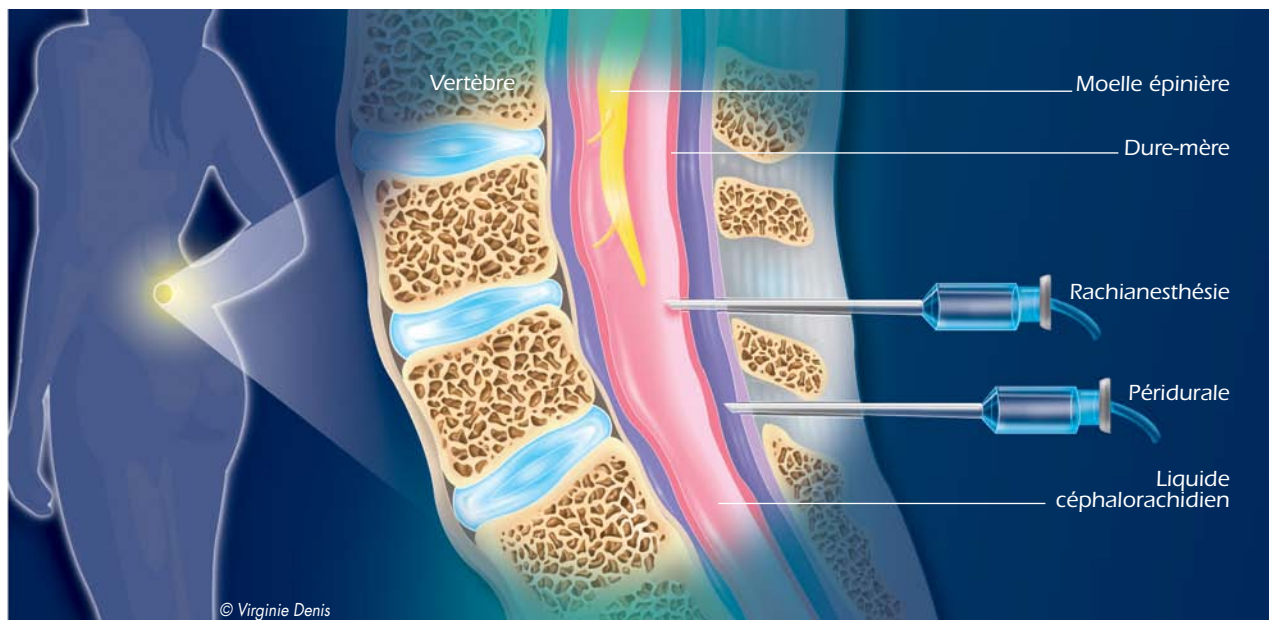
On supprime la conscience avec des agents hypnotiques. Le plus couramment utilisé est le propofol, qui diminue l'activité du cortex frontal dans le gyrus postcentral, en stimulant

des récepteurs inhibiteurs de l'activité neuronale, les récepteurs du GABA. Ce faisant, il abolit la perception consciente de la douleur.

Toutefois, cela ne suffit pas pour annuler tous les effets de la douleur sur l'organisme. Par exemple, si l'on donne une forte dose d'hypnotique à un patient, le patient dort, mais un coup de bistouri fait bondir son cœur à 200 pulsations par minute, sa pression artérielle augmente et il subit une décharge



1. Lors d'une opération, l'incision cause une douleur qui se propage le long d'un nerf sensitif jusqu'à la moelle épinière, puis jusqu'au thalamus (trajets en jaune). Ce dernier transmet l'information au gyrus postcentral, qui participe à la perception de la douleur, et à l'hypothalamus, qui provoque une accélération du rythme cardiaque et une libération d'adrénaline par les glandes médulosurrénales. Pour éviter la douleur et ses conséquences, on combine un hypnotique, tel le propofol, qui endort le gyrus postcentral, et de la morphine, qui empêche l'accélération cardiaque et la libération d'adrénaline tout en activant le système de contrôle de la douleur de l'organisme : des voies nerveuses (en bleu) descendant du tronc cérébral diminuent la transmission de la douleur dans la moelle épinière.



2. Une péridurale consiste à injecter un inhibiteur de la propagation de la douleur dans l'espace qui entoure la dure-mère, la membrane rigide protégeant la moelle épinière. La personne ne ressent plus la douleur, mais peut bouger si le produit n'est pas trop concentré. Une rachianesthésie consiste à injecter le produit dans le liquide céphalo-rachidien, entre la dure-mère et la moelle épinière. La douleur est abolie et le patient est immobilisé.

d'adrénaline. Son corps continue à réagir à la douleur, par l'intermédiaire du système nerveux orthosympathique. Et si ce patient présente une fragilité cardiaque, il risque l'infarctus en salle d'opération... En somme, ce qui est dangereux dans la douleur, ce n'est pas tant la conscience de la douleur que les réactions viscérales qu'elle entraîne. Pour cette raison, il est essentiel de bloquer également les réactions somatiques à la douleur qui peuvent menacer l'intégrité de l'organisme.

On combine alors des agents hypnotiques qui éteignent la conscience, et des agents analgésiques qui exercent une action spécifique sur le système de réaction viscérale à la douleur. L'inhibition de la douleur peut faire appel à des antalgiques proches de la morphine, qui se fixent sur les récepteurs mu des opioïdes. Ces derniers diminuent la transmission de l'information nerveuse dans les régions cérébrales tel l'hypothalamus, qui coordonne l'ensemble des réactions du corps à la douleur. Ainsi, les réactions somatiques, telles que les augmentations du rythme cardiaque, de la pression artérielle ou la sécrétion d'adrénaline, sont diminuées. En outre, les récepteurs mu stimulent des neurones qui, descendant du cerveau à la moelle épinière, diminuent la transmission des informations douloureuses. Ces effets conjugués réduisent à la fois la quantité d'information douloureuse arrivant au cerveau, et les effets de ces informations sur l'organisme (*voir la figure 1*).

Dans ce cas, il est hors de question d'injecter des substances bloquant l'influx nerveux *via* les canaux sodium (comme lors des anesthésies locorégionales). De tels composés ne peuvent pas être introduits dans la circulation sanguine, car ils bloqueraient les canaux sodium du cerveau et du cœur, ce qui provoquerait une issue fatale. Le passage de ces substances dans le sang est d'ailleurs un des dangers de l'anesthésie locorégionale : si le cathéter pénètre accidentellement dans une veine, il peut en résulter des convulsions et des troubles du rythme cardiaque ; c'est pourquoi il est utile de guetter le moindre trouble neurologique chez le patient (notamment une confusion), qui survient toujours avant les problèmes cardiaques.

Les risques associés

Évoquons d'autres risques associés à une anesthésie générale, en rappelant toutefois que les accidents sont rarissimes aujourd'hui. L'anesthésie générale entraîne une perte des réflexes de protection des voies aériennes. En cas de vomissement ou de régurgitation silencieuse, une partie du contenu gastrique peut envahir la trachée et les bronches et provoquer de graves lésions pulmonaires. L'anesthésiste met donc en place une sonde endotrachéale (c'est l'intubation), reliée au système de ventilation contrôlée, qui isole les voies aériennes. L'administration d'un analgésique de type morphinique entraîne

une dépression de la ventilation nécessitant la mise en œuvre d'une ventilation contrôlée. En effet, l'analgésie provoquée par la morphine et ses dérivés repose sur l'activation des récepteurs mu aux opioïdes, qui se trouvent aussi dans les centres régulateurs de la respiration dans le tronc cérébral. Par conséquent, cette analgésie entraîne également une dépression respiratoire. C'est le principal inconvénient des anesthésiques morphiniques, que l'on n'est pas encore arrivé à éviter, et c'est aussi une des premières causes des décès par overdose de morphine ou d'héroïne. En outre, les dérivés de la morphine produisent parfois un effet indésirable et paradoxal : l'« hyperalgésie induite par les opioïdes » ou HIO (voir l'encadré ci-contre).

Après l'injection de l'hypnotique et du morphinique, vient la phase de curarisation, c'est-à-dire de la paralysie flasque des muscles striés (les muscles du squelette, soumis au contrôle volontaire). Les curares interrompent la transmission de l'influx nerveux entre les nerfs moteurs et les muscles, car ils prennent la place du neuromédiateur qui assure normalement cette transmission, l'acétylcholine. Ils sont souvent utilisés au cours de l'anesthésie générale pour faciliter l'intubation et l'acte chirurgical. La paralysie inévitable des muscles respiratoires lors de leur emploi impose une ventilation artificielle. Le curare est toujours injecté après l'agent hypnotique et le morphinique, car il est douloureux de se sentir progressivement paralysé et de ne plus pouvoir respirer alors que l'on est conscient, même si l'anesthésiste contrôle la ventilation.

La mémoire de la douleur

Au cours de l'intervention chirurgicale, la surveillance anesthésique vise à éviter deux écueils : une anesthésie trop profonde ou trop légère. Trop profonde, elle entraîne un risque de dépression prolongée et de réveil retardé. Si elle est trop légère, la douleur peut avoir des répercussions viscérales et le patient peut se réveiller en pleine opération... Les nombreux appareils de monitoring permettent d'éviter ces deux écueils. En leur absence, la surveillance clinique est capitale. L'apparition de signes d'hyperstimulation sympathique (augmentations de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle ou de la ventilation respiratoire) traduit une anesthésie trop légère et une souffrance inconsciente. L'anesthésie doit alors être approfondie,

faute de voir apparaître une mémoire de la douleur. En effet, quand l'organisme est soumis à des douleurs trop intenses ou trop prolongées, notamment lorsque l'analgésie n'a pas bien fonctionné, les neurones véhiculant les signaux de douleur sont en quelque sorte hypersensibilisés. Après avoir été opérés, certains patients deviennent extrêmement sensibles à des stimulations très légères de la peau autour du site de l'intervention.

Un effet indésirable des opioïdes : l'hyperalgésie

Des patients recevant des opioïdes (morphiniques) peuvent devenir, paradoxalement, plus sensibles à la douleur. Il ne s'agit pas seulement d'une perte de l'efficacité analgésique des opioïdes, mais bien d'un accroissement de la sensibilité à la douleur, nommé hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO).

Si l'apparition d'une telle hyperalgésie dépend des modalités de traitement (indication, type d'opioïde, posologie, voie d'administration, durée du traitement...), des facteurs individuels innés ou acquis, en particulier l'histoire de l'individu, les situations vécues et ses émotions, entrent aussi en jeu.

Dans l'HIO, sont en cause des processus cellulaires et des cascades moléculaires complexes survenant à différents « étages » du système nerveux et qui ne sont pas encore totalement élucidés. Des régions du tronc cérébral exprimant des quantités élevées de récepteurs mu aux opioïdes joueraient un rôle crucial, de même que l'activation par le glutamate – un neurotransmetteur excitateur – de récepteurs NMDA centraux et la libération de substances excitatrices dans les voies de contrôle de la douleur descendant du tronc cérébral.

Les opioïdes peuvent donc présenter deux types d'effets antagonistes vis-à-vis de la douleur : inhibiteurs et facilitateurs. Les progrès récents dans la connaissance de cette hyperalgésie devraient déboucher sur une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la douleur chronique et sur de nouvelles approches thérapeutiques (par exemple, l'utilisation d'antagonistes des récepteurs NMDA).



© Paul Laragy / Shutterstock.com

Bibliographie

C. Virot et F. Bernard,
Hypnose, douleurs aiguës et anesthésie,
Éditions Arnette, 2010.

D. Bouhassira et B. Calvino,
Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie,
Éditions Arnette, 2009.

H. Thiel et N. Roewer,
Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie,
Médecine-Sciences, Flammarion, 2006.

K. Samii, *Anesthésie Réanimation Chirurgicale,*
Médecine-Sciences, Flammarion, 2006.

Lors d'une anesthésie locorégionale, le principal risque est de voir passer l'agent anesthésique dans le sang ou d'injecter des quantités trop importantes de produit. Toutefois, de tels accidents sont extrêmement rares. Rachianesthésie et anesthésie péridurale sont contre-indiquées en cas de refus du patient, de troubles de la coagulation (la pénétration de l'aiguille dans l'espace péridural ou dans le liquide céphalorachidien risque de provoquer un hématome comprimant la moelle) ou de pathologie infectieuse (l'aiguille peut importer des bactéries à proximité de la moelle et provoquer des méningites).

L'entretien préopératoire

Lors d'une anesthésie générale, tous les produits utilisés peuvent provoquer des réactions allergiques qui ne sont, en général, pas prévisibles. On estime qu'elles se produisent dans un cas sur 10000. Dans les formes graves, on peut observer de façon brutale des signes cutanés comportant une rougeur (érythème), de l'urticaire, un œdème du visage; des signes respiratoires avec œdème du larynx et spasme bronchique; des signes cardiovasculaires avec

un effondrement de la pression artérielle et des troubles du rythme cardiaque pouvant conduire à un arrêt cardiaque.

Comment minimiser les risques de tels accidents? Lors de l'entretien préopératoire, l'anesthésiste dépiste les personnes présentant des antécédents allergiques ou un terrain à risques, tel qu'une anxiété importante ou des crises de tétanie. Dans ce cas, un traitement préventif, avec des antihistaminiques (une substance qui lutte contre l'allergie), peut être prescrit durant les jours qui précèdent l'intervention. En outre, une quantité trop importante de morphinique se manifeste par une dépression respiratoire qui peut apparaître de façon retardée et insidieuse (après l'opération, le patient a de plus en plus de mal à respirer et doit être placé sous respiration artificielle). Une trop forte quantité de curare entraîne une faiblesse musculaire prolongée, qui touche en particulier les muscles respiratoires. Reste ensuite la question épineuse: que faire face à un cas de surdosage en produits anesthésiques? Eh bien, le médecin se tourne vers une palette « d'antidotes » dont chacun est capable de neutraliser l'action de tel ou tel produit. Mais il s'agit là d'un autre sujet... ■

Offrez ou offrez-vous le livre *Les sens trompés*



Cet ouvrage est un recueil des articles que le neurologue Patrick Verstichel a publiés dans la rubrique « Le cas clinique » du magazine *Cerveau & Psycho*. En tant que médecin clinicien, il est confronté à des personnes qui présentent des symptômes inquiétants, surprenants, souvent inexpliqués. Après un examen clinique minutieux et les indispensables scanners IRM, il pose son diagnostic et propose une prise en charge adaptée.

Patrick Verstichel mène ses enquêtes médicales et scientifiques avec perspicacité. En nous présentant ces patients et leurs maladies sous forme de petites histoires, il nous fait comprendre comment fonctionne le cerveau, et pourquoi, parfois, il dysfonctionne. Un voyage étonnant au cœur du cerveau !

160 pages • 25 euros • ISBN 978-2-84245-111-0

Disponible en librairie ou sur www.cerveauetpsycho.fr

Apprivoiser la douleur avec l'hypnose

L'hypnose diminue la sensation de douleur, qu'elle soit aiguë, lors d'une intervention chirurgicale par exemple, ou chronique, présente durant des années. Elle a trouvé sa place dans la prise en charge de la douleur.

La douleur est un phénomène complexe caractérisé par une sensation – ce qui nous permet de la localiser et de la décrire – et une émotion (souvent négative) – ce qu'elle éveille en nous. Différents mécanismes cognitifs tels que l'anticipation, l'attention et la distraction influent sur la perception de la douleur. Quand nous souffrons, notre attention se focalise automatiquement sur la partie du corps concernée, et toutes nos pensées finissent par se résumer à deux questions : quelle est la cause de cette douleur et quand cessera-t-elle ? C'est cette attention que nous pouvons apprivoiser pour atténuer la douleur.

Le patient est distrait et détendu

La douleur peut être aiguë ou chronique. La douleur aiguë correspond à une alarme qui avertit l'organisme quand une situation met en danger l'intégrité physique. Elle nous « pousse » à éviter la situation ou à consulter un médecin pour obtenir un diagnostic et un traitement approprié. Les interventions chirurgicales déclenchent aussi des douleurs aiguës, que masque l'anesthésie. Mais une anesthésie générale n'est pas anodine en raison des substances administrées, qui

plongent le sujet dans un coma pharmacologique réversible, non dépourvu de conséquences physiologiques et psychologiques.

C'est pourquoi, dans certaines conditions, l'hypnosédation – la combinaison d'une anesthésie locale et de l'hypnose – peut être proposée à la place de l'anesthésie générale. Cela implique que le patient, le chirurgien et l'anesthésiste soient d'accord et que les praticiens changent leurs habitudes de travail, car ils opèrent un patient conscient, mais détendu. Aujourd'hui, beaucoup d'équipes chirurgicales en Europe, particulièrement en France, en Belgique et en Suisse, proposent l'hypnose comme technique anesthésique.

Dans d'autres situations, la douleur peut durer plus de trois mois et ne représente plus un signal d'alarme pour l'organisme. Cette douleur, dite chronique, est destructrice pour les patients. L'approche biomédicale est souvent insuffisante pour aider ces patients à conserver une qualité de vie « acceptable ». Une approche dite biopsychosociale est alors nécessaire.

C'est pourquoi depuis 1992, au Centre hospitalier universitaire de Liège en Belgique, l'hypnose est associée aux outils médicaux « classiques », que ce soit pour les douleurs aiguës chirurgicales ou pour les douleurs chroniques. Quel est l'intérêt d'une telle association ? Qu'apporte l'hypnose dans le

Marie-Elisabeth Faymonville,

anesthésiste et réanimateur, dirige le Service d'algologie et de soins palliatifs du CHU de Liège, en Belgique.

Audrey Vanhauzenhuyse,

neuropsychologue, est chercheur postdoctorante dans ce service.

En bref

- L'hypnose est un état particulier de la conscience, plus ou moins accessible pour chaque individu, qui n'est ni du rêve ni du sommeil.
- L'attention portée sur un événement agréable sous hypnose diminue de moitié les sensations et le désagrément des douleurs aiguës.
- Le cerveau sous hypnose présente une activité particulière, notamment dans les régions participant à la perception, à l'attention et aux émotions.

Les domaines d'application de l'hypnose

L'hypnose est utilisée et le sera encore davantage dans différents troubles psychiques et pathologies :

- les phobies (des piqûres, etc.)
- la claustrophobie
- le stress
- les migraines
- les addictions (au tabac, etc.)
- le syndrome de Gilles de la Tourette
- les épilepsies
- l'anxiété
- les douleurs (chirurgicales et chroniques)
- les soins palliatifs
- l'obstétrique (préparation à l'accouchement par exemple)
- la dermatologie (traitement des verrues récidivantes, etc.)

traitement de la douleur ? Rappelons d'abord ce qu'est l'hypnose et comment elle agit.

Pour certains, l'hypnose est une sorte de sommeil ; pour d'autres, c'est une manipulation de l'esprit ou encore une supercherie permettant de remplir des salles de spectacle. Quelques idées reçues ont des fondements historiques, d'autres sont de pures caricatures. L'état hypnotique est en réalité un mécanisme particulier de la conscience, qui peut être considéré comme une capacité innée que possède chaque individu. Il est très développé chez certaines personnes – les virtuoses de l'hypnose, environ 10 pour cent des individus –, à un moindre degré chez 80 pour cent de la population, les 10 pour cent restants étant peu sensibles à l'hypnose.

En 1994, *The Executive Committee of the American Psychological Association* a proposé la définition suivante : « L'hypnose est une procédure au cours de laquelle un professionnel de la santé ou un chercheur suggère au patient de vivre ou de faire l'expérience de sensations, perceptions, pensées ou comportements modifiés. »

Qu'est-ce que l'hypnose ?

L'hypnose serait un état d'attention impliquant une concentration intense et une « absorption intérieure » avec une suspension relative de la conscience de l'environnement. Le processus hypnotique comprend trois composantes : l'absorption, la dissociation et la suggestibilité. L'absorption est la capacité à s'impliquer complètement dans une expérience imaginaire. La dissociation correspond à la séparation mentale de comportements qui normalement vont de pair ; c'est le cas par exemple dans les rêves où l'on est en même temps acteur et observateur. Cet état dissociatif peut engendrer une impression de perte de contrôle moteur ou une discon-

tinuité des sensations d'une partie du corps. La suggestibilité représente la capacité de la personne à se soumettre aux instructions du professionnel pratiquant l'hypnose.

Contrairement à ce qu'on lit parfois, les personnes sous hypnose ne perdent pas complètement le contrôle de leurs comportements et peuvent sortir de l'état hypnotique si elles se sentent mal à l'aise. Elles restent conscientes de leur identité et de leur vécu sous hypnose, à moins qu'une amnésie ne soit suggérée.

Comment se déroule une séance ? Pour débiter un processus hypnotique, le thérapeute propose au sujet de se remémorer un souvenir agréable. Il l'aide, lui parle et insiste sur le fait que le souvenir et les perceptions associées sont agréables. Le sujet se sent progressivement bien ; il est calme, détendu, les yeux clos ou mi-clos. Le thérapeute pose des questions et le patient répond « oui », par exemple en soulevant un doigt. La sensation de fatigue musculaire disparaît, et les perceptions sensorielles paraissent plus claires et plus précises. Le thérapeute suggère alors au sujet que ses sensations corporelles (par exemple sa douleur) se transforment en sensations plus agréables. Enfin, il le ramène à la réalité. L'état hypnotique est transitoire, réversible et agréable.

Un état particulier de la conscience

À partir des années 1990, on a étudié ce processus hypnotique grâce aux méthodes de neuro-imagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la tomographie par émission de positons (TEP) et l'électroencéphalographie (EEG), techniques qui permettent de visualiser l'activité de différentes régions cérébrales.

De plus en plus de travaux se sont intéressés aux mécanismes cérébraux sous-tendant les processus d'hypnose. Même si expliquer le phénomène dans sa globalité reste difficile, plusieurs études ont montré que la modification de l'état de conscience provoquée par l'hypnose s'accompagne d'un changement d'activité de certains circuits neuronaux.

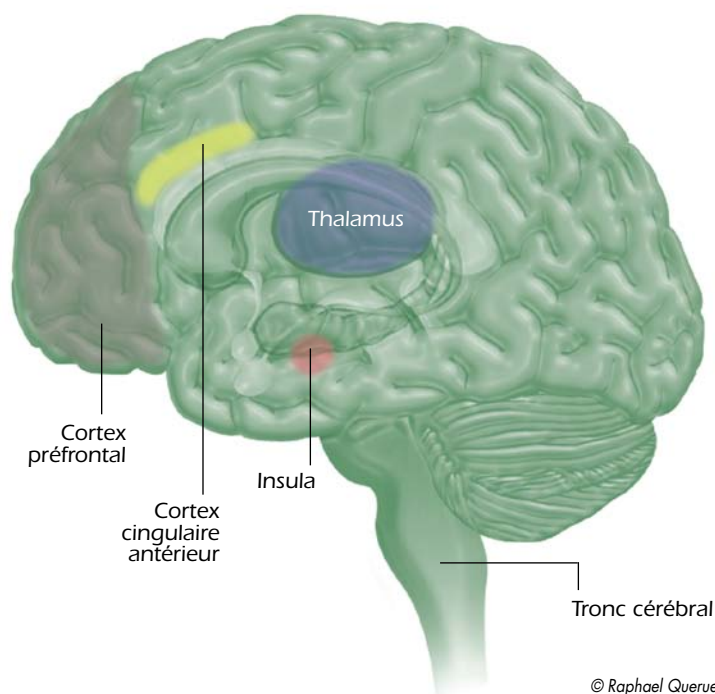
Tout d'abord, les enregistrements en EEG soulignent que l'hypnose n'est pas un état de sommeil. En effet, les tracés électroencéphalographiques obtenus chez des sujets endormis diffèrent de ceux observés chez des sujets sous hypnose. En outre, en TEP et

en IRMf, on a mis en évidence une modification de l'activité de plusieurs régions cérébrales impliquées dans divers processus liés à la perception. L'activité cérébrale observée en hypnose ne correspond pas, non plus, à celle caractéristique du réseau du mode par défaut, cet état au cours duquel on est éveillé et on ne pense à rien de particulier, mais où l'activité cérébrale est intense. Et l'état hypnotique n'est semblable à aucune phase des rêves.

Cerveau sous hypnose

L'hypnose influe sur les régions participant aux mécanismes d'attention, d'éveil et d'évaluation de la signification d'une stimulation. Ces mécanismes sont directement liés à la perception sensorielle (douloureuse) et affective (agréable ou non) d'un stimulus. Depuis quelques années, plusieurs études se sont intéressées aux effets de l'hypnose dans le cerveau. Nous, ainsi que l'équipe de Pierre Rainville, à l'Université de Montréal au Canada, avons mis en évidence que l'hypnose agit sur les régions cérébrales impliquées dans la perception de la douleur : l'hypnose diminue l'activité, d'une part, des régions somatosensorielles, d'autre part, du cortex cingulaire antérieur, qui participe aux aspects émotionnels et affectifs de la douleur. En outre, l'hypnose réduit l'activité des régions cérébrales gérant les réactions défensives et émotionnelles face à une stimulation ; cela expliquerait la diminution importante, voire la disparition, de toute réaction motrice quand un stimulus douloureux est appliqué aux patients. Ces mécanismes résultent d'une interaction (c'est-à-dire d'une connexion fonctionnelle) du cortex cingulaire antérieur et d'un réseau de régions corticales et sous-corticales, telles que le cortex préfrontal, les insula, le thalamus et le tronc cérébral, impliquées dans les composantes sensorielles, cognitives, affectives et comportementales de la douleur (voir la figure 1).

En outre, plusieurs études comportementales et cliniques ont montré les bénéfices de l'hypnose en chirurgie et dans les douleurs chroniques. L'anesthésie générale – nous l'avons évoqué – présente parfois des inconvénients. D'une part, elle implique souvent un arrêt de la respiration spontanée : elle nécessite donc la mise en place d'une ventilation artificielle et une surveillance des paramètres vitaux tels le rythme cardiaque et



© Raphael Queruel

1. L'état hypnotique modifie l'activité de différentes régions corticales et sous-corticales liées aux perceptions sensorielle et affective d'un stimulus : le cortex cingulaire antérieur, gérant l'aspect émotionnel de la douleur, le cortex préfrontal, participant au contrôle des émotions, l'insula et le thalamus, relais essentiels des circuits de la douleur, et le tronc cérébral, participant à l'inhibition de la douleur.

la pression artérielle. D'autre part, diverses études ont révélé que l'anesthésie peut perturber certaines fonctions cognitives, telles les capacités mnésiques et attentionnelles, pendant quelques temps après l'opération, mais avec une récupération de ces facultés en quelques heures, voire quelques jours.

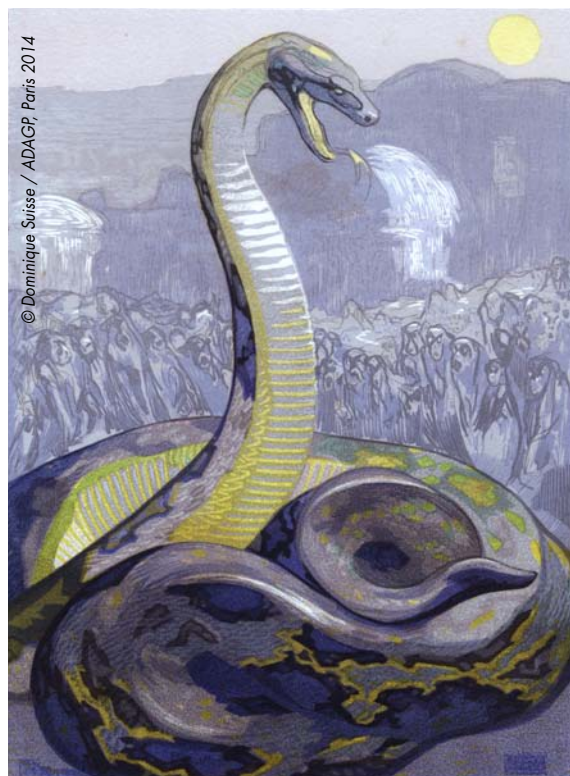
L'hypnosédation, technique alliant hypnose et anesthésie locale, permet d'éviter les effets secondaires liés à une anesthésie générale. On utilisait déjà les techniques hypnotiques en anesthésie au XIX^e siècle, mais elles sont tombées dans l'oubli avec l'apparition des premiers anesthésiants « chimiques ». Depuis 1992, l'hypnosédation a été pratiquée au CHU de Liège chez plus de 8 500 patients. Pendant l'acte chirurgical, le patient est conscient, mais sous hypnose, et il reçoit de très faibles quantités d'antidouleurs, ainsi qu'une anesthésie locale de la région opérée, ce qui limite les effets secondaires indésirables.

Comment met-on un patient sous hypnose en salle d'opération ? On l'invite à choisir un

ou plusieurs événements agréables qu'il souhaiterait revivre durant la chirurgie (souvenir de voyage, moment particulièrement agréable, activité qu'il aime pratiquer). L'anesthésiste demande quelques précisions telles que ses préférences sensorielles (est-il plus sensible aux odeurs, sons, images, etc.), l'époque où a lieu l'événement, la présence éventuelle d'amis, pour répondre au mieux aux attentes du sujet. Durant l'intervention, l'anesthésiste ne cesse de parler au patient pour entretenir l'état hypnotique, tout en surveillant constamment ses paramètres vitaux. L'observation attentive du patient permet de déceler immédiatement tout signe d'inconfort, d'administrer les antidouleurs adaptés et de compléter l'anesthésie locale si nécessaire.

Nous avons montré que l'hypnosédation est une alternative sûre et efficace à l'anesthésie générale dans des indications spécifiques : les opérations de la thyroïde, les chirurgies plastiques, otorhinolaryngologiques, gynécologiques, vasculaires, ophtalmologiques, ainsi que les soins des grands brûlés. Plusieurs études ont mis en évidence que l'hypnosédation améliore le confort pendant l'opération et après, ainsi que les conditions de la chirurgie tant pour le patient que pour l'équipe qui opère ; cette technique diminue l'anxiété, la douleur, et donc l'utilisation de médicaments anxiolytiques et analgésiques. En outre, les patients récupèrent plus vite.

Par ailleurs, différentes études réalisées chez des sujets sains montrent que l'hypnose permet de diminuer de moitié la composante désagréable (ou affective) et l'intensité de la douleur. En effet, on a demandé à des volontaires de décrire leur perception de la douleur sous trois conditions : quand ils sont sous hypnose, qu'ils imaginent un souvenir agréable ou qu'ils ne font rien. La plupart précisent que leur perception est moindre sous hypnose, comparée aux deux autres situations.



2. Dans Le livre de la jungle
de Rudyard Kipling,
le python Kaa
hypnotise le peuple
des singes qui a enlevé
Mowgli. Il participe
ainsi à la libération
du petit homme qui
deviendra son ami.

L'hypnose présente donc un intérêt thérapeutique dans la gestion de la douleur aiguë. Qu'en est-il pour les douleurs chroniques, qui perturbent la qualité de vie des patients ? Permet-elle de les atténuer ? Les douleurs chroniques ont plusieurs conséquences chez les patients, dans leur vie professionnelle et personnelle. Les

troubles qu'elles engendrent entraînent le sujet dans un cercle vicieux : découragement, résignation, dépression, troubles du sommeil, émotions négatives (colère, irritabilité, frustrations), hyperfocalisation sur le corps, ce qui provoque stress et anxiété, ainsi qu'une diminution de la condition physique. Quand la douleur perdure et que les médecins ne peuvent la soulager complètement, les patients sont déçus de la médecine ; s'ensuit progressivement un isolement professionnel, social et familial. Les patients ne pensent qu'à leur douleur, allant jusqu'à se définir par cette douleur (« Je suis fibromyalgique »). La douleur conditionne toute leur vie...

Une approche biopsychosociale, interdisciplinaire, est alors nécessaire : algologues (médecins spécialistes de la douleur), psychologues, infirmiers, assistants sociaux, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, etc. accompagnent le patient. Ce dernier devient un partenaire et un acteur de son traitement, ce qui signifie qu'il donne explicitement son accord pour que son fonctionnement habituel – dans la douleur – change.

Une prise en charge globale de la douleur

Par définition, le modèle biopsychosocial comporte diverses composantes : le facteur biologique comprenant les traitements pharmacologiques adaptés au type de douleur présenté par le patient ; la composante psychologique permettant d'explorer les mécanismes cognitifs mis en place pour « gérer » la douleur, ce qui implique d'écou-

ter le patient, les conséquences de sa douleur et d'explorer ses ressources ; le facteur socioprofessionnel prenant en compte l'incapacité provoquée par la douleur, ainsi que les projets professionnels. Cette approche globale permet de poser un diagnostic précis et correct, d'expliquer au patient sa douleur – du moins ce que l'on en sait – et les divers traitements, et d'évaluer ses attentes ; l'objectif est d'adapter la prise en charge à chaque patient et de l'inciter à utiliser ses ressources personnelles.

L'autohypnose : comment contrôler sa douleur

Parfois, l'autohypnose (c'est-à-dire la pratique de l'hypnose de façon autonome) peut être proposée comme un outil de gestion de la douleur. Le praticien rend ainsi le patient autonome et responsable de sa santé, ce qui le valorise. Progressivement, la douleur passe du statut de « contrôleur » à celui de « contrôlé ». En effet, le sujet apprend à reprendre le contrôle de sa douleur et à ne plus lui donner une place centrale dans son quotidien.

Par exemple, des études ont montré que la prise en charge biopsychosociale impliquant l'hypnose est efficace chez les patients souffrant de douleurs chroniques suite à une lésion de la moelle épinière. Comme pour la douleur aiguë, on a étudié en IRMf et en TEP les mécanismes de perception quand des patients souffrant de douleurs chroniques (fibromyalgie, douleurs temporomandibulaires ou dorsales) utilisent l'hypnose. Ces travaux révèlent à nouveau une modification du réseau émotions-attention-éveil propre à la perception de stimulations sensorielles.

Bien que les mécanismes cérébraux sous-jacents à ces techniques d'hypnose et d'hypnosédation ne soient pas encore complètement élucidés, leur efficacité comportementale est déjà avérée : la douleur est atténuée. La neuro-imagerie révèle que l'hypnose modifie l'activité des régions cérébrales impliquées dans les mécanismes cognitifs de perception de l'environnement, de l'attention et des émotions. Ces résultats renforcent l'idée que des stratégies psychologiques de traitement de la douleur aiguë ou chronique sont utiles, en complément des thérapies pharmacologiques. ■

Bibliographie

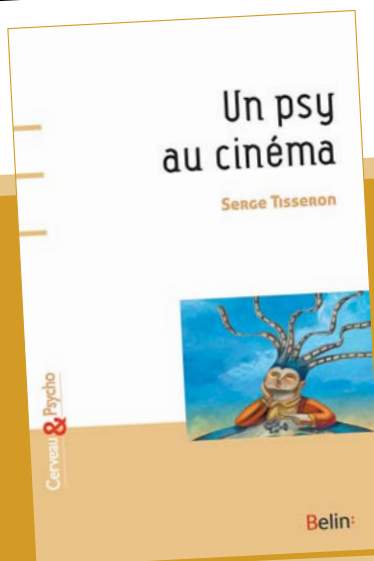
A. Vanhaudenhuyse, S. Laureys et M.-E. Faymonville, *Neurophysiology of hypnosis*, in *Clinical Neurophysiology*, sous presse.

Dossier : L'hypnose et ses applications, *Cerveau & Psycho* n° 58, pp. 20-41, juillet-août 2013.

D. Oakley et P. Halligan, *Hypnotic suggestion : opportunities for cognitive neuroscience*, in *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 14, pp. 565-576, 2013.

A. Demertzi et al., *Hypnotic modulation of resting state fMRI default mode and extrinsic network connectivity*, in *Prog. Brain Res.*, vol. 193, pp. 309-322, 2011.

Offrez ou offrez-vous :



Un psy au cinéma

Serge Tisseron

Le cinéma fascine. Il surprend, il amuse, il nous permet de nous évader, il émeut. Chacun a son avis sur les films qu'il voit. Mais si le cinéma nous parlait d'abord de nous ? De ce que nous sommes, de nos peurs avouées ou non, de nos bassesses et de nos grandeurs ? Il s'agirait moins alors de le comprendre que de nous comprendre à travers lui, individuellement, mais aussi collectivement.

Editions Belin 2013
280 pages – 25 euros – ISBN 978-2-84245-121-7

Des livres à découvrir en librairie et sur www.cerveauetpsycho.fr

Le placebo, un effet réel?

Chez un malade sur trois, l'effet placebo augmente d'un tiers l'efficacité d'un médicament. Quand on souffre, il stimulerait la libération d'endorphines, des molécules que l'organisme sécrète naturellement contre la douleur.

Patrick Lemoine,
neurobiologiste,
ancien praticien
hospitalier,
est actuellement
médecin psychiatre.

Le placebo est le poil à gratter de la médecine. Imprévisible, incontrôlable, il sent la magie, le charlatanisme, bref, tout ce que la science médicale déteste. En 2001, le débat sur l'efficacité du placebo est relancé par une équipe danoise qui a compilé 32 articles de la littérature médicale et comparé chez 3 795 patients l'administration d'un placebo et le fait de... ne rien faire du tout. Selon elle, les différences entre les deux groupes sont minimales. Doit-on en conclure que l'effet placebo n'existe pas? Non, mais plutôt que ce type de statistiques épidémiologiques est inadapté pour répondre à la question.

Bien sûr, l'article publié dans le *New England Journal of Medicine* a provoqué un tollé médiatique, ébranlant encore davantage le statut fragile du placebo. Pourtant, les conclusions de cet article sont peu scientifiques, le raisonnement parfois biaisé. Les auteurs y mènent une réflexion du genre :

« Puisqu'il faut neuf mois à une femme pour fabriquer un enfant, pour gagner du temps, il suffit de recruter neuf femmes pour qu'elles le fabriquent en un mois! » Absurde certes, mais statistiquement correct!

Qui plus est, on ne peut pas assimiler la prescription d'un placebo à « ne rien faire », car les patients à qui l'on n'administre rien sont régulièrement suivis et évalués : dans le cas de la douleur par exemple, ces patients sont pris en charge. En fait, on compare l'effet placebo de l'observation (on ne fait rien, mais l'on observe) et l'effet placebo d'une pilule. Or la simple observation permet de constater que certaines guérisons, prises individuellement (d'un point de vue non statistique), sont incompréhensibles.

Le médicament qui plaît

Que signifie le terme placebo? Il est tiré des *Vêpres des morts* de la Vulgate ou traduction de la Bible par saint Jérôme. *Placebo Domino in regione vivorum*, c'est-à-dire *Je plairai au Seigneur dans le monde des vivants*. Ainsi, il signifie *Je plairai*. En termes médicaux, le placebo serait un médicament inactif donné pour plaire au patient. Mais nous allons voir qu'il est loin d'être aussi inactif que sa définition ne le laisse penser.

Il existe deux types de placebo. Un placebo pur est un médicament pharmacologiquement inerte prescrit dans un contexte thérapeutique : en général, c'est

En bref

- L'effet d'un placebo est bien réel : environ un tiers des personnes réagit et souffre moins.
- Les échanges entre médecin et patient au moment de sa prescription participent à son effet, notamment en favorisant la libération d'endorphines, des antalgiques naturellement présents dans l'organisme, analogues à la morphine.
- La prescription d'un placebo est légale et éthique... à condition que le thérapeute croie en son efficacité.

du lactose emballé dans une gélule, ou du sérum physiologique en cas d'injection. L'opposé du placebo est le *verum*, produit pharmacologiquement actif.

Un placebo impur est un médicament commercialisé, mais qui n'a pas démontré son efficacité. Les produits dont on diminue le remboursement sont en majorité des placebos impurs, par exemple des défatigants ou des substances qui améliorent la mémoire. L'homéopathie peut être mentionnée dans ce cadre, son efficacité restant loin d'être établie. Les placebos impurs peuvent aussi être des produits commercialisés avec une indication précise, mais détournés de leur usage normal. Par exemple, la vitamine C est sans aucun doute efficace contre le scorbut, conséquence d'une carence en acide ascorbique, mais reste sans effet sur la grippe, la fatigue, le rhume et *a fortiori* la prévention du cancer.

L'effet placebo explique l'écart entre l'efficacité attendue d'un médicament et son effet observé. Par exemple, un antidépresseur prévu pour agir au bout de deux à trois semaines est efficace, quand l'effet placebo se manifeste, dès le premier ou le deuxième jour. À l'inverse, si le médicament agit moins bien que prévu, ou même aggrave la maladie, on parle d'effet *nocebo* (en latin, *je nuirai*).

Un effet virtuel... bien réel

L'efficacité du placebo est-elle si importante qu'il faille lui consacrer tant d'articles ? Oui, car environ un tiers des personnes traitées réagit favorablement à l'effet du placebo. En outre, on attribue environ un tiers des effets des médicaments efficaces à l'effet placebo. Il s'agit donc d'une valeur ajoutée aux traitements pharmacologiques.

Le placebo est surtout efficace dans deux domaines, à savoir l'insomnie et la douleur, que cette dernière soit d'origine fonctionnelle ou organique : rhumatismes, syndrome menstruel, cancer, etc. En 1955, le médecin américain Henry Beecher a réuni les données de 15 études ayant concerné 1 082 patients présentant des douleurs variées en termes de causes et de localisations ; il a montré que le placebo est efficace en moyenne dans 35,2 pour cent des cas (de 4 à 86 pour cent). Étonnamment, ce sont les douleurs sans cause organique, telles les douleurs expérimentales

provoquées, par exemple, par le contact d'un objet chaud, qui « répondent » le moins au placebo, alors que les douleurs organiques et surtout liées à une angoisse, telle l'angine de poitrine, sont le plus soulagées.

Comme un médicament, le placebo présente un temps de latence (la durée avant qu'il soit actif), une durée d'action, une posologie (!), des effets cumulatifs et secondaires et, dans certains cas, une dépendance. Le temps de latence est plus court que celui d'un médicament, et le pic d'activité est précoce ; pour les douleurs qui suivent un accouchement, la réaction maximale à l'aspirine est obtenue au bout de deux heures, alors qu'un placebo soulage en une heure.

La durée d'action est aussi raccourcie : l'effet placebo antalgique est maximal pendant deux semaines, puis disparaît progressivement.

L'effet cumulatif est courant : il existe souvent un renforcement réciproque avec les drogues actives, ce qui signifie que le placebo augmente l'efficacité du médicament qui lui est associé. Cela se manifeste aussi en psychothérapie. Les effets secondaires rappellent les signes décrits au cours des maladies fonctionnelles : asthénie (fatigue), maux de tête, nausées, vertiges. Les effets indésirables peuvent être plus graves : éruption cutanée, hypotension, voire choc anaphylactique (sensibilisation au produit parfois mortelle). L'apparition d'une dépendance est possible : les conséquences du sevrage sont semblables à celles que l'on observe chez les personnes droguées aux opioïdes, même si l'intensité des symptômes de manque est moins élevée.

Des causes psychologiques

Comment une substance inerte peut-elle être efficace sur des maladies, au point de modifier temporairement des paramètres biologiques, tels le diamètre de la pupille, la tension artérielle, etc. ? Évoquons les facteurs psychologiques. Conditionnement et suggestion sont les maîtres mots. Depuis notre naissance, en Occident, nous obéissons à une logique simple : nous souffrons, nous allons chez le médecin qui administre un médicament et nous constatons que nous sommes guéris. La séquence douleur – docteur –



comprimé – guérison est bien ancrée dans notre esprit : nous sommes conditionnés.

Ainsi, chez l'homme, cette séquence se produit même quand le comprimé actif est remplacé par un comprimé « de rien ». La suggestion, résultant d'une croyance partagée entre un thérapeute et un patient, renforce l'efficacité du placebo. En outre, les sujets conformistes seraient plus sensibles au placebo que les rebelles. Et les médecins qui croient à ce qu'ils font, consacrent du temps à leurs patients et sont capables d'empathie (ils savent se mettre à la place d'autrui et ressentir ce qu'éprouvent leurs patients) seraient

La suggestion, résultant d'une croyance partagée entre un thérapeute et un patient, renforce l'efficacité du placebo.

plus persuasifs et provoqueraient plus que les autres un effet placebo chez leurs patients.

Ces effets visibles reposent-ils sur des facteurs biologiques ? Oui, ils sont dus aux molécules thérapeutiques naturellement produites par l'organisme, qui se fixent sur les récepteurs de la morphine et de ses dérivés (pavot, opium, héroïne) : ce sont les endorphines (ou enképhalines).

La morphine endogène

En 1978, on a réalisé une étude sur des volontaires qui devaient subir une extraction de dent de sagesse : l'opération était réalisée sous anesthésie locale et les patients recevaient un placebo pour prévenir les douleurs postopératoires. La moitié d'entre eux, tirés au sort, recevait le placebo et de la naloxone, qui bloque les récepteurs de la morphine. Les autres recevaient seulement le placebo. Résultats : la douleur des patients ayant reçu de la naloxone n'a pas été calmée par le placebo, qui a pourtant été efficace chez ceux n'en ayant pas reçu. La naloxone s'est fixée sur les récepteurs morphiniques des patients, de sorte que les endorphines n'ont pas agi. Chez les autres, ces endorphines libérées dans le cerveau par effet conditionné ont soulagé la douleur. Ainsi, en augmentant la production des endorphines ou la sensibilité de leurs récepteurs, l'organisme produit l'effet du placebo. Plusieurs études l'ont confirmé.

Si le mécanisme d'action du placebo est assez bien compris dans le cas de la douleur, il l'est moins dans d'autres pathologies. Alors peut-on prescrire un placebo pur ? Deux cas sont envisageables : en clinique courante, mais la prescription d'un placebo pur tiendrait alors du mensonge délibéré et n'est pas acceptable. Dans le cadre de la recherche (les essais cliniques notamment), les effets d'un vrai médicament sont comparés aux effets du placebo ; dans ces essais, les personnes sont informées de l'enjeu (tester une substance dont on ignore si elle est efficace ou recevoir un placebo, sans le savoir) et donnent leur consentement écrit. Évidemment, cette procédure n'est possible que pour les maladies pour lesquelles on ne dispose d'aucun traitement efficace, si elles ne sont pas évolutives, et si elles ne menacent pas la survie du patient.

La prescription d'un placebo est licite (selon l'article 511 du code de la santé publique), mais ne figure pas au code de déontologie. Au sens juridique, le placebo est bel et bien un médicament. L'effet placebo ajoute une efficacité supplémentaire à un traitement efficace et ne pose donc pas de problème éthique particulier.

Prescrire un placebo

Le cas des placebos impurs (dont l'efficacité n'est pas avérée) est plus douteux. Leur prescription repose sur une tromperie. Il semblerait qu'environ 35 à 45 pour cent des médicaments prescrits soient des placebos impurs. Le médecin a-t-il l'intention de tromper son patient quand il prescrit ce type de médicament ? Pour qu'il y ait un effet, le médecin doit y croire autant que le patient, de sorte qu'il n'y a pas mensonge. Dans le cas du placebo impur, si le médecin ne croit pas à l'efficacité du produit qu'il prescrit, le problème éthique se pose avec plus d'acuité. Enfin, les placebos impurs favorisent la dépendance en perpétuant un conditionnement à la prise de médicaments.

En conséquence, le placebo est une réalité biologique, due vraisemblablement à la production d'endorphines. L'action du placebo dans les traitements de la douleur est de mieux en mieux comprise. Son existence reste le meilleur indicateur d'une « bonne médecine », celle où le thérapeute et son patient se font confiance et œuvrent ensemble pour atténuer la douleur. ■

Bibliographie

P. Lemoine,
Le mystère du placebo,
Odile Jacob, 2006.

**A. Hrobjartsson
et P. Gotzsche,**
*Is the placebo
powerless ?,*
in *New Eng. J. Med.*,
vol. 344, p. 1594,
2001.

**R. de la Fuente-
Fernandez et al.,**
*Expectation
and dopamine
release: mechanism
of the placebo effect
in Parkinson's disease,*
in *Science*, vol. 293,
p. 1164, 2001.

NOUVEAU!

100 % CERVEAU

100 % PSYCHO

100 % NUMÉRIQUE

Cerveau & Psycho



- Version **NUMÉRIQUE** des numéros *Cerveau & Psycho + l'Essentiel* compris dans votre abonnement
- Accès **ILLIMITÉ** à 10 ans d'archives

4,25 €/mois*

Plus de 49 %
de réduction !

* prélèvement de 8,50 € tous les 2 mois

BULLETIN D'ABONNEMENT

Cerveau & Psycho

À retourner accompagné de votre règlement à : Service Abonnements Pour la Science • Libre réponse 90382 • 75281 Paris cedex 06

1. MA FORMULE

☐ Oui, je m'abonne à *Cerveau & Psycho* au prix de 8,50 € tous les 2 mois. J'ai un accès illimité aux versions numériques des numéros compris dans mon abonnement et un accès illimité aux archives depuis 2003.

Mon e-mail (à remplir en majuscules – Obligatoire pour activer mon abonnement numérique)

À réception de ce bulletin, comptez un délai de 4 semaines maximum pour recevoir votre numéro d'abonné. Passé ce délai, merci de contacter le service abonnements à abonnements@pourlascience.fr

2. MES COORDONNÉES

Nom : _____ Prénom : _____
Adresse : _____
Code postal : _____ Ville : _____ Pays : _____ Tél.* : _____

* Pour le suivi client (facultatif)

3. MON MODE DE RÈGLEMENT

En signant ce formulaire de mandat, vous autorisez *Cerveau & Psycho* à envoyer des instructions à votre banque pour débiter votre compte, et votre banque à débiter votre compte conformément aux instructions de *Cerveau & Psycho*. Vous bénéficiez du droit d'être remboursé par votre banque selon les conditions décrites dans la convention que vous avez passée avec elle. Une demande de remboursement doit être présentée dans les 8 semaines suivant la date de débit de votre compte pour un prélèvement autorisé.

Note : Vos droits concernant le présent mandat sont expliqués dans un document que vous pouvez obtenir auprès de votre banque.

Mandat de prélèvement SEPA

Référence unique du mandat (ne rien inscrire ci-dessus)

Votre nom

Nom/prénom du débiteur

Votre adresse

Numéro et nom de la rue

Code postal

Ville

Les coordonnées
de votre compte

Numéro d'identification international du compte bancaire – IBAN (International Bank Account Number)

Code international d'identification de votre banque – BIC (Bank Identifier Code)

Nom du créancier

Pour la Science
8 rue Férou – 75006 Paris
ICS : n° FR92ZZZ426900

À

Date

Type de paiement

Paiement récurrent/répétitif

Signature

En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-dessus sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès du groupe Pour la Science. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'organismes partenaires. En cas de refus de votre part, merci de cocher cette case.

Comment l'acupuncture soulage

L'acupuncture diminue-t-elle vraiment la douleur ?
N'est-ce qu'un effet placebo ? Même si les mécanismes
de cette pratique sont encore méconnus, on sait qu'elle
est efficace... plus que par simple effet placebo.

Serge Marchand
est professeur
de neurophysiologie
et chercheur
à l'Université
de Sherbrooke,
au Canada.
Isabelle Gaumont
est biologiste
médicale
et professeur
de neurophysiologie
dans cette université.

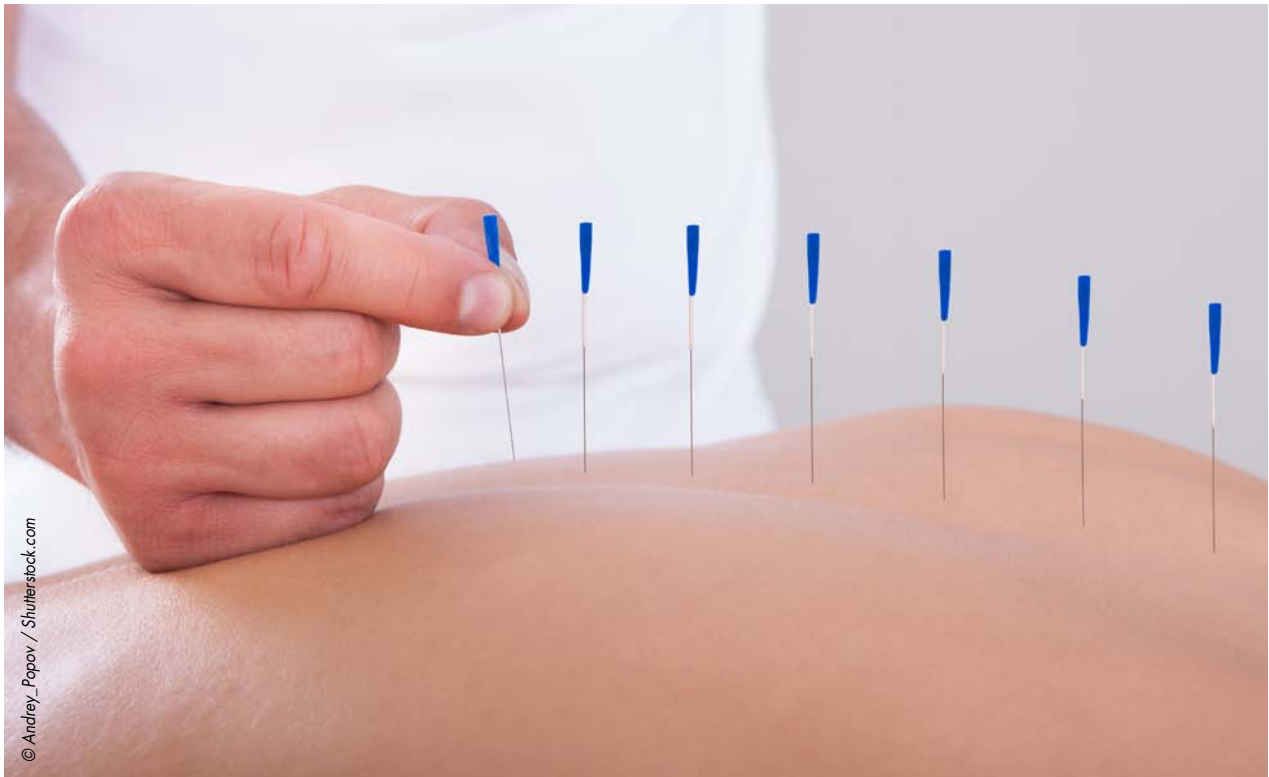
Une douleur légère, qui serre et picote en même temps, en plusieurs endroits du corps : Claire a du mal à la décrire. Mais voilà quelques minutes que le thérapeute lui enfonce des aiguilles dans la peau, et Claire est persuadée que cela va enfin soulager ses douleurs dorsales. D'autant qu'elle pense que c'est une pratique millénaire, qui a fait ses preuves. L'acupuncture est une méthode ancestrale de soins chinois. Le traitement de différentes pathologies par des aiguilles ou des objets pointus appliqués sur des zones spécifiques du corps daterait de la dynastie Han (– 206 à 220).

Le terme provient du latin, *acus* signifiant aiguille et *pungere* piquer. L'acupuncture est aujourd'hui utilisée en thérapie dans les pays occidentaux, mais les mécanismes impliqués dans ses effets restent un sujet de débat. Toutefois, l'Organisation mondiale de la santé (l'OMS) et l'Institut américain de santé (*National Institute of Health*, NIH) en reconnaissent l'efficacité clinique dans diverses indications, notamment le traitement de certaines douleurs.

Pourquoi dispose-t-on de si peu de données anatomophysiologiques concernant les mécanismes de l'acupuncture ? Peut-être

parce qu'il existe une différence de philosophie entre la médecine traditionnelle chinoise et la médecine occidentale. Selon la médecine chinoise, l'efficacité thérapeutique de l'acupuncture repose sur un postulat : dans l'organisme, il existerait deux forces ou énergies opposées et complémentaires, le Yin, reposant sur des voies de conduction (ou méridiens) qui courent du bas vers le haut du corps, et le Yang, dont les méridiens circulent du haut vers le bas. Ces deux forces interagissent et régulent la circulation de l'énergie vitale dans les différents méridiens : le Qi (se prononce *tchi*). La maladie serait due à une dérégulation de ces énergies, et l'acupuncture sur des points spécifiques des méridiens permettrait de rétablir l'équilibre entre le Yin et le Yang.

Or l'énergie vitale et les méridiens où elle circule sont difficilement identifiables sur le plan anatomique et physiologique. De sorte que l'acupuncture est encore perçue comme une approche alternative et parfois ésotérique par les tenants de la médecine occidentale. Néanmoins, un nombre important d'études scientifiques rigoureuses tente d'en comprendre les mécanismes pour réhabiliter son utilisation en Occident. D'autant que les effets antidouleur de l'acupuncture sont largement documentés.



Plusieurs théories modernes expliquent l'analgésie – l'atténuation de la douleur – par acupuncture en proposant des effets physiologiques locaux ou à distance des points d'acupuncture stimulés. Ainsi, ces points et les méridiens stimuleraient le système nerveux périphérique (les fibres sensorielles et les nerfs) et central (le cerveau et la moelle épinière). Nous allons résumer ces travaux.

Mécanismes endogènes de contrôle de la douleur

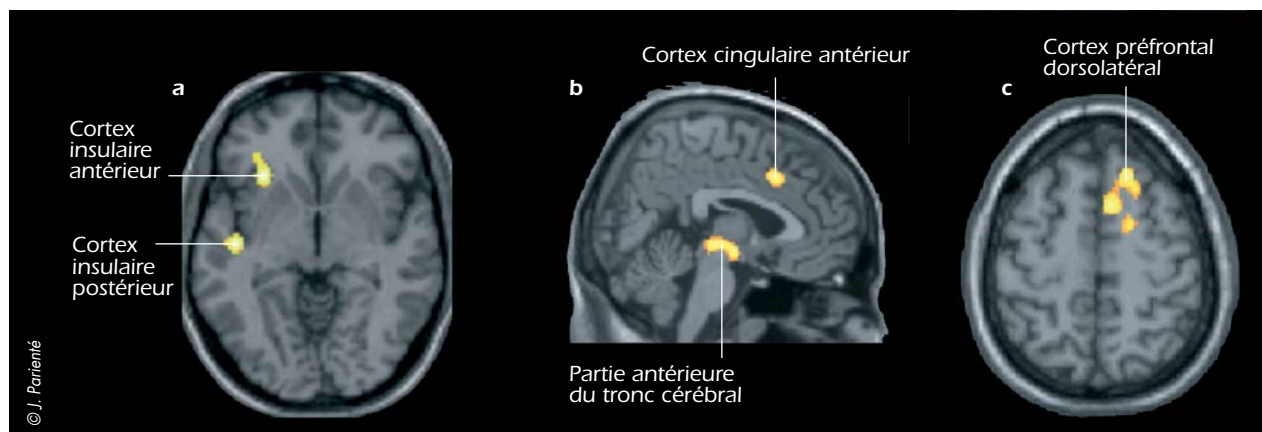
Comment expliquer l'effet analgésique de l'acupuncture ? Quatre mécanismes endogènes de contrôle de la douleur interviendraient : les effets périphériques, les effets sur la moelle épinière, l'inhibition descendante et les processus corticaux. Examinons le premier : les points d'acupuncture et les méridiens, qui agissent à la périphérie des circuits de la douleur. L'aiguille se plante là où se trouvent de nombreuses terminaisons des neurones de la douleur, les nocicepteurs (rappelons que ce sont les fibres C et A-delta, voir la figure 2 page 20). La stimulation de ces neurones activerait des mécanismes inhibiteurs descendants, qui atténuent la douleur (nous y reviendrons).

En outre, différentes études ont montré que la stimulation des points d'acupuncture diminue l'inflammation locale et augmente la sécrétion de neurotransmetteurs périphériques, dont des endorphines, des analogues endogènes de la morphine. Ainsi, certaines études concluent que l'effet des points d'acupuncture à proximité de la région douloureuse est supérieur à celui obtenu par des points éloignés. Mais ces mécanismes périphériques ne suffisent pas à expliquer l'analgésie observée. En effet, la plupart des protocoles d'acupuncture stimulent des points situés à distance de la région douloureuse. Selon la médecine traditionnelle chinoise, cette action à distance reposerait sur les méridiens qui parcourent de longs trajets dans l'organisme.

1. Les points d'acupuncture, où sont plantées les aiguilles, se trouveraient sur les voies de conduction de l'énergie « vitale » de l'organisme, encore nommées méridiens.

En bref

- Une aiguille qui s'enfonce dans la peau agit localement, mais aussi à distance, pour soulager la douleur.
- L'acupuncture stimulerait les neurones et les circuits transmettant la douleur et inhiberait l'inflammation. Des substances analgésiques endogènes seraient ainsi libérées et les voies inhibitrices de contrôle de la douleur activées.
- Cette pratique active aussi des régions cérébrales spécifiques.



2. Quand on tente de soulager une douleur avec des aiguilles enfoncées dans la peau, on constate, en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, une activation spécifique du cortex insulaire du côté de la piqûre (a), une région impliquée dans le circuit de la douleur. Cette région cérébrale n'est pas sti-

mulée quand les aiguilles sont fausses et se rétractent avant de pénétrer la peau. En revanche, trois autres régions cérébrales (b et c) s'activent dans les deux conditions, que les aiguilles soient normales ou factices. Cela est dû à l'effet placebo: l'attente d'un soulagement... soulage.

Pour certains, les méridiens sont liés aux systèmes vasculaire, lymphatique et nerveux. Pour d'autres, ce sont des systèmes indépendants. Par exemple, le chirurgien nord-coréen Kim Bong Han proposa, en 1963, que les méridiens correspondent à ce qu'il nomma les corpuscules de Bonghan. Néanmoins, la fonction précise de ces corpuscules, leur nature et leurs liens avec les méridiens restent à déterminer...

Enfin, d'autres prétendent que l'adhérence du tissu conjonctif (le tissu de soutien des organes) à l'aiguille explique une partie de son effet à distance, car les mouvements de rotation de l'aiguille produiraient des déplacements de grands réseaux de tissus qui pourraient s'apparenter aux méridiens. Ces théories montrent que l'acupuncture a des effets analgésiques locaux et à distance, mais il est encore difficile de déterminer la nature des méridiens... s'ils existent !

Outre ces mécanismes périphériques, l'acupuncture agirait au niveau de la moelle épinière, là où se projettent les nocicepteurs. Les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière reçoivent non seulement ces afférences nociceptives, mais également des projections inhibitrices de petits neurones de la moelle nommés interneurons et du tronc cérébral (c'est la voie descendante de contrôle de la douleur). En 1965, le Canadien Ronald Melzack et l'Anglais Patrick Wall proposent la théorie du portillon : l'aiguille stimulerait aussi les fibres A-bêta de gros diamètre, qui réagissent à des pressions légères (non douloureuses) de la

peau et stimulent des interneurons spinaux inhibiteurs. Ces derniers diminueraient l'activité des neurones de la moelle épinière transmettant l'information douloureuse.

Plusieurs études ont aussi montré que l'acupuncture réduit l'activité des neurones spinaux en bloquant certains de leurs récepteurs et en favorisant la libération d'endorphines dans la moelle épinière. Là encore, les fibres de gros diamètre seraient en jeu. Mais ces effets spinaux semblent contradictoires avec les effets périphériques de l'acupuncture, qui produit son effet analgésique *via* l'activation des fibres A-delta et C, de petit diamètre.

Inhiber la douleur

Troisième mécanisme d'action de l'acupuncture : le système de contrôle de la douleur, qui est activé à la fois par une stimulation nociceptive et par les aiguilles (*voir l'encadré page 44*). L'insertion des aiguilles recrute les fibres A-delta et C, qui stimulent ces voies descendantes inhibitrices. D'ailleurs, la sensation de Qi recherchée pendant la manipulation des aiguilles sur les points d'acupuncture est décrite comme une douleur profonde et sourde. Si on bloque l'activité des nocicepteurs avec un agent anesthésique par exemple, avant d'introduire les aiguilles, on perd l'effet analgésique.

Mais l'acupuncture n'est pas seulement liée à la stimulation des nocicepteurs et à ses conséquences périphériques, médullaires ou inhibitrices. Plusieurs régions des centres nerveux supérieurs (tronc cérébral

et cerveau) participent à la perception de la douleur, notamment à sa composante sensorielle (c'est le cas du cortex somatosensoriel) et à sa composante affective (le cortex cingulaire et l'insula). Et le traitement de la douleur met aussi en jeu des changements de sa composante affective.

En 2008, Ted Kaptchuk et ses collègues, de l'École de médecine Harvard à Boston, ont étudié les effets de l'acupuncture sur le syndrome du côlon irritable, un dysfonctionnement douloureux du tube digestif dont les causes ne sont pas identifiées. Certains participants avaient des séances d'acupuncture où le thérapeute interagissait beaucoup avec eux ; d'autres subissaient les aiguilles sans aucune discussion ; les derniers n'étaient pas traités. Leurs résultats montrent que c'est la relation entre le thérapeute et le patient qui a le plus de conséquences bénéfiques sur ce syndrome douloureux.

Dans n'importe quel traitement, le rituel entre le soignant et son patient joue un rôle primordial, augmentant les effets biologiques d'une molécule ou favorisant la libération d'endorphines (c'est l'effet placebo). En acupuncture, le contexte est complexe avec l'utilisation des aiguilles et les références aux approches orientales des énergies. Cela représente un symbole, qui participe aux attentes des patients, notamment occidentaux.

Croire en sa guérison

En outre, ces attentes de soulagement modulent la réponse au traitement. Une étude en imagerie par résonance magnétique a montré que l'effet de l'acupuncture est plus marqué sur la composante affective de la douleur que sur sa composante sensorielle, confirmant l'importance des effets psychologiques dans l'analgésie par acupuncture. D'ailleurs, plusieurs travaux où l'on compare les conséquences des aiguilles avec celles de fausses stimulations d'acupuncture (l'aiguille se rétracte au moment d'entrer dans la peau) montrent que les attentes – de guérison – jouent un rôle très important sur l'efficacité thérapeutique (certains sujets se sentent soulagés même avec une fausse aiguille). Toutefois, certaines de ces études rapportent que même si un effet placebo de l'acupuncture existe, l'acupuncture « réelle » donne des réactions neurophysiologiques différentes et spécifiques. Par exemple, en 2005, Jérémie Pariente, du Centre hospitalier universitaire Purpan à Toulouse, et

ses collègues ont mis en évidence par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle une activation spécifique du cortex insulaire lors de l'utilisation d'aiguilles réelles (voir la figure 2). Cette région est impliquée dans le traitement de la perception douloureuse.

Même si l'on connaît mieux les mécanismes de l'analgésie par acupuncture, il reste encore beaucoup à découvrir. La philosophie de la médecine traditionnelle chinoise diffère de celle de la médecine occidentale ; comme les postulats ne sont pas les mêmes, les

Dans n'importe quel traitement, le rituel entre le soignant et son patient joue un rôle primordial, augmentant les effets biologiques d'une molécule.

comparaisons sont souvent difficiles. Tenter d'appliquer une méthode scientifique pour comprendre les mécanismes et l'efficacité de l'acupuncture est louable et nécessaire si l'on veut que cette approche thérapeutique soit reconnue par la médecine occidentale.

Néanmoins, la majorité des cliniciens, qu'ils pratiquent la médecine chinoise ou occidentale, précisent que les gestes qu'ils accomplissent quotidiennement pour traiter un patient s'inspirent non seulement de « règles » scientifiques, mais aussi de leur expérience et intuition. Demandez-leur d'isoler l'ingrédient qui a guéri un patient donné : ils ne sauront pas le faire. Pourtant, c'est l'objectif des essais cliniques contrôlés (prouver l'efficacité d'un ingrédient). Cette approche est nécessaire, mais réductionniste : elle remet souvent en question des thérapies qui semblent efficaces, mais dont les ingrédients spécifiques (effet du médicament ou de l'aiguille) et non-spécifiques (relation avec le clinicien, contexte, placebo) sont quasi indissociables.

C'est le cas pour l'acupuncture dont les différents mécanismes – périphériques, spinaux, inhibiteurs et centraux – interagissent. Quoi qu'il en soit, l'acupuncture est efficace pour réduire les douleurs, notamment celles du bas du dos, les plus fréquentes, les migraines et les douleurs chroniques résultant d'une chirurgie, par exemple une mastectomie. Reste à lui trouver une place dans la prise en charge de la douleur. ■

Bibliographie

- J. Kong et al.,**
Expectancy and treatment interactions : a dissociation between acupuncture analgesia and expectancy evoked placebo analgesia, in *Neuroimage*, vol. 45, pp. 940-949, 2009.
- S. Wang et al.,**
Acupuncture analgesia : I. The scientific basis, in *Anesth. Analg.*, vol. 106, pp. 602-610, 2008.
- A. Ahn et al.,**
Electrical properties of acupuncture points and meridians : a systematic review, in *Bioelectromagnetics*, vol. 29, pp. 245-256, 2008.
- J. Pariente et al.,**
Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture, in *Neuroimage*, vol. 25, pp. 1161-1167, 2005.

Les affres de la maladie

Avec *La colonne brisée*, Frida Kahlo nous fait partager la douleur neuropathique dont elle souffrait après des lésions de sa moelle épinière.

François Sella
dirige le Service
de neurologie
à l'Hôpital Pasteur
de Colmar.

Frida Kahlo (1907-1954) est une artiste mexicaine qui, dans sa jeunesse, espérait mener des études de médecine. Mais en 1925 (elle venait d'avoir 18 ans), elle a un grave accident de la circulation qui lui vaut 11 fractures, dont une de la colonne vertébrale imposant pendant neuf mois le port d'un corset de plâtre. De longs moments de repos forcé au lit la poussent à se lancer dans la peinture. On lui installe un lit à baldaquin avec un miroir au plafond, ce qui l'aide à réaliser de nombreux autoportraits (55 sur un total de 143 tableaux). Celui intitulé *La colonne brisée* date de 1944 et exprime les affres endurées par Frida Kahlo depuis son traumatisme rachidien.

Le corps s'ouvre sur une colonne vertébrale représentée de façon symbolique par une colonne ionienne. Comme la colonne d'un temple grec, elle doit soutenir l'édifice, mais on voit qu'elle est minée par des fissures. L'analogie avec l'ossature de l'artiste est évidente : des douleurs permanentes du dos l'empêchaient de marcher correctement, la forçaient à rester cloîtrée chez elle et lui imposèrent le port d'un corset de fer, ainsi que de multiples opérations chirurgicales.

Frida Kahlo nous fait partager en peinture ce que l'on nomme des douleurs neuropathiques, provoquées par des lésions du système nerveux, et souvent décrites comme des brûlures, des piqûres ou des sensations de courant électrique. Les clous recouvrant le corps, notamment le côté droit (qui la faisait davantage souffrir), représentent les

douleurs consécutives à des lésions médullaires. Le corset traduit peut-être aussi les sensations d'étau et d'oppression endurées par les sujets ayant des lésions des voies sensitives. Le visage impavide du personnage, juste animé de larmes, reflète l'affect des malades victimes de douleurs chroniques, prostrés face à une douleur dont ils ne peuvent que tenter de s'accommoder.

Douleurs physiques... et psychiques

La représentation de l'artiste, drapée dans un linge ressemblant à un suaire, transpercée de clous tel saint Sébastien par des flèches ou le Christ couvert de stigmates du *Retable d'Issenheim* de Matthias Grünewald, évoque la passion d'une sainte. Tout n'inspire que tristesse et désolation : Frida Kahlo, dressée devant une terre aride, crevassée et inhospitalière, exprime avec des reminiscences religieuses un destin tragique, source de douleurs physiques, mais aussi psychiques. La période ne porte pas à l'optimisme : l'issue de la Seconde Guerre mondiale reste incertaine ; de surcroît, l'artiste a été meurtrie par les aventures amoureuses de son mari, Diego Rivera, avec sa propre sœur.

C'est sans doute cette solitude que reflète le paysage désolé. Pourtant, malgré ses souffrances, Frida Kahlo gardait une certaine foi en l'avenir. N'écrira-t-elle pas sur son dernier tableau, peint juste avant sa mort, *Viva la vida* (Vive la vie) ? ■

Bibliographie

B. Costa-Prades,
Frida Kahlo,
Libretto, 2013.
Frida Kahlo et Diego Rivera, l'art en fusion,
Catalogue
d'exposition,
Hazan, 2013.

La colonne brisée, Frida Kahlo (1944)



Kahlo, Frida (1907-1954) : The Broken Column. 1944. Mexico City. 10 x 12 (A) Fundacion Dolores Olmedo. © 2013. Photo Art Resource / Bob Schalkwijk / Scala, Florence

© 2014 Banco de Mexico Diego Rivera Frida Kahlo Museums Trust, Mexico, D.F. / ADAGP Paris

Comment décrire la douleur ?

Afin d'apprécier la gravité d'une douleur, le thérapeute analyse le vocabulaire que le patient utilise pour la décrire. Le questionnaire d'évaluation de l'Hôpital Saint-Antoine (DQSA) est le plus utilisé pour déterminer les différentes composantes sensorielles et affectives de la douleur, en particulier des douleurs neuropathiques (liées à une lésion du système nerveux). Le patient doit avoir un bon niveau de compréhension et un vocabulaire

assez riche pour y répondre. Il décrit la douleur telle qu'il la ressent d'habitude, en choisissant, dans chaque groupe de mots (A, B, C, etc.), le plus approprié. Puis il donne au qualificatif choisi une note de 0 à 4 (de l'échelle de cotation). Cet outil permet au thérapeute d'établir un « score global » de la douleur et un score pour chaque dimension. Il peut alors savoir la nature et l'intensité de la douleur, puis adapter le traitement.

Échelle de cotation

Notez si chaque qualificatif énoncé ci-dessous est absent (indiquez 0), faible (1), modéré (2), fort (3) ou extrêmement fort (4).

Composantes sensorielles	A	Battements		Composantes sensorielles	E	Tiraillement		Composantes affectives	J	Fatigante	
		Pulsations				Étirement				Énervante	
		Élancements				Distension				Éreintante	
		En éclairs				Déchirure			K	Nauséuse	
		Décharges électriques				Torsion				Suffocante	
		Coups de marteau				Arrachement				Syncopale	
	B	Rayonnante			F	Chaleur			L	Inquiétante	
		Irradiante				Brûlure				Oppressante	
	C	Piqûre				G	Froid				Angoissante
		Coupure					Glace			M	Harcelante
		Pénétrante			H	Picotements			Obsédante		
		Transperçante				Fourmillements			Cruelle		
	Coups de poignards		Démangeaisons				Torturante				
	D	Pincement				I	Engourdissement			Suppliciante	
		Serrement			Lourdeur				N	Gênante	
		Compression			Sourde					Exaspérante	
		Écrasement			O	Énervante				Pénible	
		En étai				Exaspérante			Insupportable		
Broiement			P	Déprimante							
		Suicidaire									

**Votre prochain numéro en kiosque
le 15 mai 2014**

Imprimé en France – Imprimerie Chirat – Dépôt légal février 2014 – N° d'édition M0760817-01 – Commission paritaire : 0718 K 83412
Distribution NMPP – ISSN 2115-7197 – N° d'imprimeur 201401.0062 – Directrice de la publication et Gérante : Sylvie Marcé

**& POINTS DE VUE
DÉBATS SCIENTIFIQUES**

**Disponibles en librairie
depuis mars 2013**

Nouvelle collection

Aiguiser votre esprit critique !

**& POINTS DE VUE
DÉBATS SCIENTIFIQUES**

F. Guillaume
G. Tiberghien
J.-Y. Baudouin

LE CERVEAU N'EST PAS CE QUE VOUS PENSEZ

Images et mirages du cerveau

**& POINTS DE VUE
DÉBATS SCIENTIFIQUES**

P. Pansu
N. Dubois
J.-L. Beauvois

DIS-MOI QUI TE CITE, ET JE SAURAI CE QUE TU VAUX

Que mesure vraiment la bibliométrie ?

Téléchargez un extrait sur www.pug.fr

ISBN 978-2-7061-1779-4 — 18 €

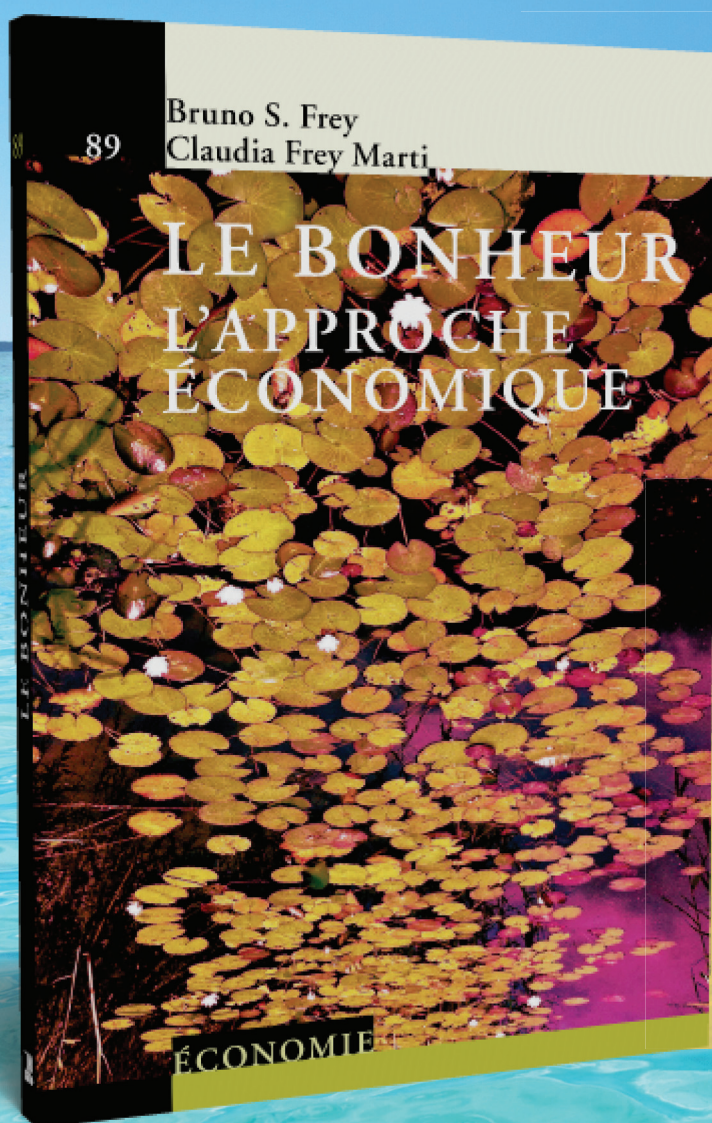
ISBN 978-2-7061-1780-0 — 14 €



Page Les éditions PUG

pug.fr

le bonheur, à quel prix ?



Quelle est la recette du bonheur ?

Dépend-il de notre revenu, de notre position sociale, de notre relation aux loisirs, de notre statut civil ? Ou d'autres facteurs encore ? Pour la première fois, des économistes se penchent sur ces questions, et y répondent dans un petit ouvrage surprenant, clair et sans jargon.

Bruno S. Frey, Claudia Frey Marti
Le bonheur, l'approche économique
13,50 €, 152 pages, 978-2-88915-010-6

Disponible en librairie fin mai 2013



PRESSES POLYTECHNIQUES ET UNIVERSITAIRES ROMANDES
Editeur scientifique de référence depuis 1980

www.ppur.com