

### Juin 2015



**Idées nouvelles sur la neurobiologie de la douleur dans la drépanocytose : revue systématique de la littérature.**

Par Justine Avez-Couturier (Pédiatre - Consultation Douleur Enfant - CHRU Lille)

**Article commenté :**

**Early insights into the neurobiology of pain in sickle cell disease : a systematic review of the literature.**

Brandow Amanda M. et al.

Pediatric Blood Cancer, 2015 ; doi: 10.1002/pbc.25574

Cette étude a pour objectif de faire le point sur les nouvelles données animales et humaines concernant la neurobiologie de la douleur dans la drépanocytose qui suggèrent une composante neuropathique. Les auteurs ont interrogé 3 bases de données. Sur 2328 articles, 15 articles étaient sélectionnés : 6 études animales et 9 études humaines. Les études ont été réparties en : études animales, étude qualitative des douleurs rapportées par les patients, études neurosensorielles (QST, Quantitative Sensory Testing), études épidémiologiques et interventionnelles. Les études portant sur des modèles murins de drépanocytose montrent qu'il existe des anomalies du système nerveux central et/ou périphérique pouvant participer à la physiopathologie de la douleur. Il s'agit surtout d'hyperalgésie ou d'hypersensibilité mécanique ou thermique. Ces études dégagent des perspectives thérapeutiques (inhibition du récepteur TRPV1, agonistes des récepteurs cannabinoïdes). Les études humaines portant sur le caractère qualitatif des douleurs rapportées par les patients montraient que 37 à 40 % des patients présentent des douleurs de caractéristiques neuropathiques (score S-LANSS, NPSI,

Pain DETECT). Les études par QST rapportaient une hypersensibilité au froid et à la chaleur chez les patients drépanocytaires, certaines études faisant état également d'une hypersensibilité au stimulus mécanique. L'étude épidémiologique mentionnée est basée sur une population pédiatrique, en hospitalisation. Seul 2,9 % des patients drépanocytaires douloureux avaient une prescription de médicaments antalgiques spécifiques des douleurs neuropathiques (DN). L'étude interventionnelle concernait un essai ouvert de phase 1 sur la trifluoperazine, neuroleptique aux propriétés inhibitrices de la calmoduline protéine kinase II $\alpha$ . Les patients étaient inclus si ils rapportaient au moins 4 descripteurs de DN. Les résultats montraient une bonne tolérance et une tendance à la diminution de la douleur. D'autres études sont en cours sur l'intérêt de la gabapentine, du cannabis ou des emplâtres de lidocaïne.

*Cet article permet de faire le point sur les derniers essais de recherche fondamentale ou clinique suggérant une composante neuropathique dans la douleur des patients drépanocytaires. Ces patients présentent des accès douloureux aigus (crise vaso-occlusive), dont le mécanisme est toujours imparfaitement connu, et sont particulièrement à risque de développer un syndrome douloureux chronique. Leurs douleurs sont sévères et difficiles à prendre en charge. Les antalgiques opioïdes sont souvent insuffisants et l'existence d'une composante neuropathique ouvre la voie à l'utilisation d'autres molécules pour traiter ces patients. Dans l'immédiat, il paraît important de rechercher des caractéristiques neuropathiques chez les patients drépanocytaires présentant un accès douloureux aigu ou une douleur chronique.*

---



### **Persistance de la neuropathie induite par le docétaxel et impact sur la qualité de vie des survivantes d'un cancer du sein.**

Par Elodie Martin (Centre de Pharmacologie Clinique / CIC – Inserm 1405, CHU de Clermont-Ferrand)

#### **Article commenté :**

### **Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors.**

Eckhoff, L. et al.

M. European Journal of Cancer. 2015 Feb; 51, 292–300. doi:10.1016/j.ejca.2014.11.024

Le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme avec plus de 1,4 million de nouveaux cas par an dans le monde <sup>[1]</sup>. L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des personnes souffrant d'un cancer du sein a permis l'augmentation du nombre de survivants du cancer du sein créant, ainsi, la nécessité de se concentrer sur les potentiels effets néfastes et tardifs des traitements anticancéreux.

Cette étude longitudinale avait pour objectif d'évaluer chez des survivantes d'un cancer du sein de stade précoce, la durée et la gravité des neuropathies périphériques survenues après l'arrêt du docétaxel en étudiant un certain nombre de paramètres rapportés par les patientes par le biais de questionnaires. L'impact de la persistance des neuropathies périphériques sur la qualité de vie liée à la santé a également été évalué.

Mille trente et une patientes présentant un cancer du sein de stade précoce, ayant reçu au moins un cycle de docétaxel et ayant fourni des informations sur les neuropathies périphériques durant leur traitement anticancéreux ont répondu aux questionnaires de l'étude. Par l'intermédiaire d'un questionnaire (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria – NCI CTC), les patientes ont gradé la gravité des neuropathies périphériques, des douleurs musculaires et articulaires, de la fatigue, des stomatites et des œdèmes provoqués par les traitements anticancéreux. Le questionnaire EORTC QLQ C-30 (version 3.0) composé de 30 items chacun côté de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup), a permis d'évaluer cinq échelles de l'état fonctionnel (physique, rôle, social, émotionnel, cognitif), trois échelles de symptômes (fatigue, douleur, nausées et vomissements) et six symptômes isolés mesurant la qualité de vie liée à la santé. Enfin, le questionnaire EORTC QLQ CIPN20, composé de 20 items côtés de 0 à 4, a permis d'obtenir des informations concernant les symptômes sensoriels, moteurs et autonomiques provoqués par le docétaxel. Ces trois questionnaires ont été complétés par les patientes 1 à 3 ans après la fin du traitement anticancéreux adjuvant.

Parmi les 1031 patientes ayant complété les questionnaires de l'étude, 241 patientes (23 %) ont rapporté des neuropathies périphériques de grade 2-4 dès l'arrêt du traitement par docétaxel. Ces neuropathies périphériques ont persisté pendant 1 à 3 ans chez 81 patientes (34 %), tandis qu'une régression aux grades 0-1 a été observée chez 160 patientes (66 %). Parmi les 790 patientes (77 %) n'ayant pas développé de neuropathie périphérique après l'arrêt du docétaxel, 76 (10 %) en ont développé 1 à 3 ans plus tard, tandis que 714 (90 %) en sont restées exemptes.

Les résultats du questionnaire EORTC QLQ CIPN20 ont montré que la majorité des symptômes sensoriels signalés comprenait des fourmillements dans les doigts et les mains et des picotements au niveau des orteils et des pieds. Concernant les troubles moteurs, une perte de force dans les mains, des crampes dans les pieds et des faiblesses au niveau des jambes sont les symptômes les plus rapportés par les patientes. Par comparaison aux résultats de l'EORTC QLQ C-30 chez les patientes exemptes de neuropathie périphérique, les patientes présentant des neuropathies périphériques ont rapporté des faibles scores des échelles de l'état fonctionnel et des scores élevés des échelles de symptômes (sauf pour nausées et vomissement) indiquant une altération de la qualité de vie chez ces patientes.

**Dans l'ensemble, 15 % des survivantes du cancer du sein traitées par docétaxel ont rapporté des neuropathies périphériques 1 à 3 ans après l'arrêt du traitement avec un impact négatif significatif sur la qualité de vie liée à la santé. Les facteurs de risque significatifs d'une persistance de neuropathie périphérique étaient un âge supérieur ou égal à 55 ans ( $p = 0,001$ ), un grade maximal de neuropathie périphérique pendant le**

**traitement par docétaxel ( $p < 0,0001$ ), des douleurs articulaires et musculaires persistantes ( $p < 0,0001$ ), le développement de stomatite ( $p = 0,047$ ) et la fatigue ( $p = 0,001$ ). Les neuropathies périphériques persistantes présentaient une corrélation négative significative avec la qualité de vie liée à la santé, les échelles de l'état fonctionnel et les échelles de symptômes (EORTC QLQ C-30).**

*Dans cette étude, la proportion de patientes (10 %) ayant rapporté le développement de neuropathie périphérique uniquement 1 à 3 ans après l'arrêt des cures de docétaxel est non négligeable. Face à ce constat, il apparaît nécessaire de continuer à suivre les patientes dans le but de surveiller l'apparition tardive de ces effets délétères.*

*Il serait également intéressant d'envisager, après identification des patientes les plus à risque, une stratégie thérapeutique préventive de l'apparition de neuropathies périphériques sévères en amont de la chimiothérapie anticancéreuse. Plusieurs pistes ont été étudiées dans l'espoir de trouver une molécule pouvant prévenir le développement des neuropathies périphériques induites par les taxanes. A ce jour, aucune étude n'a montré d'efficacité probante de certains antioxydants, de la glutamine, de certains antiépileptiques et antidépresseurs, de la lamotrigine et de certains facteurs de croissance, administrés de manière préventive. Cependant, pour certaines molécules comme l'amifostine (un agent cytoprotecteur), l'éthoxyquin (un modulateur de la Heat shock protein 90), l'érythropoïétine, et la carbamazépine les résultats encourageants obtenus dans la prévention des neuropathies chimio-induites restent à confirmer dans des études cliniques de plus grande ampleur<sup>[2]</sup>.*

*Certains biais dans cette étude sont tout de même à prendre en compte, notamment l'absence de valeurs basales (avant docétaxel) concernant les questionnaires EORTC QLQ C-30 et EORTC QLQ CIPN20. Ainsi, il serait intéressant dans de futures études de grande ampleur, d'évaluer en amont de toute chimiothérapie anticancéreuse, puis sur plusieurs mois post-chimiothérapie, la persistance et la sévérité des neuropathies périphériques chimio-induites en stratifiant les données obtenues selon les molécules, le schéma thérapeutique et les posologies adoptées. De telles études pourraient ainsi permettre de catégoriser dans chaque cancer, la durée et la sévérité de l'impact de chaque type de chimiothérapies pourvoyeuses de douleurs neuropathiques.*

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013) Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 63:11–30. doi: 10.3322/caac.21166

2. De Iuliis F, Taglieri L, Salerno G, et al. Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer: Literature review. Crit Rev Oncol Hematol. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.011



## **La dépression dans la douleur. Aspects cliniques et implications thérapeutiques**

**Eric SERRA - Douleurs Evaluation-Diagnostic- Traitement (2014) 15. 98-105**

Par Françoise Hirsch (Psychologue, CETD du CHU Rangueil Toulouse)

Cet article a pour objectif de faire un état des lieux entre douleur chronique et dépression à partir d'une revue de littérature en psychiatrie et médecine de la douleur. L'auteur revient sur la nosographie de la dépression et les différentes formes conceptualisées à ce jour.

Après avoir brièvement rappelé la définition de la dépression et de ses formes cliniques, l'auteur s'intéresse aux rapports qu'entretiennent douleur et dépression.

Dans une première partie, il envisage **la douleur comme signe de dépression**. Il distingue la dépression masquée où le symptôme somatique tel que la douleur peut faire écran à une problématique psychologique. La douleur psychogène est envisagée comme l'une des quatre composantes des mécanismes de la douleur, à côté des mécanismes nociceptifs, neuropathiques et dysfonctionnels, cependant il est difficile d'affirmer le caractère psychogène d'une douleur dans la mesure où un diagnostic psychiatrique positif doit être posé. Selon l'auteur, la douleur est à considérer à la fois comme un phénomène somatique et psychologique : la dimension psychologique de la douleur est toujours présente, seule son importance varie. Enfin le concept de douleur morale n'est pas à opposer à celui de douleur physique. Ce terme se définit comme étant une douleur psychologique, symptôme psychique d'une dépression sévère.

Dans une seconde partie, **la dépression est envisagée comme signe de douleur**. L'affect dépressif et le syndrome dépressif sont habituellement retrouvés dans le syndrome douloureux chronique. Concernant la prévalence de ces troubles chez les patients douloureux chroniques suivis en structure douleur, on retrouve 31,5 % de troubles dépressifs caractérisés, allant parfois jusqu'à 57,8 % pour les patients soumis à une évaluation psychométrique. L'auteur note que 60 % d'entre eux avaient consulté pour des douleurs avant de consulter pour dépression.

Concernant **les implications thérapeutiques**, des études récentes montrent une association entre douleur et dépression avec une aggravation des pronostics. Il semblerait pourtant que traiter les deux comorbidités améliorerait le pronostic mutuel.

En ce qui concerne les traitements psychologiques une revue récente montre que les psychothérapies sont d'efficacité égale associées à un traitement psychotrope.

Concernant les autres traitements non médicamenteux, une revue confirme l'amélioration des effets des antidépresseurs associés à des traitements non médicamenteux et note l'échec des traitements isolés tels que l'éducation thérapeutique. Quant aux traitements médicamenteux ils semblent efficaces dans 70 à 85 % des cas de dépression.

En conclusion le modèle multidimensionnel avec la compréhension comportementale permettrait une amélioration thérapeutique par le traitement multimodal.

*L'intérêt de cet article est de confirmer les relations complexes qu'entretiennent douleur et dépression. L'auteur rappelle les caractéristiques de l'association dépression et douleur chronique à partir d'une revue de la littérature scientifique nationale et internationale. Il contribue ainsi à valoriser le modèle multidimensionnel comme modèle de prise en charge*

*privilegié dans la comorbidité douleur et dépression. Cependant l'auteur rapporte des constats clairement établis sans pour autant donner de nouvelles pistes de prise en charge. Il ouvre toutefois sur des questions pertinentes concernant l'usage des psychothérapies, des thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses.*

---



### **Effet de l'infiltration d'anesthésiques locaux dans la douleur chronique post-opératoire après PTH et PTG**

Par Valeria Martinez, anesthésiste-réanimateur (CH de Garches, CH Boulogne-Billancourt)

#### **Article commenté :**

#### **Effect of local anaesthetic infiltration on chronic postsurgical pain after total hip and knee replacement : the apex randomised controlled trials**

Vikki Wylde et al.  
Pain June 2015

**Contexte et objectifs :** Les arthroplasties de hanche et de genou sont des chirurgies fonctionnelles efficaces pour soulager les douleurs d'arthrose. Mais 7 à 23 % des patients vont développer une douleur chronique post-opératoire (DCPO). L'objectif de cette étude est d'évaluer le bénéfice à long terme d'une infiltration d'anesthésiques locaux peropératoire.

**Méthodologie :** Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle. Un groupe recevant une infiltration peropératoire intra-articulaire de 60 ml de bupivacaïne 0,25 % versus une infiltration placebo. Le critère principal est l'intensité de la douleur de l'échelle de la WOMAC à 12 mois.

**Principaux résultats :** Les analyses ont été réalisées en intention de traiter et per protocole. Dans la prothèse de hanche, l'intensité de la douleur à 12 mois est plus basse dans le groupe avec infiltration et les patients ont plus fréquemment une douleur faible à modérée que sévère (OR 10.19 ; 95% CI :2.10-49.55, P = 0.004) que dans le groupe placebo. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans la PTG.

**Conclusion :** L'utilisation d'infiltration peropératoire d'anesthésiques locaux semble être bénéfique sur l'intensité de la douleur chronique présente après PTH chez certains patients.

**Pour aller plus loin :** Jusqu'alors, il avait été démontré l'efficacité d'une infiltration sur l'intensité de la douleur jusqu'à 48 h après l'intervention. Par manque de suivi à long terme et de puissance des études, nous ne savons pas l'impact à long terme des infiltrations. Cette étude est importante, car il s'agit de la première étude évaluant l'efficacité à long terme d'une injection unique peropératoire d'anesthésiques locaux en orthopédie. Un bénéfice sur l'incidence de douleur chronique sévère semble se dégager pour les PTH. Ce bénéfice est important en regard du nombre de PTH réalisé par an, et correspondrait en France à éviction de plus de 10 000 DCPO après PTH.