



EFFETS COGNITIFS DES TRAITEMENTS ANTALGIQUES

Journée régionale des soins de
support du 18/06/2021

Dr Maryline Perrot

COGNITION

La cognition implique l'acquisition, le traitement, le stockage et la récupération d'informations par le cerveau ([Lawlor, 2002](#)).

Elle est composée d'éléments critiques tels que l'attention, la perception, la mémoire, la motricité, le fonctionnement exécutif, les compétences verbales et linguistiques

Ainsi l'entité **effets cognitifs et sédation** comprend : l'inattention, les difficultés de concentration, les déficits de la mémoire, les dysfonctionnements psychomoteurs et exécutifs, les distorsions perceptives, la somnolence, les troubles du sommeil et la léthargie

COGNITION : ATTENTION ET MEMOIRE

Attention = capacité de l'individu à traiter l'information, impliquant une conscience focalisée ou dirigée ([Mirsky et al., 1991](#))

Liée à l'activité de la matière grise corticale et sous-corticale, du lobe frontal, des structures thalamiques et bihémisphériques.

Mémoire = succession de systèmes de stockage du flux d'informations de l'environnement vers la mémoire à court terme, qui alimente ensuite la mémoire à long terme.

Mise en jeu notamment de :

- l'hippocampe : mémoire explicite à long terme et gestion des facteurs de stress émotionnels ([Zaletel et al., 2016](#); [Sawangjit et al., 2018](#)).
- l'amygdale pour l'apprentissage et la consolidation de la mémoire.

COGNITION : FONCTIONS EXECUTIVES

Fonctions exécutives = fonctions cognitives complexes telles que :

- la planification,
- l'organisation,
- le contrôle des pensées,
- l'autorégulation,
- les actions dirigées vers un but,
- l'initiation et les analyses des actions.

Régulées par les lobes frontaux, y compris le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPC), le CAC, le cortex orbitofrontal ([Verdejo-García et al., 2006](#)).

DOULEUR CHRONIQUE

Définition IASP 2020 : expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle.

Expérience multidimensionnelle comprenant des modification de la nociception mais aussi des altérations des émotions et des fonctions cognitives.

Peut-être nociceptive, neuropathique, mixte ou nociplastique .

Majoritairement mixte ou neuropathique dans le cadre du cancer.

NEUROPLASTICITE ET DOULEUR

Concept de neuroplasticité : changements structurels et fonctionnels se produisant dans le cerveau permettant l'adaptation à l'environnement, l'apprentissage, la mémoire et la réhabilitation après une lésion cérébrale ([Gulyaeva, 2017](#)).

Dans le contexte de la douleur, la neuroplasticité désigne les changements qui modifient la réponse d'un individu à la douleur par le développement

- soit d'une douleur chronique,
- soit d'une hypersensibilité ([Basbaumet al., 2009](#) ; [Gulyaeva , 2017](#)).

Réorganisation spatio-temporelle de l'activité cérébrale en lien avec la douleur chronique, au cours de laquelle la représentation de la douleur passe progressivement des structures sensorielles aux structures émotionnelles et limbiques.

INTEGRATION CEREBRALE DE LA DOULEUR

La douleur fait intervenir des voies cérébrales multiples s'étendant du tronc cérébral, à la substance grise périaqueducale (PAG), aux structures thalamiques et au cortex, notamment cingulaire antérieur et postérieur, insulaire, limbique et somatoesthésique.

Existence d'un chevauchement fonctionnel des voies cérébrales responsables du fonctionnement exécutif, de la mémoire, de l'attention et de la perception de la douleur .

EFFETS COGNITIFS DE LA DOULEUR CHRONIQUE

Ainsi la douleur chronique **affecte négativement**

- l'apprentissage perceptif et la prise de décision émotionnelle ([Grisart et Van der Linden, 2001](#); [Apkarian et al., 2004](#); [Barnhart et al., 2019](#)).
- la performance et l'efficacité psychomotrice,
- le temps de réaction verbale, notamment dans les douleurs neuropathiques chroniques
([Ryan et al., 1993](#); [Antepohl et al., 2003](#); [Ryan, 2005](#); [Shuchang et al., 2011](#))
- la mémoire de travail, le rappel et la mémoire de reconnaissance ([McCracken et Iverson, 2001](#); [Muñoz et Esteve, 2005](#) ; [Berryman et al., 2013](#)).
- l'attention ([McCracken et Iverson, 2001](#); [Muñoz et Esteve, 2005](#) ; [van der Leeuw et al., 2018](#)).

EFFETS COGNITIFS DE LA DOULEUR CHRONIQUE

La douleur entraîne donc des effets cognitifs variés du fait du chevauchement de ses voies d'intégration cérébrales et de celles des fonctions cognitives.

Absence de certitude concernant la relation entre

- intensité de la douleur et impact cognitif
- type de syndrome douloureux chronique et impact cognitif

On peut poser l'hypothèse que les traitements antalgiques (médicamenteux ou non) puissent avoir comme effet une amélioration de la cognition par amélioration des phénomènes douloureux.

Quid des effets cognitifs des traitements antalgiques eux-même ?

PALIER 1 ET EFFETS COGNITIFS

AINS

- Restauration via l'utilisation des AINS de la plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe et donc de la fonction mnésique chez des modèles animaux.

Amélioration des troubles cognitifs via l'action sur le neuroinflammation.

A priori pas d'effets délétères retrouvés au niveau cognitif

Paracétamol

- Absence d'effets indésirables propres sur la cognition stricto sensu.

- Mise en évidence que la prise de paracétamol pourrait influencer la perception du risque et la prise de décision.

Majoration des comportements à risque par réduction de la perception des risques

Effects of acetaminophen on risk taking Peters et al. in *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2020.

OPIACES ET EFFETS COGNITIFS

- **Absence de déficit** des capacités psychomotrices et cognitives sous traitement opiacé à **dose stable**
- Initiation d'un traitement opiacé peut fragiliser transitoirement les performances cognitives
- L'état psychologique du patient et la sévérité de la douleur seraient plus prédictifs de la diminution du fonctionnement cognitif que la médication opiacée
- la modification des doses dans un traitement installé n'est pas systématiquement associée à des déficits cognitifs et si c'est le cas c'est transitoire
- résultats rassurants également pour l'aptitude à la conduite sous traitement opiacé stabilisé.

OPIACES ET EFFETS COGNITIFS

Cas des traitements de longue durée

- Non dégradation des performances cognitives à 90 et 180 jours (traitement par oxycodone et fentanyl transdermique)
- Amélioration de certains aspects du fonctionnement cognitifs conséquence de l'amélioration du coût attentionnel de la douleur et de l'amélioration de l'humeur dans une étude française, après 12 mois de traitement par morphine orale

Cas de la méthadone : les études portent surtout sur la méthadone utilisée en traitement de substitution

Pas d'altération significative au long court.

TRAITEMENTS DES DOULEURS NEUROPATHIQUES ET EFFETS COGNITIFS

Utilisation des antidépresseurs (Tricycliques et IRSNa) et des anti-épileptiques (surtout gabapentinoïdes) dans la douleur neuropathique

Dans la douleur neuropathique existence de déficiences cognitives plutôt qu'émotionnelles, améliorées par la duloxétine et la gabapentine. (Pain, 2012)

Effets indésirables limitant l'utilisation des antidépresseurs tricycliques = effets anti-cholinergiques avec troubles cognitifs, sédation et hypotension orthostatique notamment.

Amitriptyline perturbateur de la fonction cognitive et de la performance psychomotrice, corrélé à la dose. (British Journal of Clinical Pharmacology, 1996)

TRAITEMENTS DES DOULEURS NEUROPATHIQUES ET EFFETS COGNITIFS

Dans certaines études animales, la prégabaline entraîne plus de déficits cognitifs significatifs que la gabapentine ou le baclofène. ([Research in Pharmaceutical Sciences, 2017](#))

Ralentissement EEG corrélé avec les plaintes cognitives en cas de traitement prolongé par gabapentine et carbamazépine / témoins non traités. ([Epilepsia, 2002](#))

Pouvoir addictif des gabapentinoïdes plus important avec la prégabaline avec plus de dépendance comportementale par rapport à la gabapentine. D'autant plus chez les patients aux antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances. ([European Neuropsychopharmacology, 2017](#))

TOPIQUES ET EFFETS COGNITIFS

Cas de l'emplâtre de lidocaïne dans la douleur post zostérienne chez le sujet âgé en comparaison aux traitements par voie systémique (opiacés, ATD et anticonvulsivants)

Altération significative de la vigilance, de la prise de décision et de la mémoire sémantique chez les patients traités par traitements systémiques (notamment ATD).

A la différence du traitement topique par emplâtre à la lidocaïne qui permet de **soulager la douleur tout en maintenant l'intégrité cognitive de cette population vulnérable**

Cognitive function in older patients with post-herpetic neuralgia in Pain Pract, 2014.

MEOPA

Effets psychodysléptiques (dissociation) avec anxiolyse, effet amnésiant et distorsion du temps : comparable à l'hypnose.

Altération de la composante émotionnelle de la douleur mais nociception présente : état d'indifférence avec atténuation du ressenti douloureux.

Transformations des sensations : sons, vue, espace, équilibre, quelquefois cauchemars.

Totalement réversible à l'arrêt de l'administration.

THÉRAPIES NON MÉDICAMENTEUSES

- Amélioration des fonctions cognitives altérées par la douleur sans effets indésirables propres par action au niveau de différentes structures cérébrales (activation ou désactivation)
- Diminution de la perception de la douleur par des techniques de distraction simple mise en évidence par des études de neuroimagerie TEP ou IRMf.
- En pratique, intérêt de l'utilisation de pratiques innovantes comme la réalité virtuelle et la réalité augmentée dans la prise en charge de la douleur chronique. ([Pozeg et al., 2017](#); [Pourmand et al., 2018](#); [Chuan et al., 2020](#)).

THÉRAPIES NON MÉDICAMENTEUSES

Concernant l'**hypnose**, action sur la douleur par l'activation de certaines zones cérébrales notamment le cortex cingulaire antérieur impliqué dans les processus attentionnels, le contrôle cognitif et la modulation de la douleur ([Rainville 1997, Faymonville 2003](#)).

Maintien de l'activité frontale et donc des fonctions exécutives lors du processus hypnotique. Le cerveau n'est pas au repos.

TCC ou thérapie cognitivo-comportementale = la technique psychothérapeutique utilisée pour diminuer la perception de la douleur par réduction du catastrophisme qui est une réponse cognitive inadaptée à la douleur.

Comprend la thérapie de relaxation, le rythme des activités, l'hygiène du sommeil, la programmation d'activités agréables, l'identification et la modification des distorsions cognitives ([Barrett et al., 2020](#)).

THÉRAPIES NON MÉDICAMENTEUSES : MINDFULNESS

La méditation de pleine conscience : bénéfique thérapeutique et meilleure sensibilité aux traitements à base d'opioïdes chez les patients souffrant de lombalgie chronique ([Zgierska et al., 2016](#); [Day et al., 2019, 2020](#)).

Les pratiques fondées sur la pleine conscience visent à modifier

- le catastrophisme de la douleur, composante essentielle des thérapies non pharmacologiques de la douleur chronique.
- le contenu cognitif, le traitement et l'affectivité négative, entraînant ainsi un changement essentiel à l'efficacité de tout traitement ([Day et al., 2020](#)).
- peut restructurer le contenu cognitif lié à la douleur, apportant des changements adaptatifs nécessaires pour contrer la perception de la douleur (augmentation des niveaux de CE même après une pratique de la méditation à court terme, ce qui prouve le potentiel analgésique des thérapies psychocorporelles ([Sadhasivam et al., 2020](#)).

CANCER ET EFFETS COGNITIFS

Modification de la cognition comme effet secondaire du cancer et de son traitement autant pour

- les tumeurs du SNC que pour les autres localisations
- les adultes et les enfants.

Les troubles cognitifs liés au cancer incluent des modifications de :

- la mémoire
- les fonctions exécutives
- l'attention
- la vitesse de traitement de l'information

CANCER ET EFFETS COGNITIFS

Présent chez

- jusqu'à 30 % des patients avant tout traitement
- jusqu'à 75% des patients pendant le traitement
- peuvent persister après traitement.

Facteurs de risque :

- adultes : réserve cognitive, âge, facteurs génétiques, origine ethnique
- enfants : facteurs génétiques, sexe féminin, jeune âge au moment du diagnostic , dose de CT , dose et taille du champ d'irradiation .

AU FINAL

Cognition altérée par

- la douleur
- les traitement antalgiques
- le cancer et ses traitements
- les comorbidités précessives
- l'âge

Altération Cognitive liées au Cancer améliorée par

- les approches comportementales (TCC)
 - les stratégies de distraction ou mindfulness
 - l'activité physique adaptée
 - traitements médicamenteux adaptés
- => les soins de support oncologiques;)

AU FINAL

Douleur améliorée par

- Traitements médicamenteux
- Thérapeutiques non médicamenteuses, approches comportementales et distractives
- Ecoute

Quid de l'impact cognitif du cancer, des douleurs et des différents traitements mêlés?

Des études à mener...

Des Patients surtout à accompagner et à ECOUTER.