

# Douleur : la laborieuse quête de nouveaux antalgiques

La consommation d'antalgiques ne cesse d'augmenter, alors qu'ils sont délicats à manier et soulagent mal la douleur chronique. L'innovation peine à avancer.

ANNE-LAURE LEBRUN  
@LebrunAnneLaure

**ANTALGIQUES** Migraines, lombalgies, rhumatismes, cancer... La douleur chronique empoisonne la vie de 12 millions de Français, et plus de 70 % d'entre eux ne trouvent pas de remèdes pour la soulager. Pourtant, la consommation d'antalgiques opioïdes, tels que le tramadol, la morphine ou le fentanyl, est en hausse. Dans le même temps, les cas de mésusage, de dépendance et les décès par overdose grimpent en flèche. La promotion d'un meilleur usage de ces analgésiques puissants est donc indispensable. Tout comme la recherche d'innovations pharmacologiques mieux tolérées et dépourvues de potentiel addictif.

De fait, l'arsenal thérapeutique est aujourd'hui limité et il ne cesse de se réduire, en raison de la toxicité et des effets indésirables de ces médicaments. En outre, peu d'innovations ont été mises sur le marché ces dernières décen-

ailleurs rappeler que les traitements antalgiques utilisés aujourd'hui sont davantage issus de l'empirisme clinique, voire du hasard, que de la recherche fondamentale. Par exemple, des cliniciens ont découvert les propriétés analgésiques des antidépresseurs chez des patients traités pour une dépression et présentant des douleurs neuropathiques. »

Néanmoins, ces cinquante dernières années, la recherche fondamentale a permis de définir le parcours de la douleur. « On sait que le signal douloureux remonte le long des nerfs nocicepteurs jusqu'à la moelle épinière puis atteint le cerveau. Ce n'est qu'une fois arrivé au cerveau que le signal est identifié comme une douleur et que nous avons mal, décrit le Dr Philippe Sitbon, médecin anesthésiste-réanimateur à l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif) et chercheur au sein d'une unité Inserm dédiée à la douleur. Pour soulager la douleur, il faut pouvoir agir à toutes les étapes de ce parcours. Mais il est aujourd'hui très difficile de le faire sans provoquer des effets indésirables, parfois graves. »

En effet, l'action des médicaments actuels n'est pas assez précise et spécifique car leurs cibles sont largement réparties dans l'organisme. « Les opioïdes agissent essentiellement sur des récepteurs spécifiques situés dans le cerveau, la moelle

épine et les nerfs périphériques. Lorsque ces derniers sont activés, la douleur est inhibée. Mais ils sont également présents à la surface des neurones chargés du contrôle de la respiration. Leur activation peut entraîner une dépression respiratoire », explique le médecin anesthésiste.

Ces récepteurs sont également liés à l'effet euphorisant des opioïdes et au développement de la dépendance. Ainsi, les chercheurs tentent d'identifier de nouvelles cibles uniquement associées à l'effet antalgique.

Mais cette recherche exige du temps et d'importants financements. Pour promouvoir le développement de nouveaux antalgiques, l'agence américaine du médicament (FDA), empiètrée dans la crise des opioïdes, a promulgué de nouvelles règles l'an dernier. Elles sont censées faciliter et accélérer le lancement d'essais cliniques et la commercialisation de nouvelles molécules. ■

La recherche de nouveaux antalgiques n'est pas au point mort. En revanche, les résultats le sont

LE PR ALAIN ESCHALIER, PRÉSIDENT DE L'INSTITUT ANALGÉSIA

nies. « La recherche de nouveaux antalgiques n'est pas au point mort. En revanche, les résultats le sont, souligne le Pr Alain Eschaliér, président de l'Institut Analgésia, une fondation qui soutient la recherche sur la douleur. Plusieurs stratégies de développement de substituts aux opioïdes sont actuellement étudiées mais il y a encore peu d'essais cliniques chez l'homme. Et lorsqu'il y en a, nous sommes déçus. Le rapport bénéfice/risque n'est pas singulièrement amélioré. »

En effet, lors des essais cliniques sur de nouvelles molécules, on observe chez l'homme des effets secondaires, parfois graves, qui n'étaient pas apparus chez l'animal. Un écueil qui prouve que la douleur est un phénomène complexe, dont on connaît peu les mécanismes. « Sa modélisation est difficile et, de ce fait, l'élaboration de modèles animaux pour l'étudier n'est pas simple, explique le Pr Eschaliér. Il faut par

## Le mécanisme de la douleur

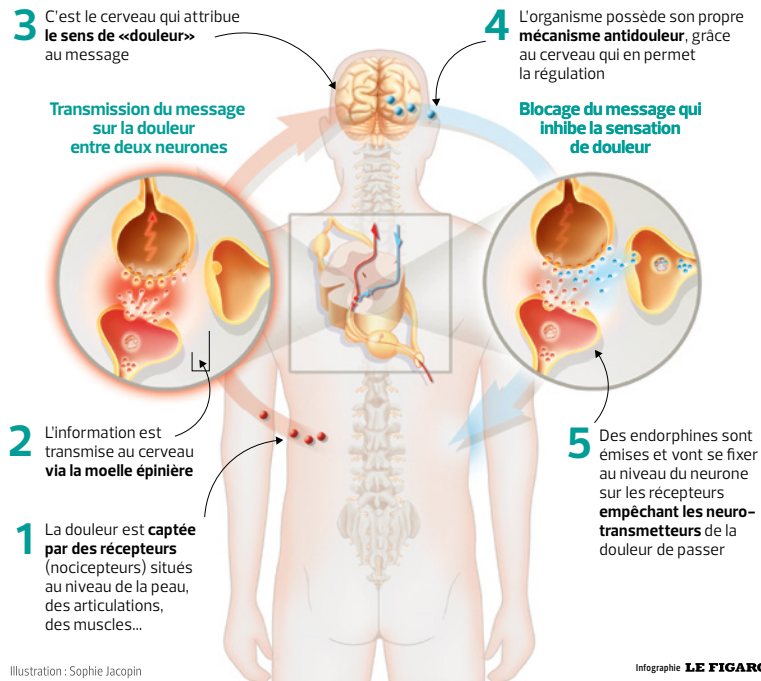


Illustration : Sophie Jacopin

Infographie LE FIGARO

## Hypnose, réalité virtuelle, méditation : trois outils pour dompter sa douleur

LA PHARMACOPÉE actuelle peine à soulager toutes les douleurs, et néglige leur composante émotionnelle. « Les patients douloureux chroniques peuvent présenter des troubles anxieux ou dépressifs. La douleur a envahi leur vie, et est devenue une obsession. Il faut donc leur apprendre à la maîtriser pour vivre avec », explique le Pr Alain Eschaliér, président de l'Institut Analgésia. De nombreuses approches non pharmacologiques ont donc pris une place importante dans les centres antidouleur.

### L'hypnose pour éloigner la douleur

S'extraire de sa réalité pour se promener dans un monde imaginaire dénué de douleurs. C'est ce que permet l'hypnoanalgésie, une approche complémentaire aux médicaments antidouleur. En pratique, le soignant guide le patient vers l'état hypnotique (défini comme un état de conscience modifiée) et l'aide à appréhender sa douleur sous un angle nouveau. « Au cours des séances, nous apprenons aussi au patient à acquiescer l'autohypnose, précise le Dr Edwige Rigal, médecin anesthésiste-réanimateur au CHU Croix-Rousse. Il pourra ainsi se réfugier dans son imaginaire dès qu'il en ressent le besoin et prendre le contrôle de sa douleur. Pour y arriver, il est important de s'entraîner chaque jour. »

En effet, une pratique régulière « muscle » le cerveau, et le modifie. L'imagerie fonctionnelle montre qu'en état hypnotique les régions cérébrales impliquées dans la perception des sensations corporelles, notamment de la douleur, s'activent. Les patients rapportent une amélioration de leur qualité de vie, une diminution de la pénibilité de la douleur, mais aussi une réduction de leur consommation d'antalgiques et une reprise de leur travail. « Ces bénéfices sont observés quelles que soient les douleurs chroniques, mais les études scientifiques sont surtout concluentes pour le syndrome du côlon irritable et les dorsalgies », souligne le Dr Rigal.

### La réalité virtuelle : l'hypnose 2.0

Longer une plage paradisiaque, se balader dans une forêt chatoyante ou

grimper sur une montagne enneigée... Les patients n'ont plus besoin d'imaginer ces beaux paysages : casque vissé sur la tête, ils sont grâce à la réalité virtuelle immédiatement immergés et n'ont plus qu'à se laisser guider.

Chez les grands brûlés, ces expériences visuelles et auditives se sont révélées plus efficaces que les analgésiques utilisés habituellement lors des soins. Des résultats positifs ont aussi été obtenus chez les amputés souffrant de douleurs des membres fantômes. Celles-ci sont causées par un dysfonctionnement du système nerveux : le cerveau croit que le membre amputé est encore là. Mais il est possible de soulager les patients en trompant leur cerveau à l'aide de la réalité virtuelle, en plaçant des électrodes sur le moignon et en demandant aux patients de bouger le membre absent. Une version virtuelle de celui-ci apparaît alors à l'écran. Cette thérapie a permis de réduire la fréquence et l'intensité des douleurs. La prise d'antidouleurs a aussi été réduite. Des bénéfices maintenus durant plus de six mois.

### Méditer pour modifier son rapport à la douleur

Moins connue que l'hypnose, la méditation pleine conscience fait elle aussi son entrée dans les services hospitaliers. « Durant une séance de méditation, le patient doit porter son attention sur tout ce qu'il ressent au moment présent. L'objectif n'est pas de modifier ses sensations physiques ou de fuir sa douleur. Au contraire, il faut les observer sans jugement et les accepter », explique le Dr Rigal. Des revues de littérature scientifique ont montré que la méditation pleine conscience permet de diminuer l'anxiété ou la dépression associée à la douleur. En revanche, elle ne modifie pas l'intensité de la douleur : les méditants la ressentent mais la tolèrent mieux car ils ont appris à la gérer.

Des explorations par IRM montrent par ailleurs, que cette pratique issue du bouddhisme modifie la structure du cerveau. Les régions impliquées dans le contrôle et la régulation des émotions sont plus volumineuses chez les adeptes de la méditation. ■

## LE PARACÉTAMOL, UN DANGER POUR LE FOIE

Le mésusage de paracétamol est la première cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France.

4 L'organisme possède son propre mécanisme antidouleur, grâce au cerveau qui en permet la régulation

5 Des endorphines sont émises et vont se fixer au niveau du neurone sur les récepteurs empêchant les neurotransmetteurs de la douleur de passer

2 consultations médicales sur trois seraient motivées par une douleur

2 consultations médicales sur trois seraient motivées par une douleur

1987 première démonstration de l'existence de la douleur chez le nouveau-né

## TROIS TYPES DE MÉDICAMENTS, POUR TROIS PUISSANCES D'ACTION

Les principaux médicaments antalgiques sont divisés en trois catégories, en fonction de leur puissance d'action.

- **Le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** tels que l'ibuprofène sont des antalgiques de niveau 1, destinés à traiter les douleurs légères à modérées.  
- Lorsque ces antidouleurs font peu effet, le médecin peut opter pour la codéine ou le tramadol. Des opioïdes dits faibles qui peuvent tout de même entraîner une dépendance. Vous provoquer le décès en cas de surdosage.  
- Pour soulager les douleurs rebelles à ces traitements, les antalgiques forts sont le dernier recours. La morphine est le traitement de référence, mais il existe aussi l'oxycodone, l'hydromorphone, ou encore le fentanyl. Ces deux derniers médicaments sont réservés aux douleurs d'origine cancéreuses.

### PR FRANÇOIS VASSAL



CHEF DU SERVICE DE NEUROCHIRURGIE DU CHU DE ST-ÉTIENNE ET CHERCHEUR À L'INSERM NEUROPAIN - INTÉGRATION CENTRALE DE LA DOULEUR

## L'électrostimulation « quand les opioïdes sont inutiles »

Depuis quand est utilisée l'électricté dans le traitement de la douleur ?

Elle est utilisée depuis l'Antiquité : les Grecs et les Égyptiens appliquaient sur leurs blessures des poissons torpillés. De nos jours, cela a laissé place à différentes techniques de neuromodulation. Elles sont indiquées dans les douleurs consécutives à une lésion du système nerveux périphérique (les nerfs) ou central (cerveau et moelle épinière), appelées douleurs neuropathiques. Des douleurs pour lesquelles les opioïdes sont inutiles. En première intention, on peut proposer la neurostimulation électrique transcutanée (TENS) qui consiste à délivrer un courant dans la région douloureuse à l'aide d'électrodes collées sur la peau. Mais lorsque les douleurs sont réfractaires à toutes les thérapies, médicamenteuses ou non, un traitement neurochirurgical peut être envisagé. Il consiste à implanter des électrodes au contact de la moelle épinière ou du cortex cérébral, en fonction de l'origine de la douleur.

Comment l'électricté peut-elle soulager les douleurs chroniques rebelles ?

Le système nerveux est composé de voies de transmission de la douleur et, en parallèle, de voies de régulation de la douleur. La

neurostimulation renforcerait ces voies de contrôle et inhiberait la transmission de la douleur. Il a aussi été démontré que la neurostimulation du cortex augmente la sécrétion d'opioïdes naturels. On suppose, par ailleurs, que la neurostimulation pourrait moduler la composante émotionnelle de la douleur. Elle ne serait plus traduite comme une sensation désagréable. L'intérêt et l'efficacité d'implanter des électrodes dans les régions cérébrales chargées de réguler les émotions sont en cours d'étude. Toutes ces techniques sont-elles efficaces ?

On a une forte présomption d'efficacité, même s'il faut rappeler qu'en chirurgie il est difficile d'obtenir une démonstration par un essai clinique randomisé et contrôlé contre un placebo, puisque la stimulation induit parfois une sensation de fourmillements. Il n'est donc pas possible de leururr les volontaires. Néanmoins, beaucoup de patients ont été opérés ces dernières décennies. De nombreuses preuves ont donc été accumulées. On estime, ainsi, qu'entre 50 et 70 % des patients rapportent une amélioration antalgique d'au moins 50 %. Une proportion importante quand on sait qu'ils n'étaient soulagés par rien.

A.-L.-L.