

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

**MÉCANISMES ET CONSÉQUENCES DE LA DOULEUR
LA RECHERCHE AVANCE AU QUÉBEC**

3

**COMBATTRE LA MIGRAINE
DÈS LES SIGNES PRÉCURSEURS
POUR DE MEILLEURS RÉSULTATS**

9

**DU NOUVEAU POUR LES PATIENTS
QUI SOUFFRENT DE FIBROMYALGIE**

9

**FAIRE TOMBER LES BARRIÈRES
LE RÔLE DES MÉDECINS,
DE LA PHARMACOTHÉRAPIE ET DES TRAITEMENTS
NON PHARMACOLOGIQUES DANS LA PRISE
EN CHARGE DE LA DOULEUR**

10

UNE INITIATIVE QUÉBÉCOISE UNIQUE POUR MIEUX COMPRENDRE LA DOULEUR CHRONIQUE ET ACCÉLÉRER LE TRANSFERT DES CONNAISSANCES VERS LA CLINIQUE

LA RECHERCHE SUR LA DOULEUR CHRONIQUE : UNE ENTREPRISE DES PLUS MULTIDISCIPLINAIRES

Les disciplines concernées par le problème de la douleur chronique au sein du Réseau québécois de recherche sur la douleur (RQRD) sont très variées. On compte notamment l'anesthésie, l'épidémiologie, la kinésithérapie et l'ergothérapie, la médecine dentaire, la neurologie, la neurochirurgie, l'oncologie, la pharmacologie, la pharmacie, la psychiatrie, la psychologie et les soins infirmiers.

De même, les champs de recherche couverts par les membres du RQRD vont « de la molécule à la société ». Ainsi, on se penche sur des questions aussi variées que : la transduction de l'information nociceptive dans les nerfs sensoriels, la plasticité des canaux ioniques et de l'expression des transporteurs dans les nerfs sensoriels, la structure de l'innervation des tissus périphériques, l'organisation neuroanatomique de la moelle épinière, la neurochimie de la transmission synaptique dans les voies de la douleur, la plasticité des systèmes sensoriels de nociception, le développement du réseau de la douleur, les différences génétiques et entre sexes quant à la sensibilité à la douleur et la susceptibilité au développement de douleurs chroniques, les manifestations de la douleur chez les humains, les facteurs comportementaux et psychologiques influençant la perception de la douleur, la représentation corticale de la douleur, les facteurs environnementaux modifiant la douleur (p. ex. : régime alimentaire), les interactions entre douleur et autres phénomènes comportementaux (p. ex. : sommeil et douleur), les facteurs sociodémographiques modifiant la douleur, la qualité des soins en matière de douleur et l'efficacité du transfert des connaissances aux patients, au personnel soignant et aux décideurs publiques.

par **Yves De Koninck**, chercheur national du FRSQ, directeur scientifique du RQRD, professeur titulaire de psychiatrie à l'Université Laval, directeur de l'unité de neurobiologie cellulaire du Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard

EN TANT QUE DIRECTEUR SCIENTIFIQUE DU RÉSEAU QUÉBÉCOIS DE RECHERCHE SUR LA DOULEUR, J'AI L'HONNEUR DE M'ASSOCIER À L'ACTUALITÉ MÉDICALE POUR PRODUIRE CE SUPPLÉMENT DÉDIÉ À UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR.



YVES DE KONINCK, PH.D.

Les douleurs chroniques représentent un fardeau socioéconomique énorme aussi bien en termes de coûts directement reliés aux soins de santé qu'en termes de perte de productivité. On estime ce fardeau à plus de 125 milliards \$ par année aux États-Unis seulement. La douleur chronique demeure l'une des plus importantes causes d'invalidité diminuant la qualité de vie aujourd'hui. En fait, elle fait figure d'épidémie silencieuse dévastatrice : elle touche plus de 20 % de la population, une prévalence qui augmente de manière dramatique – jusqu'à 50 % – avec l'âge et demeure beaucoup trop souvent réfractaire aux traitements actuellement disponibles.

Pour s'attaquer à ce problème majeur de santé publique, il faut mieux comprendre le problème et transférer plus efficacement les résultats de la recherche vers la pratique clinique. À cette fin, un programme multidisciplinaire de recherche concertée s'impose pour s'attaquer aux défis que présente la

douleur sous ses multiples facettes, allant d'une connaissance plus approfondie des mécanismes fondamentaux de sa transmission à l'amélioration de son évaluation et de son traitement. Ce programme de recherche doit aussi inclure l'évaluation de l'efficacité des nouveaux traitements thérapeutiques et des stratégies de prévention améliorées, ainsi que permettre l'intégration rapide de nouvelles connaissances aux pratiques en clinique et dans d'autres secteurs d'intervention.

Pour relever le défi de soutenir de tels efforts de recherche multidisciplinaire et de renforcer les collaborations entre les chercheurs œuvrant au Québec, l'Initiative québécoise de recherche sur la douleur a été mise sur pied en 2001. Une subvention de lancement de cinq ans avait été accordée par Valorisation Recherche Québec (VRQ – www.vrq.gouv.qc.ca) pour monter un réseau de 31 chercheurs répartis dans les quatre principales universités de recherche médicale du Québec : Laval, de Sherbrooke, de Mont-

réal et McGill. Ce réseau a crû en taille et en envergure au point où il compte maintenant 50 membres réguliers et 26 membres associés dans le Réseau québécois de recherche sur la douleur (RQRD – www.rqrd.ca), maintenant reconnu et financé par le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ – www.frsq.gouv.qc.ca) dans le cadre d'un partenariat innovateur avec le ministère de la Santé et des Services sociaux, Pfizer et AstraZeneca.

Le RQRD a pour mission de contribuer, par de la recherche fondamentale, clinique, évaluative et épidémiologique, à l'amélioration de la qualité de vie des Québécois qui souffrent de douleur chronique. Le financement du FRSQ et de ses partenaires vise, d'une part, à consolider plusieurs plateformes panquébécoises de recherche, notamment sur le plan de l'imagerie et de la normalisation des méthodes de mesure de la douleur et, d'autre part, à accélérer le transfert des connaissances avec la pratique clinique, notamment par de grands projets de recherche clinique partout au Québec qui s'arrimeront à celui du Ministère de créer un continuum de soins provincial allant de la première ligne à des centres d'expertise dans les quatre Réseaux universitaires intégrés de santé (RUIS), « le programme national d'évaluation, de traitement et de gestion de la douleur chronique ». La combinaison de ces deux projets, l'effort de recherche stratégique concerté du RQRD et l'initiative gouvernementale d'organisation des soins placera le Québec à l'avant-scène mondiale de la recherche sur la douleur et de sa gestion. ◀

◀ **Le réseau québécois de recherche sur la douleur a pour mission de contribuer, par la recherche fondamentale, clinique, évaluative et épidémiologique, à l'amélioration de la qualité de vie des Québécois qui souffrent de douleur chronique.** ▶▶

MÉCANISMES ET CONSÉQUENCES DE LA DOULEUR

LA RECHERCHE AVANCE AU QUÉBEC

par **Blandine Jardon**, Ph. D.

LA DOULEUR EST LA PRINCIPALE RAISON QUI AMÈNE UNE PERSONNE À CONSULTER. AU QUÉBEC, PLUSIEURS ÉQUIPES DE POINTE EN MATIÈRE DE RECHERCHE TRAVAILLENT À ÉLUCIDER LES MÉCANISMES ET LES CONSÉQUENCES DE CES DOULEURS. L'OBJECTIF : DIFFUSER CES CONNAISSANCES AU PLUS GRAND NOMBRE ET PERMETTRE LA MISE AU POINT DE TRAITEMENTS ANALGÉSIIQUES PARFAITEMENT PERSONNALISÉS.

LES FACTEURS DE CHRONICISATION DE LA DOULEUR



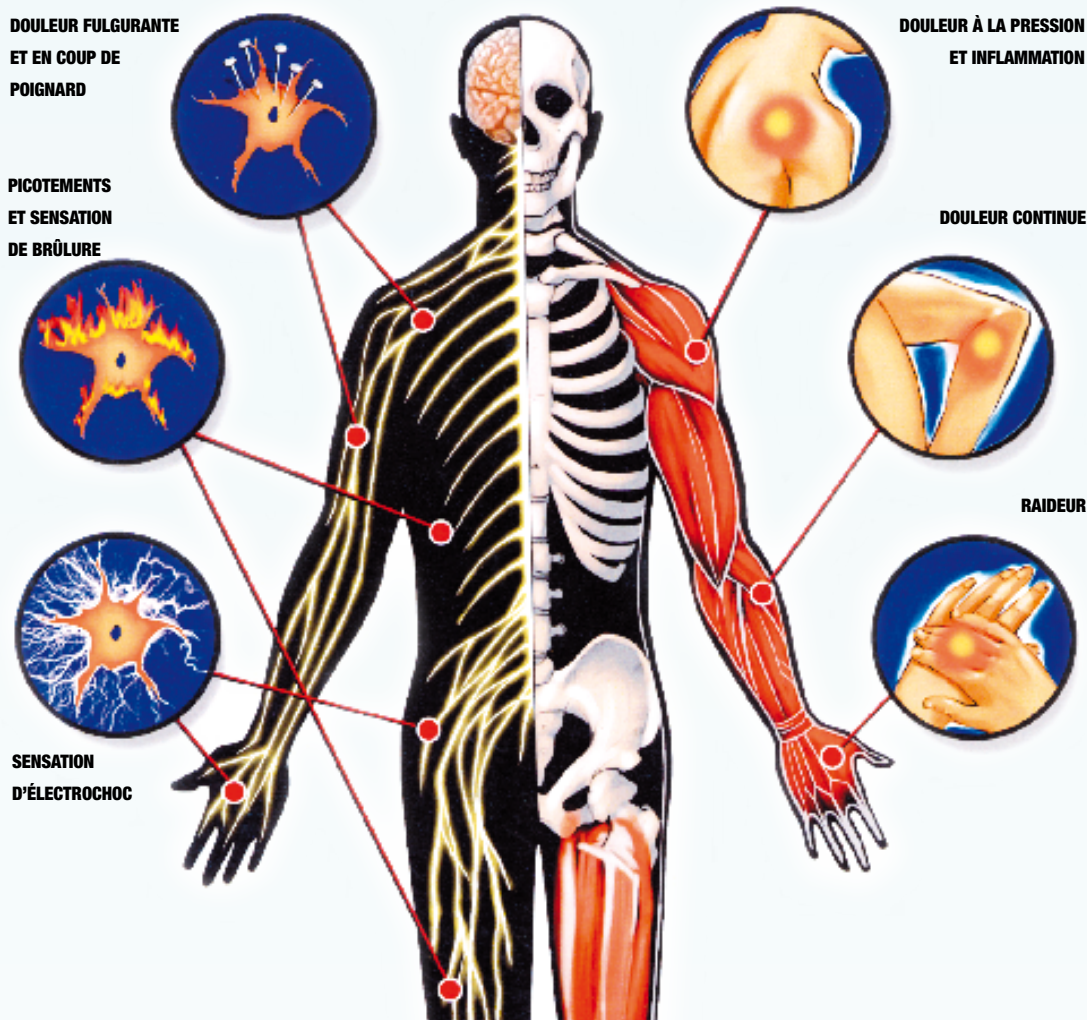
SERGE MARCHAND, PH.D.

SERGE MARCHAND, PH.D., PROFESSEUR TITULAIRE AU SERVICE DE NEUROCHIRURGIE DU DÉPARTEMENT DE CHIRURGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE, DIRECTEUR DE L'AXE DE RECHERCHE SUR LA DOULEUR AU CENTRE DE RECHERCHE CLINIQUE ÉTIENNE-LE BEL DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE, ÉTUDIE ENTRE AUTRES LES FACTEURS DE CHRONICISATION DE LA DOULEUR.

Pour une même pathologie, certaines personnes voient apparaître des douleurs chroniques et d'autres pas.

Par exemple, après une opération, jusqu'à 30 % des gens continueront à subir des douleurs chroniques une fois la guérison terminée. À la suite d'accidents, la majorité des polytraumatisés ou de ceux qui ont eu une simple fracture guériront sans voir apparaître de douleur chronique. Mais de 5 % à 10 % des gens connaîtront des douleurs persistantes importantes.

Expérimentalement, le Dr Marchand a observé que les rats mâles avaient moins mal que les femelles lors de stimulations douloureuses. Lorsqu'il les gonadectomise, les mâles réagissent comme les femelles à la douleur. Avec son équipe, il a étudié le rôle des hormones (œstrogène, progestérone et testostérone) et a pu observer que la testostérone aurait un effet protecteur. « Elle empêche la douleur de devenir persistante, de se chroniciser, et nous avons des indices qui nous permettent de croire que c'est pareil chez l'humain. » Les effets de l'œstrogène et de la progestérone sont beaucoup plus complexes; ces hormones interfèrent avec les systèmes d'inhibition de la douleur et pourraient permettre ainsi à la douleur d'être plus présente. « Cela explique que dans les deux cas, on se retrouve avec des rôles assez opposés des hormones mâles et femelles, a dit le Dr Marchand. Bien sûr, a-t-il ajouté, la majorité des femmes qui ont des taux circulants d'œstrogène et de progestérone ne verront jamais apparaître de douleurs chroniques, donc il s'agit d'un facteur et non pas du facteur déterminant. Mais cela nous permettra peut-être de comprendre si nous avons raison ou pas de prescrire des suppléments hormonaux. » Par exemple, il vaut peut-être la peine de faire un bilan hormonal à une femme ou un homme qui a des douleurs chroniques et de voir s'il y a des anomalies. S'il y en a, il est peut-être possible de les corriger en donnant un supplément hormonal ou encore d'ajuster le traitement. Mais, selon lui, la question doit se poser au départ.



probablement beaucoup d'interactions entre le système hormonal et la réponse à la douleur, que l'on connaît très mal encore.»

PAS SI DOUILLETES

Le message que le Dr Marchand voudrait transmettre aux médecins généralistes est qu'il est peut-être nécessaire d'aborder la douleur chez les hommes et les femmes en tenant compte des différences physiologiques, en arrêtant de penser que les femmes seraient plus douillettes ou plus affectées psychologiquement. Le but du traitement n'est pas de faire taire les patientes, mais de soulager leurs douleurs. Il faut se poser les vraies questions.

Le Dr Marchand s'est aussi beaucoup intéressé au rôle des attentes dans les réponses analgésiques, et les résultats qu'il a obtenus sont étonnants : « Les gens qui ont une attente de douleur peuvent bloquer complètement l'effet analgésique, tandis que les gens qui ont une attente d'analgésie peuvent amplifier celle-ci de façon spectaculaire. C'est l'effet placebo, et c'est encore plus puissant qu'on ne le pensait », a-t-il souligné.

Finalement, en utilisant des approches comme l'électrophysiologie, la psychophysique et l'imagerie cérébrale, le Dr Marchand tente de mieux comprendre les facteurs impliqués dans le développement et la persistance de la douleur chronique afin de mieux cibler son traitement ◀

« Le rôle des hormones sexuelles est l'un des facteurs.

En effet, les douleurs chroniques apparaissent plus souvent chez les femmes que chez les hommes. C'est vrai pour la majorité des douleurs. La fibromyalgie est l'exemple le plus frappant : neuf femmes pour un homme en souffrent. »

« Si nous connaissions les facteurs en cause, nous pourrions peut-être les renverser ou au moins les prévenir, a dit le Dr Marchand. Le rôle des hormones sexuelles est l'un de ces facteurs. En effet, les douleurs chro-

niques apparaissent plus souvent chez les femmes que chez les hommes. C'est vrai pour la majorité des douleurs. La fibromyalgie est l'exemple le plus frappant : neuf femmes pour un homme en souffrent. Plus de femmes que d'hommes souffrent de céphalées de tension, de migraines, de polyarthrite rhumatoïde. »

LE RÔLE DES HORMONES SEXUELLES

Historiquement, cela est su depuis longtemps, mais la recherche ne s'est concentrée que sur des mâles, car le cycle des femelles et des femmes risquait de compliquer les études. Le Dr Marchand a relevé l'incongruité d'appliquer aux femmes les médicaments mis au point et les stratégies élaborées chez des hommes comme si cela allait de soi.

« Nous avons des preuves que cela ne s'applique pas aussi bien que ça. Par exemple, des dérivés de la morphine, certains opioïdes, sont plus ou moins efficaces chez les femmes que chez les hommes, selon les

récepteurs qui sont recrutés », a-t-il précisé. Comme ces différences sont connues en théorie, mais très peu appliquées en clinique, la médecine, ou la pratique médicale, est souvent en retard sur les nouvelles connaissances. Le Dr Marchand vient de publier un article sur les cannabinoïdes (nabilone) qui montre un effet supérieur chez les femmes par rapport aux hommes, et les études expérimentales chez l'animal publiées révèlent le même type de résultats.

Il arrive que des hommes qui souffrent de douleurs chroniques et qui utilisent des opiacés à long terme et en grande quantité se retrouvent affligés d'hypogonadisme, de taux réduits de testostérone et de problèmes d'érection. Cette baisse de testostérone pourrait possiblement expliquer une réduction de l'efficacité des opiacés. Un supplément de testostérone pourrait peut-être rétablir l'efficacité initiale. Ces patients réagiraient alors mieux aux opiacés. « Il y a

VOIR AUSSI EN PAGE 4 ET SUIVANTES

Jeffrey Mogil, Ph.D., titulaire de la Chaire de recherche du Canada de génétique de la douleur et professeur titulaire de la Chaire E.P. Taylor d'études sur la douleur

Catherine Bushnell, Ph.D., directrice du Centre de recherche sur la douleur de l'Université McGill, professeure Harold Griffith d'anesthésie et professeure de dentisterie et de neurologie à l'Université McGill.

Manon Choinière, Ph.D., chercheuse à l'Institut de cardiologie de Montréal et au département d'anesthésiologie de la faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Jacques Laliberté, président de l'Association québécoise de la douleur chronique (AQDC).

Gilles Lavigne, DMD, Ph.D., titulaire de la Chaire de recherche du Canada sur la douleur, le sommeil et la traumatologie, et nouveau doyen de la faculté de médecine dentaire de l'Université de Montréal, coordonnateur de la recherche en traumatologie-chirurgie de l'Hôpital du Sacré-Cœur.

L'IMPORTANCE DES GÈNES



JEFFREY MOGIL, PH.D.

JEFFREY MOGIL, PH.D., TITULAIRE DE LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA DE GÉNÉTIQUE DE LA DOULEUR ET PROFESSEUR TITULAIRE DE LA CHAIRE E.P. TAYLOR D'ÉTUDES SUR LA DOULEUR, A ADMIS QUE LES DIFFÉRENCES DE PERCEPTION DE LA DOULEUR OBSERVÉES ENTRE LES HOMMES ET LES FEMMES N'ÉTAIENT PAS UN DOMAINE SIMPLE.

Ces différences varient au cours de la vie, et on pourrait penser qu'elles n'existent plus chez les personnes âgées. Or, ce n'est pas le cas : il arrive que des femmes postménopausées deviennent encore plus sensibles à la douleur. Les différen-

ces varient aussi selon les cultures. « Elles sont à la fois quantitatives – les femmes sont plus sensibles que les hommes – et qualitatives – des différences dans les circuits neuroaux et les médiateurs impliqués dans la transmission et le contrôle de la douleur ont été observées selon le sexe ainsi que des différences génétiques », a dit le Dr Mogil.

Le Dr Mogil déplore que les chercheurs qui mènent des études expérimentales sur la douleur n'utilisent généralement que des animaux mâles, car au laboratoire, les femelles de la souris, du rat et du singe sont aussi plus sensibles à la douleur que les mâles. Son équipe avait notamment montré que des modèles animaux de radiculopathie lombaire – différentes souches de souris ainsi que des rats mâles et femelles exposés à la même atteinte des racines lombaires – acquéraient différents niveaux d'hypersensibilité tactile. Les rats femelles des souches Sprague-Dawley et Long-Evans ont montré une hypersensibilité accrue comparativement aux rats mâles des mêmes souches. Par contre, aucune différence selon le sexe n'est apparue chez les rats de la souche Holtzman. Ainsi, le sexe, mais aussi des facteurs génétiques, joue un rôle dans la douleur radicaire (Lacroix-Fralish ML et coll. *Spine* 2005;30:1821-7). « Il faut mener des études sur les deux sexes pour espérer qu'un jour, on pourra mettre au point un médicament qui sera efficace spécifiquement chez les femmes », a-t-il souligné.

EMPATHIE ET SENSIBILITÉ À LA DOULEUR

Par ailleurs, le Dr Mogil a découvert récemment que les souris éprouvaient de l'empathie pour leurs congénères de la même cage ou de la même portée qui subissaient des stimulations douloureuses : elles réagissent elles-mêmes de façon plus intense à des stimuli douloureux,

opaque abolissait les réactions de douleur.

Dans une étude plus récente publiée cette année, le Dr Mogil et ses collègues ont découvert que les êtres humains répondaient différemment à des stimuli douloureux selon qu'ils comprenaient ce que ressentait une autre personne ou qu'ils n'avaient que de l'indifférence

visait à susciter un état de faible empathie envers lui, ceci avant que des stimuli douloureux ou non soient appliqués à lui-même et aux participants. Les stimuli douloureux consistaient en l'application de chaleur d'intensité variable (46,5 °C et 48 °C) sur le dos de la main gauche. Pour les stimuli non douloureux, la température était de 42 °C et de 44 °C. Les participants qui éprouvaient beaucoup d'empathie ont trouvé plus intenses et désagréables les stimuli douloureux qui leur étaient appliqués que ceux chez qui un état de faible empathie avait été suscité. En fait, les auteurs ont observé une corrélation positive entre les niveaux de douleur qu'ils avaient évalués et les scores d'empathie suscités chez les participants. Selon eux, cette corrélation positive laisse à penser que ce phénomène de perception de la douleur dépend de l'importance de la réaction empathique induite chez les participants. Ce serait l'empathie elle-même qui altérerait la perception de la douleur, et pas forcément le fait de regarder des expressions douloureuses, car ils ont observé ces effets chez les sujets qui regardaient le modèle recevoir des stimuli, que ces stimuli aient été douloureux ou pas (Loggia ML et coll. *Pain* 2008; 136:168-76). Selon le Dr Mogil et ses collègues, l'empathie serait en partie responsable de la fréquence élevée des symptômes de douleur rapportés, dans la vraie vie, par les conjoints de patients douloureux chroniques. ◀

« Il faut mener des études sur les deux sexes pour espérer qu'un jour, on pourra mettre au point un médicament qui sera efficace spécifiquement chez les femmes. »

même si ceux-ci sont appliqués à d'autres parties de leur corps (Langford DJ et coll. *Science* 2006; 312:1967-70). Cela signifie que même chez la souris, la compassion éprouvée pour un individu de la même espèce qui subit quelque chose de douloureux rend plus sensible à la douleur. Par ailleurs, quand le stimulus douloureux (une injection intra-abdominale d'acide acétique à 0,9 %) est administré à deux souris de la même cage, celles-ci réagissent de façon plus intense que lorsqu'une seule souris reçoit ce stimulus. Le fait de rendre les souris anosmiques ou sourdes ne changeait pas vraiment ce comportement; seul le fait de bloquer la vision en utilisant un écran

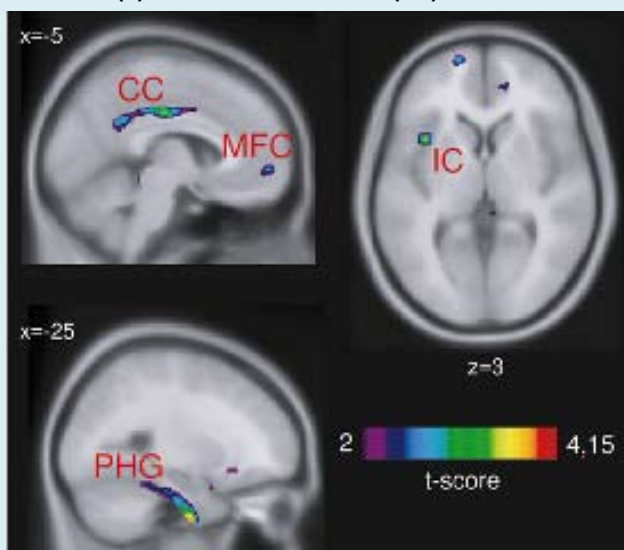
émotionnelle vis-à-vis de cette dernière. Les participants à l'étude (des hommes [n = 24] et des femmes [n = 24] âgés de 18 à 31 ans) ont signalé ressentir plus de douleur en réaction à un stimulus douloureux si un lien social existait entre eux et l'autre partenaire. Plus spécifiquement, un acteur devait créer avec un premier groupe de participants un lien affectif positif en racontant qu'il avait perdu son amie dans un accident de voiture, c'est-à-dire une histoire conçue pour susciter la compassion et, avec un autre groupe de participants, un lien affectif négatif en racontant comment il avait trompé (volé) un homme aveugle, c'est-à-dire une histoire qui

DOULEUR CHRONIQUE ET PERTE DE MATIÈRE GRISE

Me Catherine Bushnell, Ph.D., directrice du Centre de recherche sur la douleur de l'Université McGill, professeure Harold Griffith d'anesthésie et professeure de dentisterie et de neurologie à l'Université McGill, s'intéresse actuellement aux effets de la douleur chronique sur le cerveau. Ces effets sont suffisamment graves pour qu'on recherche à tout prix des moyens de contrer ce type de douleur.

« La douleur chronique cause des changements anatomiques dans le cerveau, a révélé la Dre Bushnell. Avec l'âge, on perd de la matière grise de façon graduelle, mais les patients souffrant de douleur chronique en perdent plus vite que ceux qui n'en sont pas atteints. C'est ce que nous avons observé grâce à l'imagerie par résonance magnétique chez des patientes qui souffrent de fibromyalgie (Kuchinad A et coll., *J Neurosci.* 2007;27:4004-7). Nous sommes en train d'étudier les effets de cette perte sur les performances intellectuelles de ces patientes. » Des études déjà publiées indiquent qu'il y a effectivement une détérioration cognitive chez, par exemple, des patients

VOLUMES MESURÉS EN IRM DE CERTAINES RÉGIONS CÉRÉBRALES CHEZ DES PATIENTES FIBROMYALGIQUES COMPARATIVEMENT AUX TÉMOINS: LA DENSITÉ DE MATIÈRE GRISE EST SIGNIFICATIVEMENT PLUS BASSE CHEZ LES PATIENTES FIBROMYALGIQUES COMPARATIVEMENT AUX TÉMOINS EN BONNE SANTÉ DANS LE GYRUS PARAHIPPOCAMPIQUE GAUCHE (GPH), LES GYRUS CINGULAIRES MOYENS POSTÉRIEURS DROIT ET GAUCHE (GC), LE CORTEX INSULAIRE GAUCHE (CI) ET LE CORTEX FRONTAL MÉDIAN (CFM).



Source: Kuchinad A. et coll., *J Neurosci.*, 2007;27(15):4004-4007, avec l'autorisation de la Society for Neuroscience.

souffrant de douleurs lombaires ou radiculaires chroniques (Apkarian AV et coll., *Pain* 2003;108:129-36). « Ces patients réussiraient moins bien que les témoins à la tâche du jeu de poker de Bechara, une tâche

de prise de décisions et de sensibilité au renforcement qui relève du cortex préfrontal, a expliqué la Dre Bushnell. Quant aux patientes fibromyalgiques, elles ont plus souvent des problèmes de mémoire. »

PERDUE POUR TOUJOURS ?

Sera-t-il possible de récupérer la matière grise perdue ? La Dre Catherine Bushnell étudie cela chez les animaux. Elle a mentionné que l'apprentissage pouvait accroître le taux de matière grise; c'est ce qui se produit chez les étudiants en médecine

qui préparent leurs examens. Le message qu'elle veut transmettre aux médecins généralistes est qu'il faut absolument traiter la douleur avant qu'elle devienne chronique et traiter la douleur chronique pour éventuellement limiter les problèmes cognitifs des patients qui en souffrent. ◀



CATHERINE BUSHNELL, PH.D.

La Dre Catherine Bushnell et ses collaborateurs ont publié une étude indiquant des changements de taux de certains neurotransmetteurs dans le cerveau. « Nous nous sommes intéressés à la libération de dopamine dans les ganglions de la base, puisque des études réalisées chez l'animal ont montré qu'une baisse de la transmission dopaminergique produisait de l'hyperalgésie et qu'une stimulation des structures dopaminergiques qui augmente les taux synaptiques de dopamine pouvait atténuer le comportement lié à la douleur. De plus, une étude récente réalisée chez des hommes et des femmes en bonne santé indique qu'ils réagissent à la douleur par une libération accrue de dopamine dans les ganglions de la base (Scott DJ et coll., *J Neurosci.* 2006;26:10789-95). » En utilisant la tomographie par émission de positons pour observer dans le cerveau la liaison du [11C]-raclopride, un ligand des récepteurs dopaminergiques D2 et D3, lors de l'injection douloureuse d'une solution salée hypertonique (à 5,5 % de chlorure de sodium) dans le muscle tibial antérieur, ils ont pu observer une baisse du potentiel de liaison du ligand chez les témoins dans le globus pallidus, le putamen et le noyau caudé, baisse due à la libération de dopamine endogène, et aucune réduction du potentiel de liaison dans ces ganglions de la base chez les patientes fibromyalgiques (Wood PB et coll., *Eur J Neurosci.* 2007;25:3576-82). « Cela signifie qu'il n'y a pas de libération de dopamine en réponse à une stimulation douloureuse chez ces patientes, donc que leurs voies inhibitrices sont peut-être endommagées, a dit la Dre Bushnell. Nous avons émis l'hypothèse que la stimulation de ces voies pendant de longues périodes pouvait entraîner l'apoptose des cellules, ce qui peut endommager les voies descendantes inhibitrices, et c'est pour cela que la douleur continuerait. Par ailleurs, les personnes qui souffrent de fibromyalgie deviennent insensibles aux opiacés. Le système de contrôle inhibiteur nociceptif qui fait intervenir des peptides opioïdes endogènes ne fonctionne plus chez ces patientes. » (Voir l'article de synthèse qu'elle a publié avec son équipe : Schweinhardt P et coll., *Neuroscientist* du 12 février 2008.) Selon elle, la chronicité de la douleur agit peut-être comme une neurotoxine.

« Les patients souffrant de douleur chronique perdent de la matière grise plus vite que ceux qui n'en sont pas atteints. »

LE PROGRAMME ACCORD : UN TRANSFERT DES CONNAISSANCES SUR LA DOULEUR CHRONIQUE

SELON MANON CHOINIÈRE, PH.D., CHERCHEUSE À L'INSTITUT DE CARDIOLOGIE DE MONTRÉAL ET AU DÉPARTEMENT D'ANESTHÉSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL, LA DOULEUR CHRONIQUE N'EST PAS SIMPLEMENT UN SYMPTÔME, MAIS PLUTÔT UNE MALADIE.

Elle travaille au transfert des connaissances sur la douleur et fait partie d'un groupe de chercheurs venant de l'Université de Sherbrooke, de l'Université McGill ou, comme elle, de l'Université de Montréal, qui a reçu 2,5 millions \$ des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour le programme ACCORD (Application concertée des connaissances sur la douleur). Cette subvention constitue une première au Québec.

Le Réseau québécois de recherche sur la douleur, que dirige le Dr Yves de Koninck, et le Réseau de recherche en adaptation-réadaptation du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) contribuent également à une partie du financement du programme. « Nous avons obtenu des subventions en février dernier pour ce programme de recherche, qui va commencer au cours de l'été, et qui porte sur l'implantation et l'évaluation de stratégies de transfert et d'échange des connaissances auprès des médecins de première ligne et des intervenants en soins de longue durée de même qu'auprès des patients, de leur famille et du grand public, a dit la Dre Choinière. Le grand message de ce Programme, c'est que des progrès ont été réalisés au cours des 20 dernières années, mais que la douleur chronique continue d'être insuffisamment voire pas du tout traitée. »

Différentes raisons peuvent expliquer cet état de fait, notamment le peu d'heures consacrées à l'évaluation et au traitement de la douleur dans les études de médecine et des autres disciplines en sciences de la santé. Or, rappelons-le, la douleur est la principale raison qui amène les gens à consulter un médecin. « Comme les médecins n'ont pas



MANON CHOINIÈRE, PH.D.

eu de formation précise dans ce domaine, ils sont souvent démunis devant les patients qui souffrent de douleur chronique », a souligné la Dre Choinière.

Du point de vue physique, les gens qui souffrent de douleurs chroniques ont généralement beaucoup de difficulté à dormir, à se déplacer, à se concentrer, et la dépression majeure se manifeste souvent chez eux. « Ces patients se promènent alors d'un médecin à l'autre et puis, pour soulager la douleur qui les fait toujours souffrir, se tournent vers les médecins douces et essayent toutes sortes de choses jusqu'à ce qu'un jour,

quelqu'un leur dise qu'il faudrait qu'ils soient vus en clinique spécialisée. Cependant, le problème, ce sont les listes d'attente pour accéder à ce type de clinique, a dit la Dre Choinière. Notre étude sur ce sujet a révélé qu'environ 4500 patients étaient en attente d'une première évaluation et que près de 3000 (67 %) attendaient depuis neuf mois ou plus (Veillette Y et coll., *Can J Anesth.* 2005;52:600-6). Or, nous savons que plus la douleur reste non traitée, plus elle se chronicise et plus elle devient réfractaire au traitement », a-t-elle insisté. Comme les cliniques de la douleur sont engorgées, des gens attendent des années, et leurs souffrances augmentent ainsi que les coûts qui lui sont associés. C'est sur cette assise que s'est basé le programme ACCORD.

LE PROGRAMME ACCORD

Le premier volet du programme consiste à établir une cartographie des problèmes de douleur chronique et des services de soins offerts dans les différentes régions du Québec. Cela permettra de corriger les déficiences mesurées et d'améliorer l'accès des patients aux soins.

« Au concours organisé par les IRSC, nous avons proposé la création d'une alliance communautaire,

a expliqué la Dre Choinière. Pour ce faire, nous avons établi un partenariat avec des organismes communautaires, c'est-à-dire des associations de patients, des cliniciens qui sont activement impliqués dans le domaine du traitement de la douleur et des questionnaires de la santé, donc des professionnels impliqués à tous les niveaux du programme de recherche. Nous pourrions offrir aux médecins et aux autres professionnels de la santé de meilleurs outils pour qu'ils soient en mesure de mieux évaluer et traiter la douleur; c'est le deuxième volet d'ACCORD.

ÉDUIQUER LE PUBLIC

Nous interviendrons aussi auprès des patients et du grand public – c'est le troisième volet du programme –, car ils ne sont pas exempts non plus de préjugés, de méconnaissance ou d'idées préconçues en ce qui concerne la douleur.

aussi rappelé que les petits enfants et les personnes âgées étaient les populations les plus négligées dans le domaine de la douleur. Or, il y a moyen de soulager la douleur dans ces populations.

APPRENDRE À GÉRER SA DOULEUR

Le troisième volet du programme s'adresse ainsi plus spécifiquement aux patients qui ont des maux de dos ou qui souffrent de fibromyalgie, en vue de mettre en place des écoles de la douleur lors desquelles une quinzaine de patients recevront une formation intensive. Ces patients reçoivent des moyens pour mieux gérer leur douleur et se prendre en charge eux-mêmes. « Il y a dans la douleur chronique une composante de détresse psychologique qui est très importante; il faut donc qu'on donne à ces personnes des moyens d'autogérer leur douleur avec autre

« Des progrès ont été réalisés au cours des 20 dernières années, mais la douleur chronique continue d'être insuffisamment traitée, voire pas du tout. »

Ils attendent souvent trop longtemps lorsqu'ils se blessent et qu'ils ont mal avant d'aller voir un médecin. Leur douleur perdure et finit par les affecter de façon significative dans leur vie quotidienne. Il y a donc beaucoup d'éducation à faire auprès des patients et du grand public, car peu savent que la douleur, quand elle devient chronique, est une maladie en soi, un signe que le système nerveux ne fonctionne plus de façon adéquate. »

La Dre Choinière a précisé que l'Association québécoise de la douleur chronique était un partenaire très actif du programme. Ses membres sont des patients qui souffrent de douleur chronique et qui sont très dynamiques. La Dre Choinière a

chose que des médicaments », a dit la Dre Choinière. Ces écoles de la douleur seront appliquées au début à petite échelle et seront ensuite étendues à tout le Québec.

Une autre partie de ce dernier volet consiste en une campagne de sensibilisation auprès du grand public, des patients et de leur famille pour leur transmettre le concept de la douleur chronique comme maladie. Cela se fera par l'intermédiaire d'un site Web et pendant la Semaine nationale de la douleur, qui a toujours lieu la première semaine de novembre; cette semaine existe depuis trois ans. Il y aura des activités très ciblées avec les médias et des activités de sensibilisation. ◀

L'ASSOCIATION QUÉBÉCOISE DE LA DOULEUR CHRONIQUE : UNE ASSOCIATION DE PATIENTS POUR LES PATIENTS



JACQUES LALIBERTÉ

«NOUS SOMMES UNE ASSOCIATION DE PATIENTS POUR LES PATIENTS, A DIT D'EMBLÉE LE PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION QUÉBÉCOISE DE LA DOULEUR CHRONIQUE (AQDC), JACQUES LALIBERTÉ. NOUS SOMMES UN ORGANISME DE BIENFAISANCE, ET NOTRE CONSEIL D'ADMINISTRATION EST CONSTITUÉ À 80 % DE PATIENTS, DONT CHACUN REPRÉSENTE UNE DES CLINIQUES DE LA DOULEUR DU QUÉBEC.»

L'AQDC représente ainsi les plus grosses cliniques de la douleur du Québec. Fondée en septembre 2004, elle compte aujourd'hui plus de 3500 membres. Elle est devenue un organisme de bienfaisance en janvier 2005 et n'a commencé sa vie publique qu'en novembre 2005. «Au cours des 12 derniers mois, nous avons reçu plus de 56 000 visiteurs sur notre site Web; cela représente 104 500 pages visionnées par mois. Notre site contient des vidéos de conférences que tous peuvent écouter», a précisé M. Laliberté.

L'AQDC travaille avec le Réseau québécois de recherche sur la douleur, des cliniques de la douleur, des chercheurs cliniques et aussi avec le Ministère à la mise sur pied de cliniques multidisciplinaires. Il s'agit de la Table sectorielle Programme national d'évaluation, de traitement et de gestion de la douleur chronique, qui est maintenant dans sa deuxième phase.

D'ailleurs l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) recommandait le 9 mai 2006 au ministre de la Santé et des Services sociaux de reconnaître la douleur chronique comme un problème de santé chronique majeur et d'y allouer des ressources en conséquence.

« Nous ne sommes pas une association de première instance, a précisé M. Laliberté, mais notre site contient une foule d'articles sur la douleur qui peuvent être utiles à beaucoup de gens. Nous avons aussi un programme de bourses de perfectionnement clinique, et neuf ont été remises jusqu'à présent. Nous avons l'intention d'en remettre trois autres à l'automne, lors du congrès de la Société québécoise de la douleur.

Pour obtenir de plus d'information, vous pouvez consulter le site Web de l'AQDC [www.douleur-chronique.org] et celui de l'AET-

MIS [www.aetmis.gouv.qc.ca/site/accueil.phtml].

Le rôle de l'AQDC est de sensibiliser le grand public, les professionnels de la santé et les politiciens. Elle est maintenant partie prenante de la Table sectorielle des Réseaux universitaires intégrés de santé (RUIS) en douleur chronique parrainée par le Ministère.

« Nous travaillons aussi au programme ACCORD (Application concertée des connaissances sur la douleur), car en tant que patients, nous nous intéressons beaucoup à toutes les mesures positives étant donné que les besoins en matière de cliniques additionnelles et multidisciplinaires sont criants, a ajouté

M. Laliberté. Nous favorisons aussi une formation accrue en douleur chronique dans le premier cycle des études de médecine. Sur notre site Web, nous avons publié le 6 novembre dernier que «une nouvelle étude montre que les vétérinaires reçoivent en moyenne trois fois plus de formation sur la douleur que les autres étudiants en sciences de la santé». Il est donc facile de comprendre pourquoi nous travaillons sur tous les fronts – avec les chercheurs fondamentaux, les chercheurs cliniques, les médecins – pour accélérer le processus et obtenir de meilleurs services pour les gens qui souffrent



de douleurs chroniques. Nous savons que les médecins spécialistes à eux seuls ne suffiront pas à la tâche.» En effet, à cause du vieillissement de la population, on prévoit une augmentation de 70 % de l'in-

cidence de la douleur ou du malaise chronique au cours des 20 prochaines années. Actuellement, plus de 1 200 000 personnes de plus de 20 ans souffrent de douleurs chroniques au Québec.

« Nous ne sommes pas habitués à donner des conseils médicaux, mais nous disons aux gens de prendre leur douleur en main, de s'écouter, de refuser qu'on leur dise non, d'accepter l'aide qu'on leur propose et de ne jamais lâcher prise. En fait, quand on souffre de douleurs chroniques, on n'a pas le temps d'attendre. Nous sommes peut-être des patients, mais en vérité, nous sommes des impatients », a conclu M. Laliberté. ◀

LA DOULEUR STIMULE NOTRE VIGILANCE ET NUIT AU SOMMEIL



GILLES LAVIGNE, DMD, PH.D.

GILLES LAVIGNE, DMD, PH.D., TITULAIRE DE LA CHAIRE DE RECHERCHE DU CANADA SUR LA DOULEUR, LE SOMMEIL ET LA TRAUMATOLOGIE, ET NOUVEAU DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DENTAIRE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL, COORDONNATEUR DE LA RECHERCHE EN TRAUMATOLOGIE-CHIRURGIE DE L'HÔPITAL DU SACRÉ-CŒUR, ÉTUDIE LES TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ DES PATIENTS QUI SOUFFRENT DE DIVERSES PATHOLOGIES. IL NOUS EXPLIQUE COMMENT LA DOULEUR ENTRAÎNE LE SOMMEIL.

Le tronc cérébral, ou le cerveau primitif, lie le système nerveux autonome aux fonctions cérébrales avancées des circuits thalamo-corticaux. Les réseaux neuronaux du tronc cérébral sont en mode actif constant, autant lors de l'éveil que lors du sommeil. Ces structures assurent certaines de nos fonctions vitales : la respiration, le rythme cardiaque, la posture. De plus, le tronc cérébral joue un rôle important dans le maintien de la vigilance, donc de la défense de l'organisme contre une agression.

Ainsi, lorsque l'on s'endort, notre cerveau primitif prend la relève. Puisqu'il ne s'arrête jamais, sa fonction est aussi de réactiver le « grand cerveau ». Il peut induire un réveil si une menace est présente pour l'intégrité du dormeur.

Pendant le sommeil, le tronc cérébral peut donc se comparer à

une sentinelle. Toutes les 20 à 40 secondes, il prend de l'information, et filtre ce qui se passe à l'extérieur et à l'intérieur de notre corps. Lorsqu'il est ainsi sollicité, il active d'abord le système nerveux autonome; on note alors une augmentation du tonus cardiaque sympathique sur les enregistrements polygraphiques. De plus, on observe une légère hausse de la fréquence des ondes corticales rapides, ainsi qu'une augmentation de la respiration (fréquence ou amplitude) et du tonus musculaire pour une durée de moins de 10 secondes. Ces événements (micro-éveils) se répètent normalement de 7 à 14 fois par heure de sommeil chez un jeune adulte et plus avec l'âge. Ces activations brèves ne sont pas perçues par le bon dormeur. Toutefois, si une menace ou une perturbation physiologique secondaire persiste, elles seront plus fortes et activeront le grand cerveau, soit tous les circuits corticaux, afin de préparer tous les muscles vers une réaction de lutte ou de fuite. Si toutefois tout se passe bien, la sentinelle nous autorise à continuer de dormir. Notre rythme cardiaque est alors ralenti, et notre cerveau supérieur est partiellement déconnecté, donc les échanges entre les circuits du cortex, les voies thalamo-corticales et les connexions interhémisphériques diminuent. Si ce n'était pas le cas, nous ne pourrions pas dormir.

DOULEUR CHRONIQUE

Chez les patients « douloureux chroniques », pendant le sommeil, la sentinelle est suractivée. Ces patients maintiennent une suractivité autonome et restent en état de semi-vigilance. Ils perdent environ 40 % de la puissance des ondes cérébrales observées normalement dans les stades de sommeil lent et profond, ou sommeil récupérateur. Leur sommeil en ondes lentes est alors beaucoup moins profond et moins consolidé. Ces patients veulent dormir, mais quelque chose les tient toujours en réaction de lutte.

Une majorité de patients douloureux chroniques ne parviennent jamais à atteindre un sommeil

calme et réparateur. Ainsi, pendant leur sommeil, ils bougent plus, leurs jambes font plus de mouvements, et ils se réveillent fatigués.

Une nuit de mauvais sommeil est suivie d'une journée où se manifestent plus d'épisodes de douleur ou de variabilité dans les rapports de

la douleur. Une journée lors de laquelle se manifestent des douleurs est à son tour suivie d'une nuit de moins bon sommeil et ainsi de suite. Avec le temps, les gens pris dans cette spirale peuvent voir apparaître des troubles d'humeur et des problèmes de mémoire. ◀

LA GESTION DU SOMMEIL NON RÉPARATEUR DES PATIENTS DOULOUREUX CHRONIQUES

1. Pour essayer d'améliorer l'état des patients qui souffrent de douleurs chroniques et dont le sommeil n'est pas réparateur, nous travaillons beaucoup en clinique à l'hygiène du sommeil. Un bon environnement de sommeil, cela veut dire pas trop de bruit, éviter l'exercice physique intense ou les discussions complexes, s'isoler du téléphone ou de l'ordinateur, éviter les repas trop lourds, l'alcool, et les stimulants comme le café en soirée. La qualité du matelas est importante pour certains patients. Beaucoup de patients qui souffrent de douleurs chroniques ont des problèmes d'insomnie : ils mettent plus de 20 à 30 minutes pour s'endormir ou se réveillent et ne se rendorment pas. On leur apprend à faire le vide en soirée ainsi qu'à faire des exercices simples de respiration ou de détente. Nous vérifions aussi si le patient a des troubles respiratoires (ronflements et apnées; somnolence diurne, insomnie, etc.). La liste des médicaments que prennent les patients est aussi revue. Chez certains, la morphine et des antihypertenseurs peuvent perturber le sommeil. C'est la première phase.

2. Dans certains cas, nous faisons suivre ces exercices par de la thérapie cognitive et comportementale. Les patients sont vus en groupe, et les psychologues ou hygiénistes du sommeil travaillent avec eux à leurs habitudes de vie, à l'imagerie mentale comme méthode de relaxation, leur apprend à éviter de regarder le cadran, de chronométrer leur performance, etc. C'est la deuxième phase.

3. Si cela ne va toujours pas, nous vérifions s'il y a en plus des problèmes respiratoires pendant le sommeil – apnées et hypopnées du sommeil, résistance respiratoire ou mouvements périodiques des membres. En général, nous faisons enregistrer ces patients en laboratoire du sommeil sous la supervision de mes collègues Jacques Montplaisir et Pierre Mayer, à l'Hôpital du Sacré-Cœur et au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), respectivement. C'est la troisième phase.

4. Si les patients ne dorment toujours pas mieux, on recommande qu'ils consultent leur médecin pour qu'il leur prescrive des médicaments à court terme. Des somnifères, pour améliorer la qualité de leur sommeil sur de courtes périodes. Si cela ne convient toujours pas, on essaie des médicaments appartenant à certaines familles d'antidépresseurs comme la trazodone (qui a un effet sédatif) ou un analgésique comme la prégabaline (qui augmenterait le sommeil profond; stades 3 et 4). En général, on essaie d'éviter les opiacés comme la morphine en soirée, parce qu'elle a tendance à trop déprimer la respiration et à alléger la profondeur du sommeil. Il est préférable d'utiliser les opiacés le jour et d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens en association avec d'autres médicaments le soir. C'est la quatrième phase.

En conclusion, la perturbation cyclique trop fréquente de l'équilibre entre l'activité autonome cardiaque et les ondes cérébrales alpha (trop rapides) et delta (qui favorisent la profondeur du sommeil) est un des signes de l'activité de la sentinelle. Ces activations en sommeil sont aussi fréquentes chez les patients douloureux chroniques que chez les insomniaques, les patients qui ont des mouvements des jambes et les diabétiques. En fait, la douleur n'est pas un plus grand perturbateur du sommeil que bien d'autres pathologies. Par contre, quand les troubles du sommeil s'ajoutent à une pathologie, ce sont deux comorbidités qui se combinent et qui s'aggravent l'une l'autre. Cette accumulation de deux détresses rend les patients désespérés, or, comme nous venons de le voir, il existe des moyens d'aider les patients douloureux chroniques à se sentir mieux, en soulageant leurs douleurs et en favorisant leur sommeil.

COMBATTRE LA MIGRAINE DÈS LES SIGNES PRÉCURSEURS POUR DE MEILLEURS RÉSULTATS

« **A**gir lorsque la douleur est peu importante » est une phrase que les personnes qui souffrent de migraine doivent retenir quand elles décident du bon moment pour prendre leur médicament. Une équipe dirigée par le Dr Peter Goadsby de l'Institut de neurologie de Londres a comparé la réaction à l'almotriptan (Axert) de patients migraineux qui ont pris le médicament en début de crise à celle de ceux qui ont attendu jusqu'à ce que la douleur empire. La probabilité de ne pas ressentir de douleur après deux heures était plus élevée chez ceux qui ont agi au début.

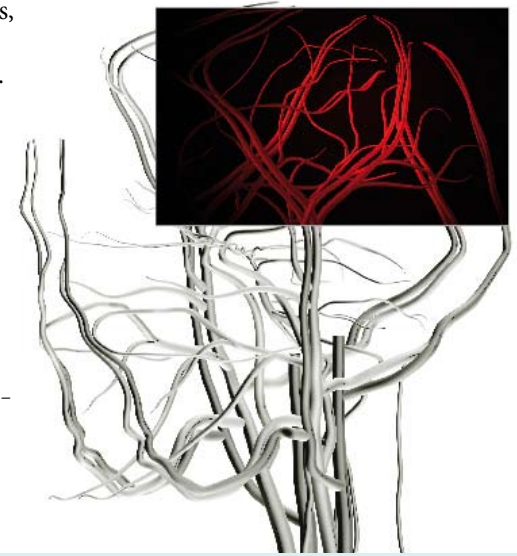
L'étude à quatre volets a inclus plus de 400 patients qui ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 12,5 mg d'almotriptan ou le placebo au moment où l'intensité de la douleur migraineuse était faible et dans l'heure qui a suivi l'apparition des signes, ou lorsque la douleur devenait de modérément intense à intense. Les patients étaient âgés de 38 ans en moyenne, 84 % d'entre eux étaient des femmes et ils subissaient en moyenne 3,7 crises par mois.

Dans les groupes traités par l'almotriptan, 53 % des patients qui ont pris le médicament au début ne ressentaient aucune douleur après deux heures contre 38 % de ceux qui ont attendu – une différence statistiquement significative. Dans les groupes placebo correspondants, les chiffres étaient de 25 % et 17 % respectivement – une différence statistiquement significative contre les groupes almotriptan respectifs.

Moins de 5 % des patients traités de tous les groupes ont rapporté des événements indésirables, et il n'y a eu aucun événement grave.

« Prendre le traitement par l'almotriptan alors que la douleur migraineuse est encore peu intense permet d'en augmenter l'efficacité de façon statistiquement significative et importante du point de vue clinique comparativement au fait de le prendre lorsque la douleur est devenue plus intense », en ont conclu les chercheurs. ◀

Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G et coll. Early vs. non-early intervention in acute migraine – 'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. Cephalalgia 2008;28(4):383-91.



DU NOUVEAU POUR LES PATIENTS QUI SOUFFRENT DE FIBROMYALGIE

Ce n'est que depuis peu que des médicaments ont été approuvés pour traiter la fibromyalgie, une maladie qui affecte environ 900 000 Canadiens dont une large majorité de femmes et dont les principaux symptômes sont une douleur diffuse et continue, un mauvais sommeil et une fatigue excessive.

D'après les résultats récents d'une enquête menée aux États-Unis auprès de 60 rhumatologues par Decision Resources, l'une des principales firmes au monde de recherche et de conseils pour les questions pharmaceutiques et de soins de santé, dont le rapport s'intitule *Fibromyalgia: Upcoming FDA-Approved Antidepressants Must Differentiate Themselves to Find Success*, l'analgésique prégabaline (Lyrica) a des avantages sur la duloxétine (Cymbalta), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, dans le traitement de la fibromyalgie en termes d'efficacité prolongée à six mois. Le rapport mentionne aussi que le score d'innocuité de la prégabaline est légèrement plus élevé puisque ce médicament est associé à un risque moindre de gain pondéral et d'interactions médicamenteuses. La prégabaline est vue comme le produit de référence dans le traitement de la fibromyalgie.

Un autre inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, le milnacipran, est vu

« Des chercheurs canadiens ont découvert que le nabilone, un cannabinoïde synthétique, pourrait représenter une solution de rechange utile contre la douleur fibromyalgique. » ▶▶

dans ce rapport comme le médicament émergeant le plus prometteur.

D'autre part, des chercheurs canadiens ont découvert que le nabilone, un cannabinoïde synthétique, pourrait représenter une solution de rechange utile contre la douleur fibromyalgique.

Le nabilone (Cesamet) est un médicament à prendre par voie orale actuellement approuvé dans le traitement de la nausée et du vomissement aigus liés à la chimiothérapie anticancéreuse.

Le Dr Ryan Skrabek et ses collègues du Rehabilitation Hospital de Winnipeg ont réparti au hasard 40 patients souffrant de fibromyalgie pour recevoir soit le placebo, soit le nabilone dosé de 0,5 mg une fois par jour à 1 mg deux fois par jour pendant quatre semaines.

Après quatre semaines, les patients qui avaient été traités par le nabilone ont vu la mesure de leur douleur à l'échelle visuelle analogique de 10 cm diminuer de

2 cm; il s'agissait de la mesure du point d'aboutissement primaire. Il y a eu aussi des diminutions importantes au questionnaire de mesure de l'impact de la fibromyalgie (QIF) et à l'échelle d'anxiété de ce questionnaire, mais aucune amélioration significative dans le groupe placebo.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par le nabilone comprenaient somnolence, bouche sèche, vertige et ataxie.

« Le nabilone semble être un choix de traitement bien toléré et aux effets bénéfiques pour les patients fibromyalgiques, en particulier dans le soulagement de la douleur et dans l'amélioration fonctionnelle », ont noté le Dr Skrabek et son équipe. ◀

▶ www.decisionresources.com/stellent/groups/public/documents/abstract/dr_040547.hcsp
▶ Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K et coll. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. J Pain 2008;9(2):164-73.

FAIRE TOMBER LES BARRIÈRES

LE RÔLE DES MÉDECINS, DE LA PHARMACOTHÉRAPIE ET DES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

par le **Dr Roman D. Jovey**, directeur médical du programme, CMP Centres de prise en charge de la douleur, médecin directeur, Hôpital de Credit Valley, Addiction Concurrent Disorders Centre, président sortant de la Société canadienne de la douleur

La douleur chronique d'origine non cancéreuse est fréquente, généralement peu reconnue, souvent insuffisamment traitée et coûteuse pour notre société. Examinez ces statistiques :

- ▶ 20 % : il s'agit de la prévalence de la douleur chronique de durée supérieure à six mois comme l'ont montré de vastes études épidémiologiques internationales (Blyth 2001; Eriksen 2003; Breivik 2006).
- ▶ 25 % : pourcentage de personnes interrogées qui ont rapporté avoir des douleurs chroniques dans la *Canadian Chronic Pain Study II* (CCPS II, Boulanger 2007). La prévalence s'est

révélée plus élevée chez les femmes (27 % contre 22 % chez les hommes) et chez les groupes d'âge plus avancés (33 % des participants de 55 ans et plus).

- ▶ 33 % : pourcentage des participants au sondage sur la douleur chronique 2007 de la Société canadienne de la douleur, mené par SES Research (renommée depuis Recherche Nanos), qui souffraient de douleurs modérées à intenses et qui ont perdu un emploi à cause de leurs douleurs.

À noter : 60 % des médecins qui ont participé à la CCPS II pensaient que la douleur chronique n'était pas bien prise en charge au Canada.

LES BARRIÈRES À UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE

Le facteur le plus important en ce qui concerne la prise en charge actuelle de la douleur au Canada est probablement le manque de formation adéquate de la plupart des professionnels en soins de santé. Dans un sondage réalisé en 2007 dans 10 provinces canadiennes sur les programmes universitaires professionnels de médecine, de sciences infirmières, de médecine dentaire, de physiothérapie, de pharmacie et de médecine vétérinaire, Judy Watt-Watson a découvert que les deux tiers de ces facultés n'étaient pas en mesure

d'identifier un enseignement spécifique sur la douleur dans le programme des cours des étudiants. Chose surprenante, les étudiants en médecine vétérinaire recevaient en moyenne cinq fois plus d'enseignement sur le traitement de la douleur que ceux en médecine.

Prendre en charge la douleur d'un patient est souvent considéré comme de faible priorité dans un système médical de pointe orienté vers la maladie. Ce n'est qu'en 2006 qu'une attention institutionnelle adéquate vis-à-vis de l'évaluation et du traitement de la douleur est devenue nécessaire à l'agrément des hôpitaux canadiens.

« Le facteur le plus important en ce qui concerne la prise en charge actuelle de la douleur au Canada est probablement le manque de formation adéquate de la plupart des professionnels en soins de santé. »

Les ressources allouées au traitement adéquat de la douleur au Canada sont terriblement insuffisantes en dépit de la fréquence à laquelle la douleur aiguë et chronique se rencontre en pratique médicale et de l'énorme impact de la douleur sur l'économie. ◀

LES ANALGÉSQUES OPIOÏDES

En 1941, un comité d'experts de l'American Medical Association a publié un rapport sur le traitement de la douleur d'origine cancéreuse qui énonçait ce qui suit : « Il faut condamner l'utilisation des narcotiques dans les cas de cancer en phase terminale s'il est possible de l'éviter... à cause des effets indésirables. L'accoutumance figure en tête de liste de ces malheureux effets. »

En 1986, le Dr John Morgan de la City University of New York Medical School a inventé le terme *opio-phobie* pour décrire « la crainte irrationnelle observée chez les médecins et ne reposant sur aucune preuve que l'utilisation appropriée [des analgésiques opioïdes] poussera les patients à la dépendance. Cette phobie résiste particulièrement au changement puisqu'elle s'est incrustée dans le comportement habituel des médecins. »

L'opio-phobie clinique reste une attitude profondément enracinée chez de nombreux professionnels de la santé. Malgré la publication d'un grand nombre de lignes directrices sur l'utilisation des opioïdes pour traiter la douleur aiguë et d'origine cancéreuse, les médecins et les infirmières incluent encore souvent à contrecœur ces recommandations dans leur pratique clinique. Voici quelques-unes des barrières à une utilisation optimale des opioïdes dans le traitement de la douleur :

- ▶ La conviction historique-sociétale que l'utilisation régulière des opioïdes est intrinsèquement « mauvaise »;
- ▶ Une formation inadéquate et inexacte en ce qui concerne l'utilisation clinique des opioïdes;
- ▶ Des inquiétudes liées à la tolé-

rance à long terme aux opioïdes prescrits;

- ▶ Des doutes quant à l'efficacité des opioïdes sur la douleur chronique;
- ▶ L'« effet effrayant » de l'examen minutieux des pratiques de prescription par les organismes de régulation;
- ▶ La crainte de provoquer une accoutumance iatrogène;
- ▶ Des préoccupations en ce qui concerne le détournement des opioïdes vendus uniquement sur ordonnance vers le marché illicite.

Malgré le fait que la consommation d'analgésiques délivrés uniquement sur ordonnance et l'accoutumance à ces produits représentent un important problème de société, le pourcentage des patients qui souffrent de douleurs et qui sont à risque est encore très faible. Il est possible de réduire encore le risque en dépistant les patients ainsi qu'en prescrivant et en traitant avec prudence.

Margaret Somerville, l'une des éthiciennes canadiennes les mieux connues, a écrit : « Le fait de laisser quelqu'un dans des souffrances et des douleurs évitables doit être vu comme une atteinte grave aux droits fondamentaux de l'homme [et] peut être considéré non seulement comme non éthique, mais aussi comme une négligence. »

Auparavant, la plupart des patients croyaient que la douleur prolongée faisait inévitablement partie de certaines blessures, maladies et interventions médicales. Maintenant, une société plus éduquée et exigeante apprend qu'il est possible de mieux prendre en charge la douleur, quel qu'en soit le type. ◀

LES CANNABINOÏDES (COMPOSANTS DU CANNABIS)

Nous continuons d'accumuler des données scientifiques de base sur les effets analgésiques des cannabinoïdes, et les données sur l'homme évoluent encore. Le premier essai clinique randomisé sur la fumée de cannabis a été publié et il révèle un effet bénéfique sur la douleur neuropathique due au VIH, alors qu'un autre essai récent a montré l'efficacité du nabilone (Cesamet) dans le traitement de la fibromyalgie.

Au Canada, nous disposons depuis 2005 du vaporisateur buccal Sativex contenant à parts égales du Delta-9-tétrahydrocannabinol et du cannabidiol pour traiter la douleur neuropathique liée à la sclérose en plaques. Ce produit est depuis officiellement indiqué dans le traitement de la douleur intense d'origine cancéreuse chez des patients qui reçoivent déjà des opioïdes.

Par ailleurs, la recherche de composés capables de bloquer le métabolisme des cannabinoïdes endogènes en vue d'augmenter leur action se poursuit. On a découvert que le système des cannabinoïdes endogènes jouait un rôle dans la stimulation de l'appétit et les processus d'accoutumance (Lynch 2005, Jhaveri 2007, McCarberg 2007, Abrams 2007, Skrabek 2008). ◀

LES ANTIDÉPRESSEURS

La duloxétine (Cymbalta) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline lancé récemment au Canada pour traiter la dépression majeure, alors que des données cliniques publiées soutiennent son utilisation dans le traitement de la neuropathie diabétique et de la fibromyalgie (Smith 2006, Arnold 2007). ◀

LES MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

La prégabaline (Lyrica), qui était indiquée dans le traitement de la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique et aux névralgies postzostériennes, a été approuvée au Canada pour traiter la neuropathie d'origine centrale due à une lésion de la moelle épinière, à un accident vasculaire cérébral, etc. Aux États-Unis, la prégabaline est aussi approuvée dans le traitement de la fibromyalgie, alors qu'en Europe, elle est indiquée pour traiter le trouble anxieux généralisé. ◀



LE TRAMADOL

Cette molécule a été sur le marché européen pendant presque 30 ans et sur le marché américain pendant plus de 12 ans. Elle a été lancée au Canada il y a deux ans dans une formule combinée à l'acétaminophène (Tramacet), et nous la trouvons maintenant en trois formules à libération contrôlée à prendre une fois par jour (Zytram XL, Ralivia et Tridural). Le tramadol combine les effets d'un agoniste faible des récepteurs opioïdes mu et des effets sur la sérotonine et la noradrénaline qui ressemblent à ceux des inhibiteurs de la recapture de ces neurotransmetteurs. Selon des données probantes, il pourrait être indiqué pour traiter la douleur neuropathique ou nociceptive modérée à modérément intense. D'après sa pharmacocinétique unique et les données publiées pendant 30 ans dans le monde entier, le potentiel d'abus de cette molécule semble être très faible, mais l'arrêt soudain de sa prise pourrait provoquer des symptômes de sevrage (Raffa 2008). ◀

LES PHARMACOTHÉRAPIES FUTURES

Les cellules gliales, dont on pensait traditionnellement qu'elles remplissaient une fonction d'« économie ménagère » au sein du système nerveux central, jouent en fait un rôle important comme cellules immunitaires et comme modulateurs de la douleur.

La microglie activée révèle une série de modifications progressives de la morphologie, de l'expression des gènes, de la fonction et du nombre des cellules gliales. Elle produit et libère plusieurs médiateurs chimiques dont des cytokines proinflammatoires qui sont impliquées dans l'apparition et le maintien d'états douloureux plus intenses comme la douleur neuropathique et qui entravent l'efficacité des opioïdes à maîtriser la douleur (Watkins 2007).

Récemment, une accumulation de données a révélé le rôle important des récepteurs sensibles à l'adénosine-triphosphate (ATP) de la microglie activée dans la douleur neuropathique. L'expression du récepteur P2X4, un sous-type de récepteur sensible à l'ATP, est accrue dans la microglie spinale dans un modèle de lésion nerveuse périphérique, et le fait de bloquer pharmacologiquement ce récepteur P2X4 et de supprimer ses molécules produit une réduction de la douleur neuropathique.

Les taux de plusieurs cytokines dont l'interleukine 6 (IL6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) sont aussi augmentés dans la corne supérieure après une lésion nerveuse, et ces molécules ont été compromises dans la participation à la douleur associée à une lésion nerveuse. L'ATP peut activer

la protéine kinase activée par les mitogènes (*mitogen-activated protein kinase* [MAPK]), ce qui mène à la libération de substances bioactives, dont des cytokines à partir de la microglie. Ainsi, des facteurs diffusibles libérés à partir de la microglie par la stimulation de récepteurs purinergiques sont susceptibles de jouer un rôle important dans l'apparition de la douleur neuropathique. La recherche qui porte sur des bloqueurs de la chimie microgliale est très prometteuse pour la prise en charge de la douleur.

durée d'action plus longue (Akkari 2006).

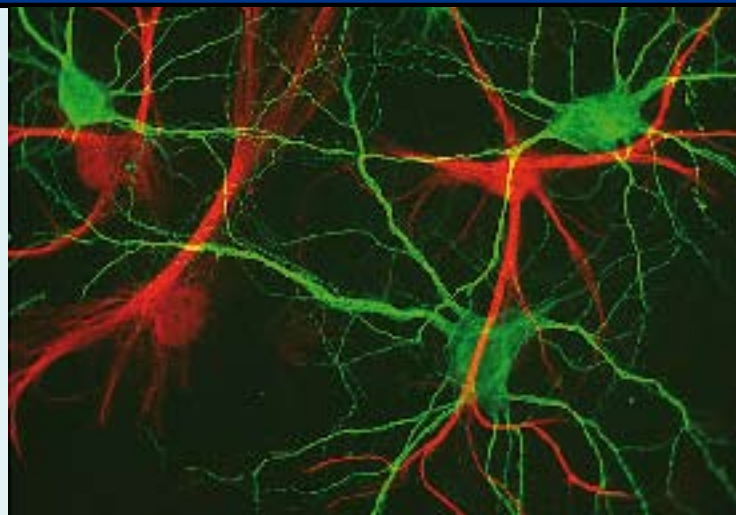
- ▶ La nicotine est connue pour avoir des effets analgésiques chez des modèles animaux, mais elle est neurotoxique à des doses plus élevées. On a donc testé différents composés apparentés, comme des agonistes cholinergiques des récepteurs nicotiques neuroaux (Decker 2004). Une espèce de grenouille arboricole sud-américaine sécrète de l'épipibatidine pour se défendre. Ce produit chimique est 200 fois plus puis-

« Les cellules gliales jouent un rôle important comme cellules immunitaires et comme modulateurs de la douleur. »

- ▶ On a maintenant découvert au moins quatre récepteurs de l'adénosine. Administrée par voie intraveineuse ou intrathécale, celle-ci exerce des effets antinociceptifs et anti-inflammatoires dans des études expérimentales ainsi que dans trois essais cliniques randomisés qui portaient sur la douleur postopératoire chez l'homme. Un soulagement prolongé a été observé après une seule injection chez certains patients qui souffraient de douleur neuropathique. Le défi actuel est de trouver un analogue de l'adénosine qui pourrait être pris par voie orale et qui aurait une

sant que la morphine pour bloquer les signaux de la douleur au niveau de la moelle épinière sur des modèles animaux, mais sa toxicité est importante (Yogeeswari 2006). L'ABT-594, dérivé de l'épipibatidine, est moins toxique et fait l'objet d'études sur l'homme.

- ▶ Les inhibiteurs des canaux sodiques. Nous savons que les neurones lésés expriment des canaux sodiques voltage-dépendants modifiés qui contribuent à abaisser le seuil de décharge des nocicepteurs C (Wood 2004, Cummins 2007). Nous disposons déjà d'un certain nombre de



médicaments antiépileptiques et d'anesthésiques locaux qui bloquent divers canaux sodiques, mais des recherches qui portent sur des médicaments pouvant bloquer les sous-types particuliers de canaux sodiques anormaux exprimés lors d'une lésion se poursuivent.

- ▶ Les canaux calciques voltage-dépendants de type N se trouvent surtout dans la corne supérieure de la moelle épinière. L'oméga-conotoxine MVIIA (ziconotide) a déjà été approuvée aux États-Unis pour traiter la douleur neuropathique intense. Elle ne peut s'administrer que par voie intrathécale pour l'instant, mais des recherches se poursuivent sur d'autres molécules peptidiques produites par de nombreuses espèces de cônes qui sont des mollusques gastéropodes (Wang 2004, Schroeder 2006, Wallace 2006).
- ▶ Les récepteurs vanilloïdes (*transient receptor potential vanilloid 1* ou TRPV1) sont surtout situés sur les fibres nociceptives C. Ils sont stimulés par une chaleur nocive (supérieure à 43 °C) et par la capsaïcine, qui provoque une sensation de brûlure (Knotkova

2008). Certains types de lésions nerveuses peuvent provoquer une régulation positive de ces récepteurs sur les fibres C et Ad normales restantes, occasionnant le phénomène clinique de l'hyperalgésie à la chaleur. La résinifératoxine, un produit extrait de la plante commune *Euphorbia resinifera*, est un autre agoniste puissant de ces récepteurs; elle provoque un flux calcique entrant et la mort sélective de la cellule. Des recherches sur l'élaboration d'agonistes sélectifs du récepteur TRPV1 pour traiter la douleur sont en cours.

- ▶ Depuis que le récepteur NMDA semble être très impliqué dans la sensibilisation centrale et dans la tolérance aux analgésiques opioïdes, de nombreuses recherches se sont orientées vers la mise au point d'antagonistes qui auraient un meilleur profil d'effets secondaires que les choix existants (kétamine, dextrométhorphan, amantadine et mémantine) (Sang 2000, Parsons 2001). Sur le plan clinique, la méthadone est actuellement le médicament antidouleur ayant un effet inhibiteur sur les récepteurs NMDA le plus fréquemment prescrit. ◀

LES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Au fur et à mesure que nos connaissances sur la réponse du cerveau à la douleur augmentent, de futurs traitements potentiels sont élaborés.

▶ Des données neuroscientifiques récentes ont révélé que le cerveau adulte était capable de modifications plastiques considérables dans des régions telles que le cortex somatosensoriel primaire, dont on a d'abord pensé qu'il n'était modifiable qu'au début de la vie. Ces découvertes retentissent sur ce que nous comprenons des mécanismes de la douleur chronique.

La douleur neuropathique et la douleur musculosquelettique sont associées à une réorganisation fonctionnelle du cortex somatosensoriel et du système moteur. Le taux de réorganisation augmente quand la douleur devient chronique chez des patients souffrant de douleurs lombaires chroniques et de fibromyalgie; la réorganisation corticale est corrélée à l'intensité de la douleur dans la douleur du membre fantôme et dans d'autres syndromes de douleur neuropathique. Ces modifications centrales influencent le traitement des affé-

rences douloureuses et non douloureuses au système somatosensoriel ainsi que ses effets sur le système moteur. La plasticité corticale liée à la douleur chronique peut être modifiée par des interventions comportementales qui fournissent une rétroaction aux régions cérébrales qui avaient été modifiées par des souvenirs somatosensoriels de la douleur ou par des agents pharmacologiques qui préviennent ou inversent la formation mal adaptée de souvenirs (Flor 2003).

La thérapie par le miroir et l'imagerie motrice sont deux exemples de tels traitements. Dans la thérapie par le miroir, on demande aux patients qui souffrent de douleur chronique intense dans un membre (p. ex., une douleur au membre fantôme ou un syndrome douloureux régional complexe) de cacher le membre douloureux derrière un miroir et de regarder le reflet de leur membre non douloureux dans le miroir. Pendant qu'ils observent les mouvements du membre non douloureux dans le miroir, leur cerveau s'illusionne en pensant que c'est le membre douloureux et

caché qui bouge – sans qu'ils ressentent la douleur à laquelle ils s'attendent généralement.

Dans l'imagerie motrice, on montre à des patients pareillement souffrants une série d'images des mains ou des pieds droits ou gauches et on leur demande de déterminer rapidement s'il s'agit d'un membre droit ou gauche. La prochaine étape consiste à visualiser le membre douloureux dans les positions variées dans lesquelles il est représenté sur les images. La dernière étape consiste à placer le membre douloureux dans les positions montrées sur les images. Les recherches ont montré que l'utilisation de ces techniques était associée à une réduction de la douleur et à des remaniements de la carte somatosensorielle cérébrale (Moseley 2004, 2005).

- ▶ La distraction est une stratégie bien connue de prise en charge de la douleur. Une recherche récente a démontré une réduction de la douleur aiguë (par exemple, chez les patients brûlés que l'on change de vêtements) lorsque le patient utilise un casque spécial de réalité virtuelle pour regarder un monde

« De nombreuses stratégies sont en cours d'étude pour prendre la douleur en charge et améliorer la qualité de vie des patients qui souffrent. »

simulé par ordinateur. On poursuit les recherches pour appliquer cette technique aux interventions chirurgicales mineures et à d'autres types de douleur (Sharar 2007). Cela pourrait s'appliquer particulièrement à notre plus jeune génération, qui a grandi en jouant régulièrement à des jeux électroniques.

- ▶ La stimulation électrique-magnétique du système nerveux central. Les stimulateurs médullaires implantables sont sur le marché depuis un certain nombre d'années pour traiter divers types de syndromes douloureux. Le prix initial élevé de ces appareils a limité la disponibilité de ce traitement au Canada. L'implantation intracérébrale d'appareils similaires en vue

de stimuler certaines voies fait actuellement l'objet d'une étude pour traiter un certain nombre de pathologies neurologiques, dont la douleur intense réfractaire. Des recherches sont aussi en cours sur l'utilisation d'aimants puissants dans la stimulation magnétique transcrânienne répétitive pour traiter la dépression et la douleur (Megio 2004, Pereira 2007, Leo 2007).

Ce ne sont que quelques exemples des nombreuses stratégies en cours d'étude pour prendre la douleur en charge et améliorer la qualité de vie des patients qui souffrent. En attendant de pouvoir disposer de ces thérapies, les cliniciens doivent optimiser l'utilisation des traitements existants. ◀