

Fondation Unité-Guerra-  
Paul-Beaudoin-Lambrecht-Maïano

## Prix pour la lutte contre la douleur

Créée en 2006 à l'Institut de France, La Fondation Unité-Guerra-Paul-Baudoin-Lambrecht-Maïano a pour objet principal de soutenir la lutte contre la douleur. Pour cela, elle aide des équipes médicales qui cherchent à améliorer les soins et développent la mise en place de soins palliatifs aux malades.

Elle décerne chaque année un prix d'un montant de 15 000 euros dans le domaine de la lutte contre la douleur.

Le Prix 2014 est remis à Didier Bouhassira, directeur de l'Unité INSERM (U-987) de « Physiopathologie et Pharmacologie Clinique de la douleur », pour son projet de recherche portant sur l'« Étude des syndromes douloureux associés à des phénomènes d'hyperalgésie, selon une approche transversale et multidisciplinaire ».



**Didier Bouhassira** a consacré ses recherches à la physiopathologie des grands syndromes douloureux permettant d'envisager de nouvelles stratégies de prise en charge thérapeutique. Il a également développé l'épidémiologie des douleurs et a mis au point de nouveaux outils d'aide au diagnostic des douleurs chroniques, en particulier neuropathiques. Ces questionnaires sont désormais utilisés mondialement.

Il a démontré que l'hétérogénéité des syndromes douloureux associés à des phénomènes d'hyperalgésie était le reflet de la multiplicité des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. De fait, des progrès thérapeutiques dépendent de la mise au point de méthodes adaptées à chaque situation clinique permettant d'identifier des profils spécifiques de patients.

Enfin, il a contribué au développement de nouvelles stratégies innovantes et prometteuses dans le traitement de la douleur, en particulier l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne pour soulager les douleurs dues à la fibromyalgie.

Ce prix lui est décerné aussi bien pour son parcours médical et neuroscientifique, l'étendue de ses connaissances en physiopathologie et en pharmacologie expérimentale, que pour l'originalité de ses découvertes dans le domaine de la douleur.

## Précédents lauréats

**2013** : Sophie Pezet, maître de conférences en Physiologie à l'École supérieure de Physique et de Chimie industrielles (ESPCI-ParisTech) de la ville de Paris (Laboratoire de Plasticité du Cerveau, CNRS UMR 8249), pour son projet de recherche portant sur l'« Étude de la plasticité neuronale au cours de la douleur chronique ».

**2012** : Bernard Laurent, praticien de Neurologie au CHU de Saint-Étienne et responsable du centre antidouleur de Saint-Étienne, pour son projet de recherche : « Le langage de la douleur et son rôle dans la mémorisation d'un fait douloureux. Approche neuropsychologique ».

**2011** : Alain Eschalié, chef de service, directeur de l'UMR

Inserm 766 à Clermont-Ferrand, pour ses travaux de recherche portant sur « les mécanismes de résistance des douleurs neuropathiques aux antidépresseurs sérotoninergiques ».

**2010** : Marcel Chauvin, anesthésiste réanimateur, chef du Service d'anesthésie et de réanimation à l'hôpital Ambroise Paré, Directeur du SAMU 92 et clinicien-chercheur à l'INSERM (U987), pour ses travaux de recherche : « Tests prédictifs de développement d'une hyperalgésie postopératoire et de réponse thérapeutique à l'utilisation de substance antihyperalgésique ».

**2009** : Daniel Le Bars, membre de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) et de l'International association for the Study of Pain (IASP), pour son programme : « Étude des mécanismes d'action des antalgiques morphiniques ».

## Didier Bouhassira : travaux de recherche réalisés et résultats obtenus

Après l'obtention d'un DEA en neuropharmacologie moléculaire en 1986, Didier Bouhassira a soutenu une thèse portant sur l'étude des systèmes de modulation de la transmission des messages nociceptifs chez l'animal, ainsi que sur les mécanismes d'action des opioïdes. Titulaire d'un doctorat en Médecine et d'un doctorat en Neurosciences, il est recruté dès 1993 comme chargé de recherche au sein du laboratoire de Jean-Marie Besson (INSERM U-161). C'est au sein de ce laboratoire que Didier Bouhassira a rapidement fédéré un groupe de cliniciens avec lequel il a développé des travaux de recherche clinique originaux autour de la douleur, ayant donné lieu à des publications internationales.

### Travaux de recherche dans le domaine de la douleur

Au cours de sa thèse au sein de l'équipe de Daniel Le Bars (INSERM U-161), Didier Bouhassira a étudié la transmission des messages dits nociceptifs chez l'animal et les mécanismes d'action des opioïdes. Ces travaux ont notamment contribué à définir le substrat anatomo-fonctionnel et le rôle physiopathologique potentiel des Contrôles Inhibiteurs Diffus Induits par Stimulations Nociceptives (CIDN), représentant un des systèmes endogènes de modulation de la douleur les mieux documentés, tant chez l'animal que chez l'homme.

Dès la fin de sa thèse, il a intégré le laboratoire dirigé par Jean-Marie Besson (INSERM U-161) où il a initialement travaillé comme chargé de recherche en vue de développer un nouvel axe de recherche clinique sur la douleur. Puis, grâce au soutien de Jean-Marie Besson et avec l'aide d'un groupe de cliniciens, Didier Bouhassira a réalisé des travaux portant sur les différents types de douleurs rencontrées en clinique (neuropathiques, postopératoires, viscérales), contribuant ainsi à développer la physiopathologie des grands syndromes douloureux, à valider les questionnaires DN4 et NPSI, et à ouvrir la recherche française en épidémiologie des douleurs.

L'hypothèse présentée par Didier Bouhassira et son équipe porte sur l'expression clinique de la douleur: selon eux, la diversité de l'expression clinique des syndromes douloureux étant le reflet de la multiplicité des mécanismes sous-jacents, des progrès thérapeutiques devraient dépendre de la mise au point de méthodes adaptées à chaque situation clinique permettant d'identifier des profils spécifiques de patients pour cibler de façon plus efficace la prise en charge thérapeutique.

En vue de valider une telle hypothèse, ce chercheur présente une approche multimodale et physiopathologique de la douleur. Les différents symptômes douloureux associés aux lésions nerveuses répondent de façon différentielle à différents traitements, faisant ainsi intervenir des mécanismes distincts ne dépendant pas directement de l'étiologie de la lésion. Il existe des « marqueurs fonctionnels » (évalués au moyen du questionnaire NPSI) définissant des sous-groupes de patients sur une base physiopathologique. De tels résultats pourraient permettre la réalisation d'essais cliniques ciblés au sein de populations de patients mieux définies, et par la suite la proposition d'indications thérapeutiques satisfaisantes.

Ce premier axe de recherche a été complété d'une part par la question de l'application clinique immédiate, d'autre part par la question des stratégies thérapeutiques. D'abord, l'application clinique immédiate est rendue possible grâce au développement d'outils d'aide au diagnostic des douleurs, tels que le questionnaire DN4, en vue d'améliorer le dépistage des douleurs neuropathiques. Ensuite, les stratégies thérapeutiques correspondent à l'application des stimulations magnétiques transcrâniennes dans la fibromyalgie (douleurs musculo-articulaires, fatigue et troubles du sommeil) et aux injections de toxine botulique dans les douleurs neuropathiques. Les stimulations magnétiques transcrâniennes réduisent la douleur; les injections de toxine botulique agissent sur les fibres sensibles, réduisent l'exocytose de neurotransmetteurs et détiennent des effets analgésiques.

À cet égard, le questionnaire DN4 a servi à réaliser une grande enquête nationale qui, pour la première fois en France, a permis d'apporter des informations sur la prévalence des douleurs chroniques, et en particulier des douleurs neuropathiques, dans la population générale.

Aujourd'hui, Didier Bouhassira, en tant que directeur de l'Unité INSERM (U-987) de « Physiopathologie et Pharmacologie Clinique de la Douleur », souhaite poursuivre ses recherches en s'appuyant à la fois sur l'aide des membres de son équipe de recherche, à savoir des cliniciens chercheurs, et sur un réseau de collaborations nationales et internationales. Ce projet porte sur l'étude des syndromes douloureux associés à des phénomènes d'hyperalgésie, selon une approche transversale et pluridisciplinaire.

Afin de réaliser ces travaux, ce chercheur souhaite d'abord parvenir à identifier les facteurs cliniques, psychologiques, fonctionnels ou encore biochimiques afin de mieux cibler les patients susceptibles de développer des douleurs chroniques. Les modèles sur lesquels il s'appuie sont au nombre de deux : le modèle de lésion nerveuse traumatique post-chirurgicale, permettant d'étudier de façon prospective les facteurs de développement des douleurs neuropathiques postopératoires, et le modèle de l'hyperalgésie diffuse induite par les inhibiteurs des aromatases - prescrits notamment comme traitement adjuvant dans le cancer du sein, permettant de déterminer certains des facteurs de risque potentiellement impliqués dans le développement de l'hyperalgésie diffuse.

Didier Bouhassira souhaite également poursuivre ses recherches sur les mécanismes et applications cliniques de la STMr (Stimulations Magnétiques Transcrâniennes Répétitives) dans le but de vérifier l'intérêt d'une telle approche dans le traitement d'un syndrome dysfonctionnel, à savoir l'intestin irritable. Enfin, il s'agit pour lui de mettre à épreuve l'hypothèse selon laquelle les effets du traitement des douleurs neuropathiques par la toxine botulique sont plus importants chez les patients présentant une hyperalgésie.

En somme, c'est une approche pluridisciplinaire et transversale des syndromes douloureux ainsi qu'une méthode clinique et thérapeutique au cas par cas, que privilégie Didier Bouhassira.

---

## 10 principales publications

- **Bouhassira D**, Danziger N, Attal N, Guirimand F : 2003, *Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli*. **Brain**. 126: 1068-1078.
- Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, **Bouhassira D** : 2004, *Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response*. **Neurology**. 62: 218-225.
- **Bouhassira D**, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier M, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F : 2004, *Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory*. **Pain**. 108: 248-257.
- **Bouhassira D**, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet F, et al. : 2005, *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. **Pain**. 114: 26-36.
- Ducreux D, Attal N, Parker F, **Bouhassira D** : 2006, *Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia*. **Brain**. 129: 963-76.
- Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, **Bouhassira D** : 2007, *Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia*. **Brain**. 130: 2661-2370.
- **Bouhassira D**, Lanteri-Minet L, Attal N, Laurent B, Touboul C : 2008, *Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population*. **Pain**. 136: 380-387.
- Ranoux D, Attal N, Morain F, **Bouhassira D** : 2008, *Botulinum toxic type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain*. **Ann Neurol**. 64: 274-83.
- Hatem SM, Attal N, Ducreux D, Gautron M, Parker F, Plaghki L, **Bouhassira D** : 2010, *Clinical, functional and structural determinants of central pain in syringomyelia*. **Brain**. 133: 3409-22.
- Attal N, Masselin-Dubois A, Martinez V, Jayr C, Albi A, Fermanian J, **Bouhassira D**, Baudic S : 2014, *Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort*. **Brain**. 137: 904-17.