



## KIOSQUE Douleur

la newsletter de l'actualité scientifique de la SFETD

Février 2014



**Les relations entre anxiété, dépression et douleur ; étude longitudinale pendant deux ans d'une cohorte de patients blessés aux extrémités des membres inférieurs.**

Par Bertrand Lionet, psychologue clinicien (CH de Dunkerque)

Article commenté:

**Longitudinal relationships between anxiety, depression, and pain: results from a two-year cohort study of lower extremity trauma patients.**

Renan C Castillo et al. Pain decembre 2013.

Il s'agit de l'étude d'un groupe de 545 patients souffrant de douleurs suite à une atteinte traumatique des extrémités des membres inférieurs, suivis et évalués sur le plan thymique et sur le plan algique à leur sortie de l'hôpital, puis à trois, six, douze et vingt-quatre mois. Ce travail porte donc sur l'association entre les facteurs émotionnels en lien avec la douleur et leur impact sur son évolution.

Les facteurs émotionnels pris en compte sont l'anxiété et la dépression, évalués à partir du BSI Brief Symptom Inventory. La composante algique est évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA) et concerne essentiellement l'évolution de son intensité.

Cette recherche s'intéresse donc aux facteurs de chronicisation de la douleur aiguë et plus particulièrement au rôle des émotions négatives telles que la dépression et

l'anxiété. Les précédents travaux sur le sujet suggèrent que la douleur a un impact négatif sur la thymie et réciproquement, anxiété et dépression pourraient expliquer la persistance de la douleur dans la durée. Dans cette étude, anxiété et dépression sont comprises au sens large, c'est-à-dire par rapport à l'existence de signes et de symptômes anxieux ou dépressifs.

Les limites méthodologiques repérées par les auteurs concernent celles inhérentes au recueil des données, à la perte de participants et au choix des outils d'évaluation. Les auteurs ne s'engagent pas formellement sur des liens de causalité entre les facteurs étudiés, néanmoins, cette causalité est suggérée dans la discussion des résultats en s'appuyant sur une certaine temporalité des phénomènes.

En particulier, ils distinguent une phase précoce et une phase tardive. La phase précoce recouvre la première année lors de laquelle l'augmentation de la douleur est associée à une augmentation des signes anxieux et dépressifs et inversement. Sur cette période, douleur, dépression et anxiété se renforcent mutuellement.

Par contre, lors de la seconde phase recouvrant la seconde année, seule l'intensité de l'anxiété est significativement corrélée avec l'intensité algique. Au cours de cette seconde phase, pour les auteurs, l'anxiété peut être considérée comme un facteur prédictif de l'augmentation de la douleur.

Cette étude met à nouveau en relief l'association entre la douleur et les facteurs émotionnels en proposant un lien temporel où, tout d'abord, la douleur influe sur les affects anxio-dépressifs puis, dans un second temps, l'anxiété tend à majorer et à chroniciser la douleur.

Ces résultats sont concordants avec les travaux actuels sur la participation des facteurs émotionnels et du mode de pensée catastrophiste dans le passage de la douleur aiguë à la douleur chronique. Ils rappellent, s'il en était besoin, l'intérêt de distinguer douleur aiguë et chronique, parce qu'elles impliquent des mécanismes psychologiques différents.

Les auteurs remarquent qu'il faudrait détailler davantage l'évaluation de la douleur et de ses composantes pour affiner leur analyse.

Ils recommandent une prise en charge précoce des douleurs, mêmes d'intensité modérée ou faible qui concernent la majorité de leurs sujets, puisque les résultats montrent que ce n'est pas l'intensité de la douleur qui conditionne sa chronicisation. Par contre, les traitements existants ou envisagés ne sont pas abordés dans l'article.

*Cette étude permet d'affiner comment la douleur et les facteurs émotionnels évoluent conjointement à court et moyen termes et de spécifier l'association de l'anxiété avec la chronicisation de la douleur. Ceci étant, cette étude invite à poursuivre les recherches sur la nature des liens entre ces différents facteurs, si elle suggère des liens directs elle ne les démontre pas. Elle reste également ouverte sur la participation de facteurs connexes tels que les croyances ou le sentiment d'auto efficacité.*

---



## **Effets de la résection du nerf gustatif et / ou ovariectomie sur l'aversion à la capsaïcine chez la ratte.**

Par Vianney Descroix (Consultation douleur orofaciale chronique – Service d'Odontologie CHU Pitié Salpêtrière Paris)

Article commenté :

### **Effects of gustatory nerve transection and/or ovariectomy on oral capsaicin avoidance in rats.**

Boucher Y et al. Pain. 2014 Jan 24. pii: S0304-3959(14)00041-4. doi: 10.1016/j.pain.2014.01.020. [Epub ahead of print]

Les stomatodynies (*burning mouth syndrome* en anglais) sont des douleurs buccales chroniques, dont l'incidence est plus élevée chez les femmes en périménopause et qui pourrait être liée à des lésions nerveuses gustatives. Les auteurs de l'étude ont testé les effets de la lésion bilatérale de la corde du tympan (CT), accompagnée ou non d'une ovariectomie, à l'aide du test d'aversion à la capsaïcine chez la ratte. Ils ont ensuite quantifié l'expression de la protéine Fos après stimulation linguale nociceptive à la capsaïcine. Les animaux avaient un accès limité à des solutions contenant de la capsaïcine à différentes concentrations (0,33-33 $\mu$ mol/L) vs véhicule. La consommation a été évaluée à la fois par le volume de liquide ingéré et le nombre de léchées. L'aversion a été testée avant et 0,5 , 3 , 6 , 9 et 12 mois après les interventions chirurgicales suivantes : 1) section bilatérale de la corde du tympan (CTx); 2) ovariectomie (Ovx); 3) CTx + Oxv ou 4) intervention sham. Avant chirurgie, la consommation de capsaïcine était négativement corrélée à la concentration de capsaïcine, avec un seuil situé entre 0,1 et 0,3 ppm. La majorité des léchées survenait lors des premières 9 minutes d'exposition. Globalement sur la période de 12 mois, le groupe CTx ne montrait pas de diminution de la consommation de capsaïcine sauf à 6 et 9 mois pour certaines concentrations. Les rats du groupe Oxv évitaient toujours la capsaïcine ; ils présentaient de plus une immunoréactivité c-Fos évoqué par la capsaïcine dans le sous-noyau caudal de trijumeau dorsomédial (Vc) plus élevée que celle de tous les autres groupes traités. Que la CTx, avec ou sans Oxv, n'augmente pas

l'aversion pour la capsaïcine indique que des dommages du système gustatif ne désinhibent pas la transmission nociceptive trigéminale.

*Les mécanismes étio-pathogéniques des stomatodynies qui mêlent souvent des symptômes sensitifs (brûlure) et gustatifs (dysgueusie) restent méconnus. De plus en plus d'arguments plaident pour une origine neuropathique avec composante hormonale. Les auteurs de cette étude ont voulu tester l'hypothèse trigémino-gustative qui postule une inhibition tonique du système gustatif sur les inputs nociceptifs trigéminaux. Les résultats des lésions gustatives sélectives sur la consommation de capsaïcine et de l'expression du marqueur nociceptif c-fos contredisent cette hypothèse. Une partie de l'intérêt de ces données tient à la durée des observations, 12 mois ; ce qui est long chez le rat. Ils confirment, par ailleurs, des études précédentes de la même équipe réalisées cette fois en aigu. Il est également intéressant de remarquer que l'ovariectomie utilisée pour modéliser les effets de la ménopause, diminue les seuils de sensibilité douloureuse buccale chimique ; ce qui concorde avec les données cliniques. Ces données sont en revanche difficiles à transposer en clinique humaine, car le test à la capsaïcine utilisé chez l'animal n'est pas pleinement validé chez l'Homme (ou plutôt la Femme) pour la stomatodynie.*

---



**Effets d'une supplémentation en vitamine D sur les patients fibromyalgiques : étude randomisée contrôlée contre placebo.**

Par Anne-Priscille Duc Trouvin (CHU Rouen)

Article commenté:

**Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome : a randomized placebo-controlled trial.**

Wepner F. et al. Pain 2014 ; 155 : 261-268

Le rôle de calcifédiol dans la douleur chronique est un sujet largement débattu. Des taux de calcifédiol faibles dans le sérum sont particulièrement fréquents chez les patients ayant une douleur sévère et le syndrome de la fibromyalgie (FM). Il n'y a actuellement que peu de preuves du rôle de la vitamine D chez ces patients. À la connaissance des auteurs, il n'y a actuellement aucune étude contrôlée randomisée publiée sur le sujet.

Trente patients (27 femmes, 3 hommes) avec une FM selon les critères ACR de 1990 et de 2010, avec des niveaux de calcifédiol sérique < 32ng/mL (80nmol/L), ont été randomisés en 2 groupes : un groupe traitement (GT) et un groupe contrôle (GC). L'objectif était d'atteindre des taux de calcifédiol entre 32 et 48ng/mL à 20 semaines grâce à une supplémentation orale avec cholécalciférol. Le GC a reçu un placebo. L'hypothèse principale est que des taux élevés de calcifédiol devraient se traduire par une réduction de la douleur (EVA). D'autres variables ont été évaluées à l'aide des questionnaires SF-36, l'HAD, le FIQ, et la sous-échelle de somatisation du Symptom Checklist -90- révisée.

Une réduction marquée de la douleur a été noté au cours de la période de traitement dans le GT : l'analyse de variance a montré un effet de groupe significatif de diminution de l'EVA. Sur les différents questionnaires, il n'a pas été noté de différence ni entre les groupes ni au cours du temps pour le SF36, le HAD et l'échelle de somatisation. Pour le FIQ, il est noté une amélioration faible dans les 2 groupes.

L'optimisation des taux de calcifédiol chez les patients fibromyalgiques a eu un effet positif sur la perception de la douleur. Ce traitement peu couteux avec un bon profil de tolérance peut ainsi être envisagé chez les patients atteints de FM. Cependant, d'autres études avec des nombres plus importants de patients sont nécessaires pour valider cette hypothèse.

**Table 3**  
VASI at time points 1 to 5.

	Group	VASI mean	SD	N
Week 1 (time point 1)	CC	62.0	20.275	15
	IC	68.7	12.531	15
	Total	65.0	17.312	30
Week 5 (time point 2)	CC	71.8	22.720	15
	IC	57.6	13.056	15
	Total	65.6	20.050	30
Week 13 (time point 3)	CC	61.1	26.259	15
	IC	50.6	25.005	15
	Total	56.5	25.736	30
Week 25 (time point 4)	CC	64.5	16.142	15
	IC	53.4	29.313	15
	Total	59.6	23.043	30
Week 49 (time point 5)	CC	55.2	20.407	15
	IC	55.2	21.792	15
	Total	55.2	21.140	30

*Cette étude est la première randomisant un traitement de supplémentation par vitamine D contre placebo dans la fibromyalgie spécifiquement. Elle fait suite à 2 études de cohorte ayant montré une amélioration de la symptomatologie de la fibromyalgie après correction des taux de calcifédiol. Les auteurs rappellent que le*

*taux cible de calcifédiol est encore débattu actuellement, l'augmentation des normes permettrait peut être d'obtenir des résultats encore plus probants.*

*La diminution d'EVA entre l'inclusion et la 13ième semaine de traitement est notable passant de 68.7/100 à 50.6/100, alors que dans le même temps l'EVA ne varie que d'1 point/100 dans le groupe contrôle. Une étude vient toutefois contredire les résultats de Wepner et al. En effet Warner et al., en 2008, ont comparé 184 patients souffrant de douleurs musculo-squelettiques diffuses à 104 patients suivis pour arthrose ; il apparaît tout d'abord que les taux de vitamines D n'étaient pas différents entre les 2 groupes. D'autre part, ils ont randomisé 50 patients du groupe douleurs diffuses ayant un taux de vitamine D <20ng/ml pour recevoir 3 mois de supplémentation en vitamine D ou 3 mois de placebo ; il n'a pas été retrouvé d'effet lié au traitement sur la variation d'EVA entre les 2 groupes contrairement aux résultats de Wepner et al. Dans l'étude de Warner, il est à noter que les patients du groupe douleurs diffuses ne sont pas spécifiquement des patients fibromyalgiques.*

*Ce résultat positif reste donc à pondérer, d'une part par la faiblesse de l'effectif de cette étude et d'autre part, par les résultats contradictoires avec l'étude de Warner et al.*

---



## **Efficacité et sécurité d'emploi du tanezumab comparé au naproxène dans la lombalgie chronique**

Par Xavier Moisset (CETD de Boulogne, CHU de Clermont-Ferrand)

Article commenté:

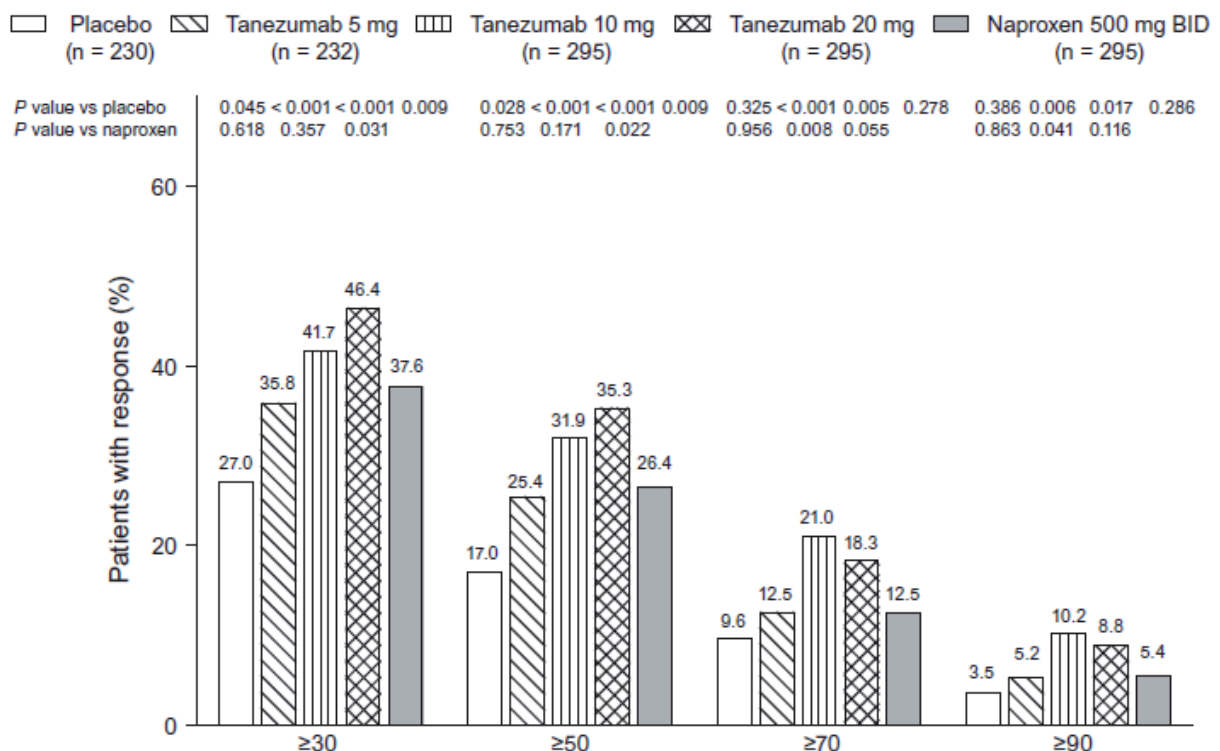
### **Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain.**

AJ. Kivitz et al. Pain. 2013 154(7) :1009-21.

Le tanezumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe de façon spécifique le NGF (nerve growth factor). Dans cette large étude de phase 2b (détermination de la

dose thérapeutique), l'efficacité et la sécurité d'emploi du tanezumab pour le traitement des lombalgies chroniques étaient évaluées par rapport au naproxène (500mg deux fois par jour). L'étude était effectuée en double aveugle en utilisant un double placebo. Deux perfusions IV étaient réalisées à 8 semaines d'intervalle. La dose de tanezumab était de 5mg, 10mg ou 20mg. L'efficacité était évaluée sur la douleur moyenne présente lors de la 16<sup>e</sup> semaine.

La douleur était réduite significativement dans les groupes tanezumab 10 et 20mg ( $p < 0.001$ ), ainsi que dans le groupe naproxène ( $p = 0.035$ ) par rapport au placebo. De plus, le tanezumab aux doses de 10 et 20mg était supérieur au naproxène ( $p = 0.035$  et  $p = 0.006$  respectivement).



**Pourcentage de patients présentant une diminution de leur EVA de 30, 50, 70 et 90%**

Certains effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe tanezumab, en particulier à la dose la plus élevée avec 13 % des patients décrivant des paresthésies, 11 % des arthralgies et 6 % des douleurs des extrémités.

*Cette étude confirme l'intérêt antalgique potentiel de cet anticorps monoclonal anti-NGF. Il est important de noter que la durée de suivi est courte pour une pathologie chronique et que des études plus prolongées sont nécessaires. De plus, ce produit n'est pas dénué d'effets indésirables, puisque la FDA (food and drug administration) avait même stoppé momentanément les essais concernant ce médicament en raison de plusieurs cas d'arthrose rapidement progressive. Le développement de ce produit a repris en 2012 avec une surveillance renforcée.*

*Les études portant sur les anti-NGF sont toutes en faveur d'un potentiel antalgique important de cette nouvelle classe thérapeutique pour la prise en charge des douleurs*

*fréquentes et moyennement soulagées que sont l'arthrose et les lombalgies chroniques. Néanmoins, seuls 1/3 des patients ont une réduction de leur douleur de plus de 50 %. De plus, la sécurité d'utilisation à long terme mérite d'être évaluée avec la plus grande attention. Enfin, si ces molécules arrivent sur le marché, le problème du coût de ce traitement risque de se poser, puisqu'il devrait se chiffrer en milliers d'euros par an et par patient...*