

La Douleur

l'essentiel de l'actualité

Réalisée grâce au soutien institutionnel de :

sanofi



Douleur chronique

Dr Rodrigue Deleens (Rouen et Paris),
Pr Pascale Vergne-Salle (Limoges)

QUELS RETOURS ISSUS DU REGISTRE NATIONAL DU CANNABIS MÉDICAL ?

Auffret M et al. *Toxicol Anal Clin.* 2023 Oct; 35(Suppl 3): S71-105

Qui n'a pas rencontré un patient en consultation lui demandant s'il était possible de lui prescrire du cannabis thérapeutique, notamment à visée antalgique ? Depuis mars 2021, cette possibilité existe grâce au Registre national. Voici de premiers résultats délivrés lors du congrès de la Société de toxicologie clinique.

Depuis sa mise en place, 2512 patients ont été inclus (dans près de 300 structures), dont 1347 pour des douleurs réfractaires, 313 pour spasticité douloureuse de la SEP et 244 pour épilepsie sévère. Les données médicales sont colligées sur un site (Recann), ainsi que les données liées à la délivrance par les pharmaciens. Les données de pharmacovigilance (PV) et d'addictovigilance font état de 1274 cas de PV. Les principaux effets indésirables (EI) étaient neurologiques (37,2%), digestifs (16,9%), ou encore psychiatriques (15,2%). Seuls 75 cas graves ont été rapportés (5,9%). Ces EI concernent majoritairement les patients recevant du THC plus que du CBD (respectivement 11,0% versus 5,9%) et essentiellement concernant des patients traités pour des douleurs neuropathiques réfractaires. On note également cinq cas de syndrome de sevrage, trois cas de tolérance et un cas de mésusage. Les auteurs concluent, d'une part, à la faisabilité acceptable du circuit de prescription et délivrance et, d'autre part, à une part peu importante d'EI, ayant un profil similaire aux médicaments disponibles en France avec AMM.

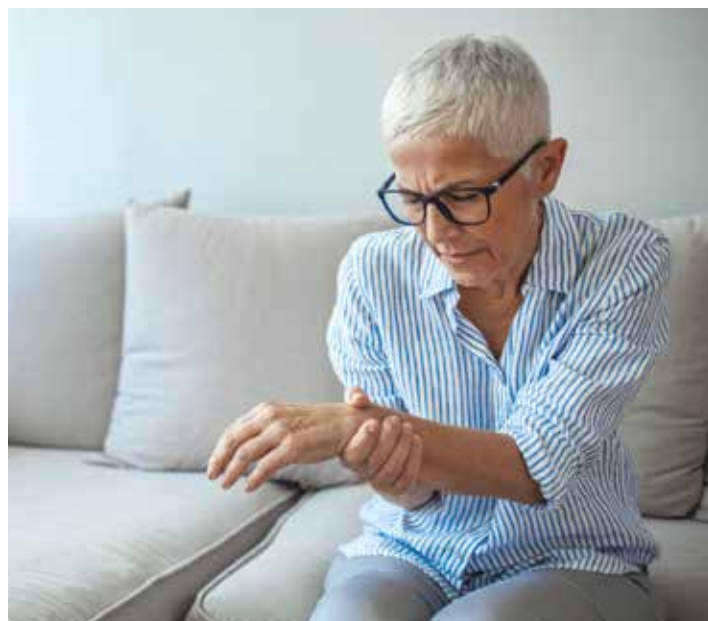
Malheureusement, aujourd'hui, nous n'avons pas de données issues de ce registre concernant l'efficacité de

ces molécules. Ce n'est d'ailleurs pas l'objectif principal de la démarche. La littérature est à ce sujet assez partagée. Le cannabis médical ne semble donc pas la molécule miracle, certes, en médecine, elle est rarissime ! Nous devons donc continuer à travailler pour trouver les bonnes indications pour lesquelles CBD et THC répondront à notre sempiternelle balance bénéfices-risques.

LA DOULEUR RESENTIE DANS DIVERSES MALADIES EST DIFFÉRENTE SELON LE GENRE

Li JXL et al. *Pain.* 2023 Aug; 164(8): 1666-76

Des chercheurs de l'Institut George pour la Santé Mondiale ont réalisé une méta-analyse des données individuelles de participants à des essais randomisés contrôlés portant sur diverses maladies non transmissibles.



Les essais inclus dans l'étude devaient être enregistrés dans la base de données des projets mondiaux de l'Institut George, publiés entre janvier 2000 et janvier 2020, et utiliser la mesure de la qualité de vie liée à la santé EuroQoL-5 Dimension (EQ-5D), incluant une évaluation de la douleur. Les caractéristiques, telles que l'âge, le pays de recrutement, les observations cliniques, les antécédents médicaux, les médicaments et le groupe de traitement randomisé, ont été recueillies. Sur les 79 essais identifiés, 10 ont été inclus, couvrant diverses catégories de maladies. Les participants étaient au nombre de 43565, dont 38% étaient des femmes, avec des données EQ-5D disponibles pour 33957 participants. La prévalence de la douleur (modérée ou forte) est plus importante chez les femmes (47%) que chez les hommes (37%). Dans tous les essais, les femmes ont rapporté des scores de douleur plus élevés que les hommes, avec un OR de 1,41 (1,24-1,61) ajusté pour l'âge et le traitement randomisé. Aucune différence significative n'a été observée pour les OR femme-homme en fonction de l'âge ou de la région de recrutement. Cependant, il existait des différences en fonction du groupe de maladies, avec des OR plus faibles dans la population en soins intensifs par rapport à d'autres maladies.

Dans l'ensemble, l'étude met en lumière que la fréquence et l'intensité des douleurs sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes dans diverses maladies. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte les facteurs spécifiques au sexe dans la gestion de la douleur et des maladies plus globalement.

EFFETS DE LA MÉDITATION DITE «SAVORING» SUR LES ÉMOTIONS POSITIVES ET LE FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL : UN ESSAI CONTRÔLÉ RANDOMISÉ MÉCANISTIQUE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Finan PH et al. *MedRxiv*. 2023 Sep 8 [Preprint]

L'objectif de cette étude était de rechercher les effets d'une intervention visant à renforcer les émotions positives, appelée méditation «savoring», sur les cibles neuronales et comportementales liées à la douleur chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR).

44 patients ont été randomisés, soit dans le groupe méditation «savoring», soit dans le groupe contrôle avec des exercices de respiration lente. Les patients ont réalisé quatre séances de 20 minutes sur deux semaines. Ils ont rempli des questionnaires avant et après les séances : une échelle des émotions positives et négatives (PANAS-X), une évaluation des symptômes anhédoniques (SHAPS), un questionnaire de crédibilité et d'attentes. Après les séances, une IRM fonctionnelle a été réalisée chez 29 patients, au cours de laquelle les patients reproduisaient la séance sur laquelle ils avaient été formés, tout en étant exposés ou non à des *stimuli* thermiques. Par rapport à la respiration lente, la méditation «savoring» a significativement réduit l'intensité de la douleur expérimentale par rapport à la mesure réalisée avant l'intervention ($p < 0,001$). La méditation a également augmenté le débit sanguin cérébral dans le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) et augmenté la connectivité entre le vmPFC et le noyau caudé pendant

la stimulation thermique ($z=2,3$, correction de grappes FDR ; $p=0,05$) comparé au groupe respiration lente. Les participants dans le groupe méditation ont également signalé une augmentation significative des émotions positives ($p < 0,05$) et une réduction des symptômes anhédoniques ($p < 0,01$) entre avant et après l'intervention. Ces résultats suggèrent que la méditation «savoring» mobilise les circuits cortico-striataux de la récompense face à la douleur.

Douleur aiguë

Pr Frédéric Aubrun (Lyon),
Dr François Lecomte (Paris)

QUEL BÉNÉFICE DE LA MÉTHADONE ADMINISTRÉE AU BLOC OPÉRATOIRE CHEZ DES PATIENTS RETOURNANT À DOMICILE LE LENDEMAIN DE LEUR CHIRURGIE ?

Kharasch ED et al. *Anesthesiology*. 2023 Oct; 139(4): 405-19

Les opioïdes sont les traitements les plus efficaces pour soulager les douleurs modérées à sévères postopératoires, mais ils entraînent des effets secondaires parfois graves tels que la dépression respiratoire. La méthadone est un opioïde synthétique à pic d'efficacité court (8 min après injection IV) et durée d'action longue (demi-vie d'élimination de 24 à 36 h).

Les auteurs de cette étude ont souhaité évaluer l'intérêt de cet opioïde (mais aussi la dose la plus adaptée) chez des patients opérés sous anesthésie générale sur une durée courte de séjour en choisissant comme critère de jugement principal «la faisabilité», ceci dans l'optique d'une étude plus vaste. Il s'agit clairement d'évaluer un opioïde habituellement prescrit en tant que médicament de substitution chez des patients sous toxicomanie active.

Il faut noter que le choix de cet opioïde n'est pas un hasard : la méthadone présente également des propriétés anti-hyperalgésiques par une action antagoniste des récepteurs NMDA ce qui peut avoir un avantage certain dans la réduction de l'incidence des douleurs chroniques post-chirurgicales. De plus, la durée d'action longue permet d'inscrire l'analgésie postopératoire dans la durée avec une réduction de la consommation postopératoire d'opioïdes y compris à distance de l'acte chirurgical, une diminution des scores de douleur et une amélioration de la satisfaction des patients.

Ainsi, Evan Kharasch et consorts ont comparé à un groupe contrôle (recevant des opioïdes dérivés du fentanyl ou de la morphine), une population de 80 patients recevant des doses de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,25 mg/kg ou 0,3 mg/kg de méthadone en peropératoire. Les auteurs ont observé que la consommation d'opioïdes pendant le séjour à l'hôpital et à domicile était plus faible chez les patients recevant de la méthadone avec des scores de douleur à domicile également plus faibles. La dose la plus adaptée était de 0,25 mg/kg avec une efficacité analgésique et une réduction des effets indésirables postopératoires liés aux opioïdes.

Les auteurs concluent à l'intérêt possible de cet opioïde de longue durée d'action chez des patients opérés et retour-



nant à domicile précocement. Cette étude a également fait l'objet d'un éditorial (Myles PS, Brummett CM. *Anesthesiology*. 2023 Oct; 139(4): 374-6)

LA CHALEUR DANS LES DOULEURS MUSCULOSQUELETTIQUES, UNE BONNE IDÉE ?

Ventriglia G et al. *J Pain Res*. 2023 May; 16: 1547-57

Cette étude italienne a interrogé 455 médecins généralistes (MG), médecins du sport (MS) ou médecins de médecine physique et de réadaptation (MPR) sur leur utilisation de la chaleur dans les douleurs musculosquelettiques (DMS).

La chaleur était utilisée dans 30% des raideurs musculaires, 30 à 60% des tensions musculaires (respectivement par les MG ou les MS/MPR), 50% des contractures, 35% des DMS avec des points douloureux exquis. La plupart des médecins pensaient intéressant d'augmenter le débit sanguin local et le métabolisme tissulaire local par cette administration de chaleur. Par ailleurs, les MG voyaient principalement des patients avec des DMS aiguës (90%) et 10% de leurs patients seulement avaient un traitement antalgique antérieur. Dans cette étude, les auteurs ont trouvé un comportement relativement homogène des MG par rapport aux autres spécialités. Par ailleurs, les auteurs rapportent peu d'études de haut niveau de preuve et comparent les indications de la chaleur rapportées par cette étude à une étude Delphi récente proposant les indications suivantes : les douleurs lombaires basses, les DMS chroniques, les douleurs mécaniques, les douleurs musculaires d'apparition retardée («courbatures»), les tensions musculaires ou les entorses, passés les premiers

jours post traumatisme. Des études complémentaires sur les indications d'un traitement par chaleur paraissent nécessaires.

LE SYNDROME FÉMORO-PATELLAIRE, PRIMUM NON NOCERE

van Leeuwen GJ et al. *Fam Pract*. 2023 Sep 5 [Online ahead of print]

Chez les ados, les douleurs de genou représentent 32% des douleurs musculosquelettiques. Cette étude rétrospective danoise a trouvé une incidence de 3,4 par an pour 1000 personnes âgées de 7 à 24 ans. Touchant deux fois plus les femmes que les hommes, le pic de la pathologie était à 13 ans. Le diagnostic est fait devant une douleur antérieure, diffuse, rétro-patellaire majorée par l'activité comme la course, le saut ou les escaliers, l'examen retrouvant des douleurs à la palpation de la patella et une résistance à l'extension complète des genoux.

Les prises en charge respectaient les recommandations danoises avec des conseils, notamment de renforcement musculaire (55% ces cas), une prescription de kinésithérapie (28% des cas) ou d'antalgiques (28% des cas) et un moindre recours aux chirurgiens (9% des cas) ou aux radiologues (3%). Aucune différence n'était retrouvée, dans ces données, entre des présentations chroniques (22,7% des patients) ou aiguës.

Cette étude rapporte donc des prises en charge peu invasives, avec peu d'exams complémentaires, conformément aux recommandations danoises. Même si la cohorte étudiée a un biais puisqu'elle suit des militaires ou des sportifs, l'analyse rapporte des chiffres relativement similaires à la littérature.

FOCUS

Pr Frédéric Aubrun (Lyon)



ESKÉTAMINE, QUEL BÉNÉFICE ?

La kétamine est essentiellement utilisée sous forme racémique en France, c'est-à-dire en proportion égale de deux énantiomères, l'un étant lévogyre ou chlorhydrate de R kétamine (arkétamine) et l'autre dextrogyre ou chlorhydrate de S kétamine (eskétamine). Connue depuis les années 60, la kétamine est utilisée principalement comme anesthésique et analgésique/anti-hyperalgésique de par son action antagoniste des récepteurs NMDA.

Elle a fait l'objet, en 2016, de recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) qui précisent que : «En peropératoire, l'administration de faibles doses de kétamine chez un patient sous anesthésie générale est recommandée dans les deux situations suivantes :

(a) chirurgie à risque de douleur aiguë intense ou pourvoyeuse de DCPC ; (b) patients vulnérables à la douleur, en particulier les patients sous opioïdes au long cours ou présentant une toxicomanie aux opiacés. G1+, Accord fort». Il est argumenté que «l'utilisation de kétamine à faible dose en peropératoire permet de réduire l'intensité de la douleur aiguë pendant 24 heures et de diminuer la consommation de morphine en moyenne de 15 mg sur 24 heures et le risque de nausées-vomissements (niveau de preuve modéré)» (Aubrun F et al.). En 2021, la Commission de transparence de la HAS a émis un avis concernant la eskétamine avec pour indications, notamment, l'anesthésie et le soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence et le contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation).

Plusieurs équipes se sont donc intéressées à cet énantiomère désormais disponible en France et qui présente une affinité pour le site de liaison du récepteur NMDA quatre fois plus élevée que l'arkétamine, mais surtout une puissance d'action plus importante que la forme racémique et un profil pharmacocinétique intéressant (élimination plus rapide). Les travaux de recherche se concentrent ainsi sur l'efficacité péri-opératoire avec une méta-analyse en 2021 sur un nombre réduit d'articles, mais avec une réduction intéressante des scores de douleur au repos (jusqu'à 24 h de la chirurgie) et de la consommation en morphine pendant 12 h dans le groupe eskétamine versus placebo (Wang X et al.). Il n'y avait pas d'augmentation des effets psychodysléptiques. Plus récemment, une méta-analyse centrée sur la eskétamine en chirurgie abdominale a permis de retrouver des résultats similaires avec une réduction des scores de douleur au repos, mais aussi à la toux à 24 h sans augmentation des effets indésirables (Xie M et al.). C'est peut-être par voie péridurale que la eskétamine offre actuellement les perspectives les plus intéressantes : dans une étude récente, Huan Yan et consorts ont comparé deux groupes de patients opérés d'une chirurgie thoracique, dont on connaît les risques de douleurs sévères postopératoires et de douleurs chroniques (DCPC). Un des groupes était «sans opioïdes peropératoire» (OFA) et recevait de la eskétamine IV et par voie péridurale avec des anesthésiques locaux. Par rapport au groupe contrôle avec fentanyl, le groupe OFA a permis de

réduire l'incidence des DCPC à trois et six mois, mais aussi une réduction de l'incidence des nausées, vomissements et prurit postopératoires (Yan H et al.). Il faut enfin noter que la eskétamine peut être administrée par voie loco-régionale, ce qui n'est pas le cas de la forme racémique du fait de sa toxicité.

Aubrun F et al. *Anesth Reanim.* 2016 Dec; 2(6): 421-30

Wang X et al. *J Clin Anesth.* 2021 Feb; 68: 110071

Xie M et al. *Pain Physician.* 2023 Jul; 26(4): 327-35

Yan H et al. *Anesth Analg.* 2023 Aug; 137(2): 399-408



Pour recevoir chaque mois, gratuitement et par email, cette analyse de presse sur la Douleur, vous pouvez vous inscrire en scannant le QR code ci-contre ou sur notre site internet



<https://inscription.pr-editions.com/douleur/>

MENTIONS LÉGALES

Tous les mois, la revue de presse PR Editions vous apporte des informations utiles et pratiques.

Cette revue de presse est réalisée sous la seule responsabilité de PR Editions, Opella Healthcare France n'intervenant ni dans la rédaction, ni dans la sélection des articles contenus dans cette revue de presse. Cette revue de presse est susceptible de contenir des informations hors AMM et/ou non validées par les autorités de santé.

Copyright : PR Editions®

Ce document est protégé par la loi des droits d'auteurs ; il peut être imprimé pour une utilisation personnelle mais ne peut être reproduit sans l'autorisation écrite de l'éditeur sous peine de poursuites.

Pour abonner vos confrères ou poser des questions à nos médecins rédacteur, vous pouvez envoyer un e-mail à : redaction.douleur@pr-editions.com