

# Douleur

## Qu'est-ce que la douleur?

Depuis des temps immémoriaux, l'humanité a toujours été insidieusement traquée par le spectre de la douleur. Même dans les civilisations les plus primitives, on retrouve les traces d'un combat contre la souffrance et une volonté de la soulager. Au fil des millénaires, la responsabilité de l'existence de la douleur a été imputée aux démons, au diable, aux esprits des morts, etc. ou perçue comme une punition pour nos péchés – de fait, le mot anglais «pain», qui traduit notre français «douleur», est dérivé du latin «poena» qui signifie punition.

Dans des circonstances normales, la douleur aiguë est un mécanisme de défense – un signal d'alarme qui avertit l'organisme que quelque chose va mal ou qu'il existe un risque de lésion. Les rares individus nés indifférents à la douleur vivent rarement longtemps et se blessent dans des proportions considérables, à cause de l'absence de ce système d'alarme. Toutefois, la douleur chronique n'a pas cette utilité pragmatique. La douleur chronique peut être la conséquence d'une lésion et d'une inflammation directes des tissus (par exemple la douleur musculo-squelettique de type arthritique), d'une lésion s'inscrivant dans le cadre d'une entité pathologique ou le résultat d'une atteinte du système nerveux (douleur névropathique), par exemple, dans des maladies telles que le diabète.

## Qui est atteint de douleurs?

Dans l'Union européenne, près de deux tiers des adultes souffrent, à un moment donné de leur vie, de dorsalgies (douleurs du dos) et 35 millions d'individus consultent chaque année leur médecin généraliste pour ce seul motif. En outre, la douleur chronique est un trait commun et classique des stades avancés de maladies telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéoporose, le diabète et le cancer, et peut être génératrice d'une invalidité majeure. Ainsi, le fait que l'on ait qualifié la douleur d'« épidémie silencieuse » n'a rien de surprenant.

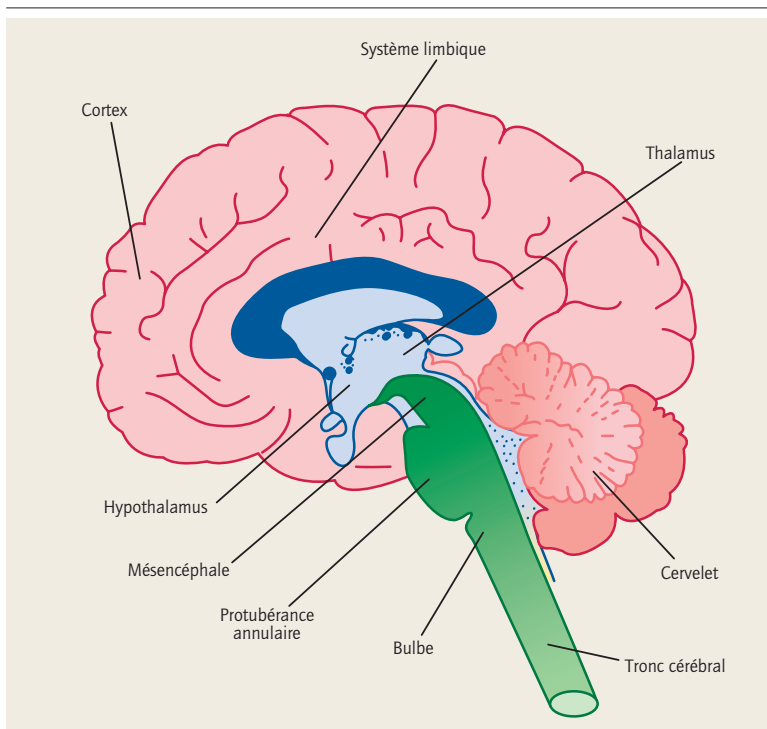
## Quels sont les traitements actuels?

Une prise en charge moderne de la douleur chronique a pour objectif d'éliminer complètement la douleur chaque fois que possible, et d'instaurer un schéma thérapeutique compatible avec une utilisation minimale des médicaments prévenant les récurrences, plutôt que de la laisser réapparaître et de devoir de nouveau traiter une douleur active.

Trois composantes distinctes interviennent dans la douleur: la détection par les nocicepteurs (récepteurs de la douleur); la transmission par les nerfs; et la perception/interprétation par le cerveau. En conséquence, la vaste gamme de médicaments utilisés dans la prise en charge de la douleur agit sur des sites très différents dans l'organisme humain. Certains exercent leur action sur les tissus périphériques, au niveau du siège de la lésion, tandis que d'autres ont pour cible la moëlle épinière ou encore le cerveau. Ainsi, par exemple, une version synthétique d'un peptide endogène, présent dans le venin d'escargot, capable d'inhiber les canaux calciques de type N, a été développée dans le traitement de la douleur névropathique sévère. Ce médicament est administré à l'aide d'une pompe sous-cutanée.

**La douleur constitue le plus important mécanisme de défense de l'organisme. Elle est également provoquée par la maladie. De nombreuses recherches spécialisées sont en cours pour développer de nouveaux médicaments antalgiques et pour améliorer ceux dont nous disposons déjà. Les perspectives pour les personnes qui souffrent devraient considérablement s'améliorer dans les années à venir.**





Le cerveau humain en coupe transversale, montrant plusieurs des structures impliquées dans le processus et la perception de la douleur

Le développement de médicaments analgésiques à base de cannabinoïdes constitue une autre approche intéressante. Délivré sous forme de spray, l'un d'entre eux (le tétrahydrocannabinol) est utilisé chez des patients souffrant de douleurs cancéreuses; tandis qu'un deuxième (associant le tétrahydrocannabinol et le cannabidiol) s'est avéré efficace dans la douleur secondaire à une lésion de la moelle épinière et dans la douleur neurogène.

Le traitement doit souvent être adapté à chaque individu, mais la prise en charge de la douleur gravit généralement les trois échelons de «l'échelle analgésique» établie par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 1990. Le premier échelon consiste en l'utilisation en première intention d'analgésiques non morphiniques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Si ce traitement s'avère insuffisant, un morphinique de faible activité est ajouté ou se substitue à l'un des composants.

L'efficacité réelle de ces analgésiques peut être renforcée par l'administration de corticoïdes, d'anesthésiques locaux, d'anti-émétiques ou de tranquillisants.

Enfin, en cas de douleur sévère et rebelle, on utilise des morphiniques à forte activité, sous la forme de dispositifs transdermiques (patchs) ou de morphine-retard, qui garantissent un effet prolongé et plus homogène que certains traitements oraux ou par injection. En dépit de l'existence de ces options, nombreux sont les patients souffrant de douleurs chroniques ou névropathiques réfractaires difficiles à atténuer, ou qui voient réapparaître la douleur en raison d'un phénomène d'échappement.

### Quels sont les traitements en développement?

En matière de douleur, la recherche pharmacologique est très spécialisée et il existe déjà de nombreux analgésiques, mais plusieurs firmes pharmaceutiques se penchent activement sur ce problème. La perception de la douleur est complexe et cette complexité ouvre de véritables autoroutes au développement de médicaments au mécanisme d'action inédit ou qui agissent sur différentes composantes du système nerveux.

L'exploration de la capacité de l'adénosine à moduler la perception de la douleur est un bon exemple de la recherche sur ce type de mécanisme d'action. Plusieurs équipes de chercheurs ont montré que le récepteur A1 à l'adénosine, connu pour jouer un rôle important dans la transmission de l'influx nerveux, est impliqué dans la douleur neurogène et que l'adénosine (présente à l'état naturel dans l'organisme) a elle-même des propriétés analgésiques. Différents modulateurs de ce récepteur font l'objet d'études d'efficacité de Phase III dans le traitement de la douleur névropathique. D'autres agents en développement exercent leur action sur les voies nerveuses impliquant le glutamate. Cela comprend le récepteur NMDA dont une composante semble concernée par l'entretien de la douleur chronique. Un autre principe du traitement de la douleur névropathique et chronique consiste à agir sur les récepteurs cholinergiques, récepteurs neuronaux sensibles à l'acétylcholine, un neurotransmetteur.

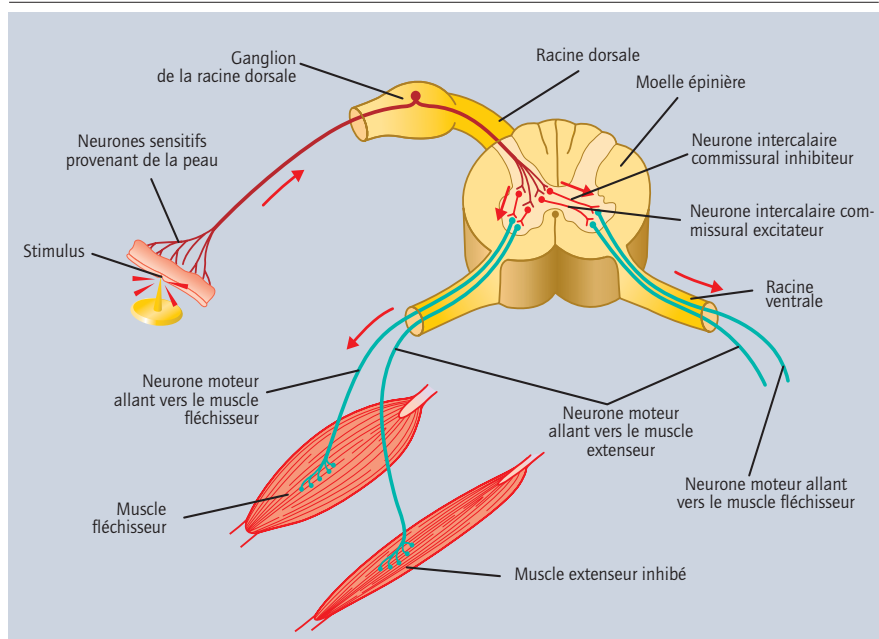
Bien que ne mettant pas en jeu de nouveaux mécanismes d'action, des AINS présentant une faible incidence d'effets secondaires sont également à l'étude dans le traitement de la douleur. Un inhibiteur original de la cyclo-oxygénase-2 (anti-COX-2 ou coxib) délivrant du monoxyde d'azote sur les sites d'inflammation est également à

l'étude. Le monoxyde d'azote est connu pour avoir une action relaxante sur la paroi des capillaires, entraînant une diminution de l'inflammation.

De nouveaux types et de nouvelles formulations de dérivés morphiniques sont également en développement. L'efficacité d'un timbre (patch) transdermique contenant un morphinique, déjà autorisé dans l'indication de la douleur cancéreuse, fait actuellement l'objet d'un essai de Phase III dans les dorsalgies chroniques. Ce patch délivre le médicament sur 72 heures. Une autre équipe s'attache à développer le nouveau fumarate de morphine de synthèse pour la douleur modérée et sévère, actuellement au stade des essais de Phase III.

Parallèlement, des chercheurs annoncent des modifications de la morphine en tant que telle, avec une forme à libération prolongée (essais de Phase III dans la douleur post-opératoire), et de son métabolite, le morphine-6-glucuronide, qui induit moins d'effets indésirables que la molécule-mère (également objet d'essais de Phase III dans la sédation de la douleur après prothèse de la hanche).

Un produit possédant un double mécanisme d'action est à un stade avancé de développement clinique. Il associe les propriétés d'un stimulant du récepteur  $\mu$ -opioïde à celles d'un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. En se liant au récepteur  $\mu$ -opioïde dans le cerveau, ce médicament agit sur les activités nerveuses centrales responsables de la sensibilité à la douleur. L'inhibition de la recapture de la noradrénaline, quant à elle, augmente la concentration de noradrénaline dans le système nerveux central, ce qui provoque également un effet analgésique.



Le récepteur vanilloïde (VR1) est encore un autre récepteur cible. Ce récepteur VR1 est un canal cationique non sélectif dans les terminaisons centrales et périphériques de certains types de neurones. On estime qu'il joue un rôle de premier plan dans l'intégration des signaux algiques par le système nerveux. Le récepteur dit « transitoire » de la sous-famille potentielle vanilloïde 1 (ou TRPV1) est particulièrement intéressant. On estime en effet, que les molécules qui inhibent ou désensibilisent ce type de récepteurs sont potentiellement intéressantes pour le traitement de plusieurs maladies algogènes. Elles sont, actuellement, en développement clinique de Phase II.

### Quel est l'avenir à plus long terme?

Une partie conséquente de la recherche est consacrée à l'apaisement de la douleur. Notre connaissance des mécanismes complexes régissant la perception de la douleur va grandissant. Les chercheurs s'efforçant parallèlement d'obtenir un apaisement plus efficace et des effets secondaires limités, les perspectives en matière notamment de prise en charge pharmacologique de la douleur chronique devraient être bien meilleures d'ici quelques années.

Grâce aux techniques de clonage moléculaire et de modélisation de tableaux algiques bien définis, plusieurs équipes de recherche ont identifié des canaux ioniques, des récepteurs et des neurotransmetteurs (médiateurs chimiques) spécifiques susceptibles d'être impliqués dans la douleur. À partir de tels travaux, on a pu mettre

Les connexions entre la moelle épinière et les nerfs impliqués dans la réponse à un stimulus douloureux, tel qu'une piqûre d'épingle. Le nerf sensitif pénètre dans la racine dorsale et transmet son message, par l'intermédiaire des neurones intercalaires, aux nerfs moteurs qui sortent par la racine ventrale et vont produire une réponse musculaire réflexe

en évidence l'existence d'une famille de canaux à sodium spécifiques des neurones et de la régulation centrale de la douleur. Les canaux calciques sont une autre cible de la recherche susceptible de présenter un intérêt dans le traitement de la douleur névropathique. Le clonage de récepteurs aux différents médiateurs chimiques a déjà ouvert de nouvelles voies de recherche.

Les chercheurs manifestent un intérêt tout particulier pour la structure et la fonction du récepteur glutamatergique (récepteur au glutamate) de type NMDA (N-méthyl-DL-aspartate) dont une composante spécifique semble être impliquée dans l'entretien de la douleur chronique.

La recherche s'attarde également sur la bradykinine (peptide doté d'une puissante activité vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins de petit calibre), celle-ci semblant intervenir dans les tissus périphériques où elle augmente la douleur engendrée par les lésions et l'inflammation. Une autre protéine présente à l'état naturel, l'artémicine, pourrait constituer une nouvelle approche efficace du traitement de la douleur névropathique, son récepteur n'étant présent qu'à la surface des neurones sensitifs.



D'autres équipes de chercheurs étudient les effets de la phosphatase prostatique acide (PAP). On a montré, au cours des études précliniques, qu'en injectant ce produit à des animaux, on obtenait une diminution de la sensibilité à la douleur qui perdurait, de manière significative, pendant trois jours. Par ailleurs, cette diminution de la sensibilité à la douleur est semblable à celle que l'on observe avec une dose de 50 microgrammes de morphine, mais l'effet analgésique de la morphine ne dure que cinq heures.

Enfin, une autre stratégie à long terme en matière d'apaisement de la douleur pourrait consister à utiliser des anticorps monoclonaux construits pour se fixer avec une sélectivité exceptionnelle sur les canaux ioniques, les récepteurs membranaires ou les neurotransmetteurs. Un exemple comprend celui d'un anticorps visant le NGF actuellement en essais cliniques chez des patients atteints de douleurs sévères.

---

#### MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. **Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.**

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre „Des médicaments au service de l'humanité” est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction - Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Bill Kirkness, Dr. Jean-Marie Muschart et Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos - ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Dermatology Group Practice (Brussels), Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis, sanofi-pasteur

Design & Production - Megaluna

Dernière mise à jour: juillet 2009