



**La recherche sur la douleur en France : les découvertes de l'année**  
**28/11/2024 - 15:15-16:45**

**Modérateur.rice : Radhouane DALLEL**

**Les découvertes de l'année - Radhouane DALLEL**

**Chronicisation de la migraine ; une anomalie de communication dans le cerveau -  
Lénaïc MONCONDUIT**

**Télécommander la douleur chez les animaux en mouvement libre - Guillaume  
SANDOZ**

**Kétamine vs Morphine dans la prise en charge de la douleur - Emmanuel  
MONTASSIER**



## Les découvertes de l'année

R. Dallel 1

1 Neuro-Dol, Inserm, Chu Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne (France)  
DALLEL(1)

### *La perturbation du noyau sous-thalamique participe à la douleur dans la maladie de Parkinson*

La douleur est un symptôme non moteur qui affecte la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Parkinson mais les mécanismes sous-jacents la douleur dans cette pathologie sont encore méconnus. Chez ces patients, la douleur pourrait être liée à des altérations du traitement des informations somatosensorielles dans les noyaux gris centraux, en particulier du noyau sous-thalamique (NST). Cette étude a exploré le rôle de l'interaction entre le NST et la corne dorsale de la moelle épinière dans la physiopathologie de la douleur dans modèle animal de parkinson. Ils ont démontré que les neurones du NST sont capables de détecter les messages nociceptifs, d'en coder l'intensité et de générer une plasticité de type windup. Ces caractéristiques sont totalement perdues après une déplétion dopaminergique. En revanche, la stimulation cérébrale profonde (DBS) du NST, ou son inhibition prolongée, réduit la douleur induite par cette déplétion. Cet effet semble être médié par les projections descendantes sur le tronc cérébral, normalisant ainsi l'intégration des messages douloureux dans la corne dorsale. Cette étude révèle pour la première fois les réseaux nerveux impliqués dans l'analgésie induite par la DBS et souligne le rôle central du NST dans le contrôle nociceptif.

Cette étude a été publiée dans BRAIN : Charles et al. Brain. 2024

### *La méthode d'évaluation de la douleur a-t-elle un impact sur la douleur postopératoire?*

Des études ont montré que les mots négatifs peuvent influencer la perception de la douleur. Il est donc pertinent de questionner l'utilisation systématique d'échelles basées sur le terme "douleur", à la connotation négative, pour évaluer aussi bien les patients douloureux que non douloureux. Les auteurs de cette étude ont émis l'hypothèse que l'utilisation d'une échelle de confort, par rapport à une échelle numérique de la douleur, pourrait réduire la consommation d'opioïdes postopératoires. Dans cet essai randomisé, les patients ont été répartis en 2 groupes : un groupe évalué à l'aide d'une échelle de confort et un autre à l'aide d'une échelle numérique de la douleur. Le critère de jugement principal était la consommation d'opioïdes en salle de réveil. Les résultats montrent que la consommation d'opioïdes est similaire dans les deux groupes, indépendamment du type d'intervention chirurgicale. La majorité des patients n'ont pas eu recours aux opioïdes après l'opération. Aucune différence significative n'a été observée en termes de douleur postopératoire, de nausées et vomissements, ou de satisfaction globale des patients. Cette étude suggère que l'utilisation d'une échelle de confort pour l'évaluation de la douleur n'entraîne pas une réduction de la consommation d'opioïdes comparée à une évaluation standard avec une échelle numérique de la douleur.

Cette étude a été publiée dans BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA: Fusco et al. Br J Anaesth. 2024



### Bibliographie

Charles KA, Molpeceres Sierra E, Bouali-Benazzouz R, Tibar H, Oudaha K, Naudet F, Duveau A, Fossat P, Benazzouz A. Interplay between subthalamic nucleus and spinal cord controls parkinsonian nociceptive disorders. *Brain*. 2024 Jun 25:awae200. doi: 10.1093/brain/awae20

Fusco N, Meuret L, Bernard F, Musellec H, Martin L, Léonard M, Lasocki S, Gazeau T, Aubertin R, Blayac D, Leviel F, Danguy des Deserts M, Madi-Jebara S, Fessler J, Lecoeur S, Cirenei C, Menut R, Lebreton C, Bouvier S, Bonnet C, Maurice-Szamburski A, Cattenoz M, El Alami M, Brocas E, Aveline C, Gueguen L, Noll E, Gouel-Chéron A, Evrard O, Fontaine M, Nguyen YL, Ravry C, Boselli E, Laviolle B, Beloeil H; COMFORT Study Group and the French Society of Anesthesiologists (SFAR) Research Network. Effect of a comfort scale compared with a pain numerical rate scale on opioids consumption in postanaesthesia care unit: the COMFORT study. *Br J Anaesth*. 2024 Sep 6:S0007-0912(24)00400-8. doi: 10.1016/j.bja.2024.06.029.



## Chronicisation de la migraine ; une anomalie de communication dans le cerveau

L. Monconduit 1

1 Neuro-Dol Inserm U1107 - Clermont-Ferrand (France)

La migraine va bien au-delà d'un simple mal de tête. Sa physiopathologie implique non seulement les réseaux trigéminaux de la douleur et leurs voies de modulation descendantes, mais aussi les systèmes de régulation autonome et émotionnels. Il est difficile de concevoir le fonctionnement de ces différents systèmes sans la présence d'un coordinateur central qui harmonise leur communication. Parmi les régions cérébrales susceptibles de jouer ce rôle, le locus coeruleus est particulièrement intéressant. Ce noyau du tronc cérébral est la principale source de noradrénaline dans le cerveau et a la capacité de moduler, tout en étant modulé par, des régions impliquées dans la douleur, dans la régulation du système autonome et dans les émotions. Dans un modèle murin de migraine, nous avons montré que le locus coeruleus établit des connexions directes et indirectes avec les voies nociceptives et entretient des contacts directs avec les vaisseaux sanguins rejoignant la pie-mère. Des études fonctionnelles utilisant des enregistrements extracellulaires simultanés *in vivo* du complexe trigémino-cervical — premier relais central de l'information nociceptive provenant de la sphère orofaciale — et du locus coeruleus révèlent une forte synchronisation entre leurs activités spontanées, avec une précession de l'activité du locus coeruleus, suggérant que ce dernier régule l'excitabilité du TCC par l'activation des récepteurs noradrénergiques. Après des activations trigéminales répétées au niveau de la dure-mère, nous avons observé une rupture du couplage d'activité entre le locus coeruleus et le complexe trigémino-cervical.

Ces résultats mettent en évidence le rôle crucial de la noradrénaline dans la régulation et la modulation de l'information sensorielle par des voies directes et indirectes, ce qui pourrait expliquer l'efficacité des bêtabloquants comme traitement de fond pour la migraine. De plus, une altération des niveaux de noradrénaline pourrait conduire à une augmentation de l'excitabilité cérébrale et à une diminution du seuil de déclenchement de la migraine.



## Télécommander la douleur chez les animaux en mouvement libre

G. Sandoz 1

1 Cnrs - Nice (France)

L'optogénétique et la photopharmacologie, des techniques qui permettent de contrôler l'activité des neurones par la lumière, sont des approches prometteuses pour mieux comprendre la transmission de la douleur. Toutefois, leur usage reste limité en raison de leur coût, des contraintes liées aux animaux de laboratoire et des questions éthiques.

Nous présentons LAKI (Light Activated K<sup>+</sup> channel Inhibitor), un inhibiteur révolutionnaire activé par la lumière, ciblant spécifiquement des canaux potassiques appelés TREK et TRESK, connus pour être impliqués dans la perception de la douleur. En absence de lumière ou sous une lumière ambiante, LAKI reste inactif. Mais en exposant la peau à des éclairs de lumière ultraviolette (365 nm) et bleue (480 nm), on peut bloquer ou débloquent ces canaux instantanément. Cela permet de contrôler rapidement la douleur chez des souris et des vers (nématodes) en mouvement libre, sans les contraindre ni les modifier génétiquement.

Ces résultats montrent que les canaux TREK/TRESK se trouvent aux terminaisons nerveuses responsables de la perception de la douleur et que leur blocage suffit à déclencher cette sensation. Plus encore, LAKI offre la possibilité de contrôler la douleur à distance, de manière non invasive et réversible. Ce nouvel outil est utile pour la recherche sur la douleur, mais aussi pour tester et valider de nouveaux médicaments analgésiques in vivo, sans avoir besoin de manipulations génétiques ou d'infections virales.

### Bibliographie

2024 Eria-Oliveira AS, Folacci M, Chassot AA, Fedou S, Thézé N, Zabelskii D, Alekseev A, Bamberg E, Gordeliy V, Sandoz G\*, Vivaudou M\*, Hijacking of internal calcium dynamics by intracellularly residing viral rhodopsins. *Nature Communications* 2;15(1):65 \* Corresponding authors

2023 Landra-Willm A, Karapurkar A, Duveau A, Chassot AA, Esnault L, Callejo G, Bied M, Häfner S, Lesage F, Wdziekonski B, Baron A, Fossat P, Marsollier L, Gasull X, Boué-Grabot E, Kienzler K and Sandoz G, A photoswitchable inhibitor of TREK channels controls pain in wild-type intact freely moving animals. *Nature Communications* 1;14(1):1160

2021-1 Ávalos Prado P, Häfner S, Comoglio Y, Wdziekonski B, Durantont C, Attali B, Barhanin J and Sandoz G. KCNE1 is an auxiliary subunit of two distinct ion channel superfamilies. *Cell*. 184(2):534-544.e11.

2021-2 Ávalos Prado P, Landra-Willm A, Verkest C, Ribera A Chassot AA, Baron A and Sandoz G. TREK channel activation suppresses migraine pain phenotype. *iScience*. 8;24(9):102961

2019 Royal P, Andres-Bilbe A, Ávalos Prado P, Verkest C, Wdziekonski B, Schaub S, Baron A, Lesage F, Gasull X, Levitz J and Sandoz G. Migraine-associated TRESK mutations increase neuronal excitability through alternative translation initiation and inhibition of TREK. *Neuron*. 101(2):232-245. Recommended by F1000



## Kétamine vs Morphine dans la prise en charge de la douleur

E. Montassier 1

1 Chu - Nantes

Durant l'intervention, nous présenterons les résultats de notre étude multicentrique KETAMORPH. La douleur est un symptôme fréquent chez les patients pris en charge en préhospitalier, souvent traité par des opioïdes comme la morphine. Cependant, la prescription de morphine, même de courte durée, est un véritable problème de santé publique. La kétamine intraveineuse représente une alternative pour soulager la douleur chez les patients traumatisés pris en charge en préhospitalier. Nous avons mené l'étude KETAMORPH, qui a cherché à comparer l'efficacité de la kétamine à celle de la morphine chez 251 patients adultes pris en charge par 10 SMUR en France. Les résultats montrent une réduction de la douleur similaire dans les deux groupes, avec une différence moyenne de 0,1 point, indiquant la non-infériorité de la kétamine. Cependant, les effets secondaires étaient plus fréquents avec la kétamine par rapport à la morphine, mais aucun n'a nécessité d'intervention particulière. La kétamine pourrait donc être une alternative viable à la morphine pour la gestion de la douleur traumatique, notamment dans le contexte de la crise des opioïdes. Dans l'intervention, nous présenterons aussi d'autres études réalisées dans le même contexte de la médecine d'urgence mettant en avant que la kétamine pourrait être utile à la place de la morphine chez les patients pris en charge avec le SMUR ou aux urgences.