



KIOSQUE Douleur

La newsletter de l'actualité scientifique de la SFETD

Avril 2015



La chirurgie de la douleur en 2015

Par Marc Lévêque, neurochirurgien, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Article commenté :

Neurosurgical treatment of chronic pain.

Fontaine D et al. Neuro-Chirurgie. 2015;61(1):22-29.

Aujourd'hui, plus de soixante-dix ans après l'ouvrage fondateur de René Leriche « La chirurgie de la douleur », cette discipline comporte deux branches. D'une part, la chirurgie lésionnelle qui consiste en l'interruption sélective de l'influx nociceptif voir en la destruction des générateurs de la douleur — des techniques aujourd'hui utilisées dans les douleurs cancéreuses résistantes aux morphiniques, mais également dans de rares cas de douleurs neuropathiques réfractaires —. D'autre part, les techniques de neuromodulation cherchant à renforcer les voies descendantes, qu'il s'agisse de la stimulation électrique (stimulation nerveuse périphérique, médullaire, stimulation corticale ou cérébrale profonde) ou de l'administration intrathécale de produits antalgiques (morphine, anesthésiant, ziconotide). Ces techniques de neurostimulation sont indiquées en cas de douleurs neuropathiques chroniques quand aux injections intrathécales, selon la molécule antalgique choisie, elles peuvent être utilisées dans la douleur du cancer et également pour certaines douleurs neuropathiques. Aujourd'hui, ces différentes techniques chirurgicales lésionnelles et de neuromodulations

peuvent apporter un soulagement, parfois spectaculaire, à des patients bien sélectionnés et résistants à tous les autres traitements antalgiques. La qualité de ce résultat est ainsi déterminée par la rigueur des indications.

Cette synthèse claire sur la chirurgie de la douleur, rédigée conjointement par les équipes de Nice, Lyon et Lille, mériterait d'être lue par tous ceux qui s'intéressent au traitement de la douleur chronique.

Cet article didactique de huit pages présente également l'avantage d'être en français ... et en libre accès !

→ Cliquez ici

Pour ceux qui souhaiteraient approfondir cette thématique, mentionnons l'ouvrage collectif « Chirurgie de la douleur » que nous avons coordonné et publié, le mois passé, aux Editions Lavoisier.

→ [Retrouvez l'ouvrage en cliquant ici](#)



Héritabilité du catastrophisme à la douleur et associations avec la réponse douloureuse expérimentale : une étude sur des jumeaux

Par Yannick Barde-Cabusson, Kinésithérapeute libéral, Le Cap d'Agde

Article commenté :

Heritability of pain Catastrophizing and associations with experimental pain outcomes: a twin study.

Trost Z, Strachan E, Sullivan M, Vervoort T, Avery AR, Afari N.
Pain. 2015 Mar;156(3):514-20.

Contexte : de nombreuses études ont montré une association entre catastrophisme face à la douleur et résultats défavorables dans la prise en charge des douleurs aiguës et chroniques. Un haut niveau de catastrophisme est associé à une intensité de douleur, une détresse psychologique et une incapacité plus importantes. La majeure partie des recherches actuelles concernent l'étude des origines de ce catastrophisme et les mécanismes par lesquels il impacte les la douleur.

Objectifs : l'objectif principal de ce travail était d'examiner l'héritabilité du catastrophisme en utilisant des jumeaux homo- et hétérozygotes (proportion de variance en fonction de la génétique, de l'environnement commun ou des effets d'un environnement unique). Le second objectif était d'examiner si l'association entre ce catastrophisme et les réponses douloureuses à une épreuve nociceptive de type CPT (Cold-Pressor Task) pouvait être attribuable, au moins en partie, à une génétique et/ou une exposition environnementale commune.

Méthode : des jumeaux monozygotes et dizygotes de même sexe âgés entre 18 et 65 ans ont été recrutés pour participer à cette étude. Les critères d'exclusion étaient : une condition médicale pouvant interférer avec les mesures de l'étude, la prise de stéroïdes, d'opioïdes, ou d'une médication antalgique, un BMI <18.5kg/m², être enceinte, présenter des neuropathies, être amputé, etc.

Critères de mesures retenus : le catastrophisme était évalué par le Pain Catastrophizing Scale (PCS) et la tolérance à l'immersion (temps entre l'immersion et le retrait de la main) et la tolérance à la douleur (temps entre l'apparition de la douleur et le retrait de la main) étaient mesurées par Cold-Pressor Task (CPT).

Résultats : 103 paires de jumeaux homozygotes et 97 paires de dizygotes ont participé à cette étude.

Association entre catastrophisme et réponse douloureuse au test de CPT : les scores au PCS étaient fortement associés aux résultats du CPT : les scores les plus hauts au PCS étaient significativement associés avec un temps de tolérance à l'immersion plus court et une tolérance à la douleur amoindrie (tableau 2 de l'article).

Estimation de l'héritabilité du catastrophisme à la douleur : les scores au PCS montraient une corrélation statistiquement plus grande chez les paires de jumeaux monozygotes comparativement aux dizygotes chez qui la corrélation était non significative. L'estimation de l'héritabilité du catastrophisme à la douleur était estimée à 37 %, la variance restante de 63 % étant imputable à l'influence unique de l'environnement (tableau 4 de l'article).

Estimation de l'héritabilité de la réponse douloureuse au CPT : la tolérance à l'immersion et la tolérance à la douleur montraient une plus forte corrélation chez les paires homozygotes comparativement aux paires dizygotes. Elles présentaient respectivement une héritabilité évaluée à 55 % et 52 % alors que la contribution unique de l'environnement était estimée à 45 % et 48 % (tableau 4 de l'article).

Relation entre PCS et CPT : les associations observées entre catastrophisme à la douleur et résultats au CPT n'étaient pas attribuables à une génétique partagée ou une exposition environnementale commune (tableau 5 de l'article) ; ces résultats pourraient suggérer une relation directe entre catastrophisme et réponse douloureuse.

Conclusion : le catastrophisme à la douleur est significativement associé aux réponses douloureuses provoquées par un CPT. Cette dramatisation présente un caractère héréditaire

significatif. La relation entre catastrophisme et réponse douloureuse au CPT semble directe et non pas en lien avec une génétique ou un environnement partagé.

Commentaires : si le catastrophisme émerge aujourd'hui comme fort prédicteur de la douleur, peu d'études se sont intéressées de manière aussi détaillée à l'héritabilité du catastrophisme et à son lien avec la réponse à la nociception. Les chiffres mentionnés par l'équipe de M. Sullivan sont similaires à ceux retrouvés chez Angst et al. qui mentionnent une variance de 49 % à la tolérance à l'immersion imputable à des facteurs génétiques (1). L'héritabilité du catastrophisme à la douleur ne semble pas en lien avec l'héritabilité des réponses à la nociception. Si l'association directe potentielle entre catastrophisme et réponse douloureuse semble se dessiner à travers cette étude (allant dans le sens de considérer le catastrophisme comme un facteur de risque significatif au développement de réponses douloureuses défavorables et donc de le cibler prioritairement dans nos interventions), de futurs travaux devront déterminer la direction de cette association, en clarifier les mécanismes et en dégager les médiateurs potentiels. L'identification des facteurs environnementaux modifiables (ex : une exposition excessive à des stimuli douloureux) et l'examen des mécanismes génétiques, environnementaux et socio-culturels contribuant au catastrophisme à la douleur peuvent amener une prévention et un traitement plus efficace (2).

Références :

Angst MS, Phillips NG, Drover DR, Tingle M, Ray A, Swan GE, Lazzeroni LC, Clark JD. Pain sensitivity and opioid analgesia: a pharmacogenomic twin study. *Pain*. 2012 Jul;153(7):1397-409.

Smeets RJ, Vlaeyen JW, Kester AD, Knottnerus JA. Reduction of pain catastrophizing mediates the outcome of both physical and cognitive-behavioral treatment in chronic low back pain. *J Pain*. 2006 Apr;7(4):261-71.



Le paracétamol : pas aussi inoffensif qu'on le pense ?

Par Alexandre Saadi, CETD GH Cochin - Hôtel Dieu, Paris

Article commenté :

Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies.

Roberts E *et al. Annals of the Rheumatic Diseases* 2015. doi:10.1136/annrheumdis 2014-206914.

Introduction :

Le paracétamol est l'antalgique le plus utilisé et est recommandé en première intention dans de multiples indications de douleurs aiguës et chroniques. Il a fait l'objet récemment de plusieurs alertes et mises en garde, qui concernent des risques très variés, en dehors de son hépatotoxicité connue. L'imputabilité du paracétamol dans des événements indésirables graves, notamment cardio-vasculaires, a été rapportée dans une récente méta-analyse portant sur l'utilisation du paracétamol dans l'arthrose de la hanche et du genouⁱ, dans des études observationnelles.

Méthode :

Les auteurs ont réalisé une revue d'études observationnelles anglophones publiées sur *Medline* et *Embase* jusqu'au 1^{er} Mai 2013. Les essais contrôlés randomisés ont été exclus, car de durées trop courtes pour l'observation d'évènements indésirables. Le critère principal était la survenue d'évènements indésirables : mortalité, accidents cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hypertension), gastro-intestinaux (hémorragies) et rénaux (débit de filtration glomérulaire (DFG)), dans des populations adultes prenant de 0,5 à 1g de paracétamol per os toutes les 4 à 6h, maximum 4g/j versus non-usage.

Résultats :

8 études sur les 1888 identifiées ont été analysées. Seule une méta-analyse de l'incidence de hypertension a été possible.

4 études ont révélé une augmentation du risque cardiovasculaire RR= 1,63 (1,58 – 1,68). 1 étude rapporte l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC 1,68 (1,10 – 2,57). 2 études rapportent de nouveaux cas d'hypertension.

1 étude rapporte une augmentation des événements gastro-intestinaux (ulcères et hémorragies digestives) RR= 1,49 (1,34 – 1,66).

3 des 4 études rapportant des effets indésirables rénaux, montrent une diminution de ≥ 30 ml/min/1,73m² du DFG, OR= 2,19 (1,4 – 3,43). 1 étude rapporte un cas d'insuffisance rénale aiguë.

Chacun de ces risques d'évènements indésirables obéissait à une relation dose-effet.

Conclusion :

Bien qu'il s'agisse d'une étude observationnelle comportant de nombreux biais, la relation dose-effet du paracétamol sur la survenue d'évènement indésirable suggère que, comme toute prescription médicamenteuse, le paracétamol impose un calcul du bénéfice/risque surtout à forte dose et au long cours.

Commentaires :

Cette revue de littérature est limitée par le faible nombre d'études analysées (8 sur 1888), leurs faibles niveaux de preuves liées au caractère observationnel, bien qu'elles incluaient de larges cohortes (de 801 à 382 404 sujets) et une durée de suivi de 2 à 20 ans.

Cinq des études étaient réalisées dans des populations très particulières : chez de jeunes infirmières et des médecins de sexe masculin, limitant la généralisation des résultats. Beaucoup d'études n'ont pas relevé les prises concomitantes de médicaments, notamment d'AINS. De plus, dans les études ouvertes paracétamol versus absence de traitement, les patients traités étaient plus compliqués que les patients non traités ; ce qui conduit à des résultats biaisés.

Les auteurs anglais ont effectué une méta-analyse d'études observationnelles ou registres, ayant inclus des patients recevant du paracétamol. Les événements évalués ayant servi à sélectionner les études étaient la mortalité totale, les événements cardiovasculaires, les événements indésirables gastro-entérologiques et les altérations de fonction rénale.

Les résultats de ce travail suggèrent que l'utilisation du paracétamol à forte dose et de façon chronique augmente chacun des risques étudiés par rapport à sa non utilisation. Ce qui tend à soutenir une relation de cause à effet est l'observation d'une relation dose-réponse pour chaque événement pris en compte : plus la dose prise de paracétamol était importante, plus la probabilité d'observer l'effet était importante. Les taux relatifs d'événements ne sont volontairement pas cités ici, car leur valeur est limitée du fait de la méthode utilisée et du faible nombre de données sur lesquelles ils reposent. Par ailleurs, les études ont une durée limitée, réduisant la possibilité de connaître les effets à long terme du paracétamol.

Les résultats de la méta-analyse sur l'incidence de l'hypertension sont par ailleurs paradoxales en ce qui concerne la durée de prise : si ce risque est significatif pour une incidence de 5 à 14 jours par mois RR 1,26 (1,14 – 1,39 ; $I^2=30\%$) et pour une incidence de 15 à 21 jours par mois RR 1,40 (1,15 – 1,70 ; $I^2=45\%$), il n'est plus significatif pour une incidence ≥ 22 jours par mois RR= 1,52 (0,92-2,51 ; $I^2=91\%$).

Les auteurs indiquent aussi et insistent sur les limites de leur méthode : des facteurs confondants ne peuvent être exclus, c'est-à-dire que, le fait de prendre de fortes doses de paracétamol et de façon prolongée peut aussi être associé à la prise d'autres traitements (comme des AINS par exemple) et/ou à des maladies qui portent en elles-mêmes le sur-risque cardiovasculaire. Plus encore, les auteurs indiquent les autres limites de leur travail : le nombre d'études éligibles a été faible (8 sur 1888) ; toutes n'ont pu être exploitées pour chaque événement étudié ; bien qu'elles ne soient pas des études randomisées, plusieurs de ces études ont compris une population sélectionnée (5 ont été menées chez des infirmières en bonne santé ou chez des médecins de sexe masculin)...

On peut véritablement se poser la question de la qualité d'une telle étude qui repose sur des données observationnelles, de faible niveau de preuve. De plus, les méthodes utilisées pour apprécier la dose de paracétamol reçue (pour faire état d'une relation dose-effet) sont hétérogènes avec dans 6 cas sur 8 une autoévaluation par le sujet, dont on connaît le caractère très imprécis. Il est très possible que certains sujets ont pris du paracétamol au long cours, car ils étaient à haut risque cardiovasculaire, digestif ou rénal ; ce qui limitait par exemple les possibilités de prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. On sait que les patients atteints de douleur chronique et notamment d'arthrose sont également à haut risque d'événements cardiovasculaires, d'ulcères gastro-duodénaux, d'insuffisance rénale en dehors de toute prise médicamenteuse. Il convient donc de rappeler qu'une association peut-être non causale, mais significative ou causale et non significative.

Malgré ces critiques très importantes tout n'est pas à rejeter dans cet article et certaines des corrélations retrouvées entre la prise de paracétamol au long cours et des effets indésirables (notamment rénaux) méritent d'être explorées plus avant en utilisant des outils méthodologiques mieux adaptés. En suggérant qu'une consommation chronique de fortes doses pourrait être nocive, cette étude incite d'une part à mieux évaluer le rapport bénéfique/risque du paracétamol, à restreindre un usage prolongé à forte dose, tout en sachant que dans les situations cliniques justifiant un tel usage, il n'y a probablement pas

d'alternative pharmacologique sans risque et que le paracétamol reste malgré tout l'antalgique le plus sûr, devant les AINS.

¹ Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. [Osteoarthritis Cartilage](#) 2010;18:476–99.



Soulagement semblable des douleurs et des émotions : le paracétamol atténue la sensibilité à l'évaluation de stimuli positifs et négatifs

Véronique Barfety-Servignat, psychologue, CHU Lille – CH Arras

Article commenté :

Over-the-Counter Relief From Pains and Pleasures Alike : Acetaminophen Blunts Evaluation Sensitivity to Both Negative and Positive Stimuli

Geoffrey R. O. Durso et al.

Psychological Science 10, 2015, doi: 10.1177/0956797615570366

Cette étude a pour objectif d'étudier l'action du paracétamol sur les émotions.

Les chercheurs ont effectué 2 études randomisées, la première ayant une valeur test.

Dans la 1^{ère} étude, 83 étudiants sont répartis aléatoirement en 2 groupes : le 1^{er} groupe reçoit une dose de 1.000 milligrammes de paracétamol, le 2nd un placebo.

Après 60 minutes, temps d'action nécessaire à la molécule, on présente aux participants 40 photos couramment utilisées par les chercheurs pour tester les réponses émotionnelles positives ou négatives. Après avoir regardé chaque photo, les participants devaient évaluer la photo de façon positive ou négative sur une échelle de -5 (très négatif) à 5 (très positif), puis évaluer dans quelle mesure la photo déclenchait une réaction émotionnelle, de 0 (peu ou pas d'émotion) à 10 (émotion extrême).

Dans la seconde étude, 91 étudiants sont recrutés pour participer à cette nouvelle expérience.

La procédure est identique à la 1^{ère} étude. Après l'évaluation des images, on leur présente une nouvelle fois les photos dans un ordre randomisé en leur demandant d'indiquer « dans quelle mesure la couleur bleue est représentée dans cette image », avec une échelle de 0 à 11 points (0= pas de bleu dans l'image, 10=100 % de bleu dans l'image). Par cette nouvelle mesure, on cherche à tester l'ampleur de l'impact du paracétamol : à savoir, si le paracétamol affecte le seul contenu émotionnel ou l'entièreté des jugements des sujets.

Les résultats obtenus ont été semblables lors des deux études. L'expérience permet de constater que les participants du groupe paracétamol signalent des réactions moins intenses aux photos que les participants témoins. Et qu'elles soient négatives ou positives, les photos éveillent moins d'émotions en cas de prise de paracétamol.

Par contre, il n'y a aucune différence entre les 2 groupes dans l'évaluation de la couleur associée aux images. Seul le contenu émotionnel serait donc impacté.

Les chercheurs concluent que le paracétamol réduit l'intensité d'émotions tant négatives que positives. Le paracétamol pourrait affecter certaines voies cérébrales de l'humeur, d'après les auteurs.

Le petit échantillon de sujets et le peu d'information concernant le recrutement de la population testée sont sûrement des biais à prendre en compte dans l'étude proposée. Néanmoins, cette étude de Geoffrey Durso du département de psychologie de l'université de L'Ohio reprend et confirme les résultats de celle de Daniel Randles et al. de l'Université de Colombie Britannique « The Common Pain of Surrealism and Death: Acetaminophen Reduces Compensatory Affirmation Following Meaning Threats ». Bien sûr de nouvelles recherches sur des cohortes plus importantes restent nécessaires, mais ces données s'associent pour évoquer l'action de l'antalgique comme pouvant atténuer les réactions aux stimuli émotionnellement négatifs, en plus de réduire la douleur physique. Il reste à saisir par quel mécanisme la molécule influence notre réactivité émotionnelle. Compte tenu de la popularité de cette molécule et de la facilité avec laquelle elle est prescrite et consommée, il semble d'autant plus pertinent de mettre à jour ces mécanismes, pour lesquels les psychologues de l'étude avancent la piste de la sérotonine. Par ailleurs, les résultats de cette étude permettent de confirmer ce que nous percevons dans la clinique, notamment la modification de l'accès aux affects dès lors qu'un traitement antalgique est initié.
