

# Tabagisme et douleurs



Joshua Budich®

**22<sup>ème</sup> Journée Scientifique de l'IRAAT**  
**SCIENCE TAB**

**11/10/2018**  
**Lyon**

**David Balayssac**  
PharmD, PhD

**NEURO-DOL**  
**INSERM U1107**  
Laboratoire de Toxicologie  
Faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand

**CHU Clermont-Ferrand**  
**Délégation à la recherche clinique**  
**et à l'Innovation**

# Introduction

## Tabac, substances psycho-actives et douleurs

Toutes les substances psycho-actives ont été utilisées dans le traitement des douleurs du corps et de l'âme.

### Tabac

Opium et opioïdes  
Caféine

Alcool  
Cocaïne  
LSD

Cannabis  
Amphétamines  
...

## Douleur, usage de substances psycho-actives et addiction

Substrats neurobiologiques et neuro-anatomiques communs

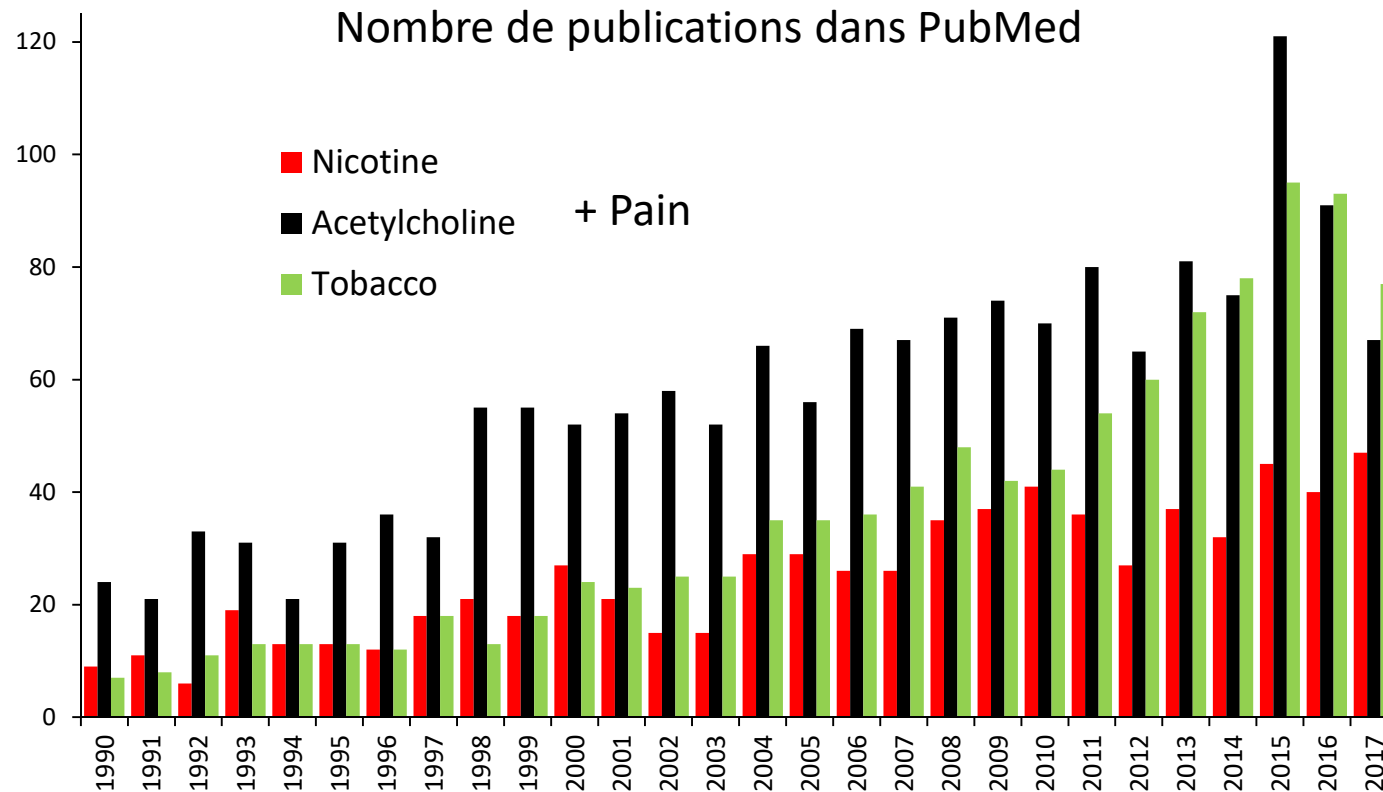
Circuit de récompense : douleur (aversif) et analgésie (plaisir)

Maladies chroniques : tolérance, mésusage, hyperalgésie induite

Facteurs confondants : comorbidités psychiatriques et caractéristiques démographiques

# Tabagisme et douleur

## Intérêt scientifique pour « tabac et douleur »



|           | Nicotine<br>& pain | Acetylcholine<br>& pain | Tobacco<br>& pain | Cancer | Pain |
|-----------|--------------------|-------------------------|-------------------|--------|------|
| 1990-2017 | 408%               | 258%                    | <u>919%</u>       | 193%   | 308% |
| 2000-2017 | 110%               | 70%                     | <u>268%</u>       | 112%   | 131% |

# Tabagisme et douleur

## Utilisation historique du tabac comme antalgique

### Civilisations précolombiennes

- Application des feuilles sur la peau

- Inhalation de fumée avec une pipe nasale (*tavaco* ou *tabaco*)

- Christophe Colomb XV siècle

- Jean Nicot XVI siècle

### Europe XIX siècle

- Identification de la nicotine

- Usage comme antalgique

- mais aussi : teigne, constipation, hémorroïdes, morsure d'insecte, tétanos...

### Début du XX siècle

- Intérêt dans la maladie de parkinson et la maladie d'Alzheimer

# Tabagisme et douleur

## Epidémiologie

### USA

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Population générale | ≈ 20% de fumeurs |
| Douleur chronique   | ≈ 42% de fumeurs |
| Douleur rachidienne | ≈ 30% de fumeurs |

### Tabagisme et douleur lombaire

OR : 1,3 IC<sub>95%</sub>[1,2-1,5]

Sévérité de la lombalgie

Dégénération des disques intervertébraux liée au tabagisme ?

### Tabagisme et polyarthrite rhumatoïde

OR(H) : 1,9 IC<sub>95%</sub>[1,6-2,3] et OR(F) : 1,3 IC<sub>95%</sub>[1,1-1,4]

Facteur de risque et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde

Mécanismes immunologiques ?

# Tabagisme et douleur

## Epidémiologie

### Tabagisme et migraine

OR : 1,5 IC<sub>95%</sub>[1,3-1,6]

Fréquence et sévérité des migraines

Sensibilisation des nocicepteurs cérébraux ?

### Tabagisme et douleurs dentaires

OR : 1,5 IC<sub>95%</sub>[1,2-2,6]

Aggravation des douleurs dentaires

Diminution de l'hygiène buccale (salive, parodontopathie)

Sensibilisation buccale ?

### Tabagisme et douleur chez les vétérans VHC+

OR : 1.26 IC<sub>95%</sub>[1.25-1.28]

Automédication antalgique ?

# Tabagisme et douleur

## Epidémiologie

### Attention aux biais de confusion

Troubles de l'humeur (anxiété, dépression)

Mésusage et addiction (alcool, drogues, médicaments)

Troubles de la personnalité (histrionique, neuroticisme)

Facteurs sociaux et environnementaux (faibles revenus, éducation)

# Tabagisme et douleur



**Effets de la douleur  
sur le tabagisme ?**



**Effets du tabagisme  
sur la douleur ?**





# Tabagisme et douleur



**Effets du tabagisme  
sur la douleur ?**

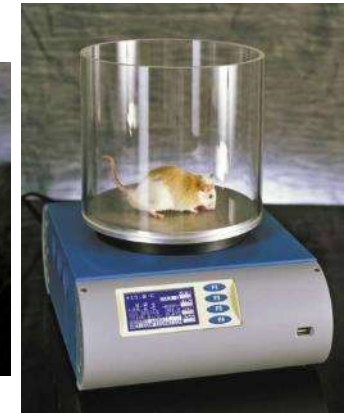


# Effets du tabagisme sur la douleur

## Chez l'animal (aigu)

### Effets antinociceptifs aigus

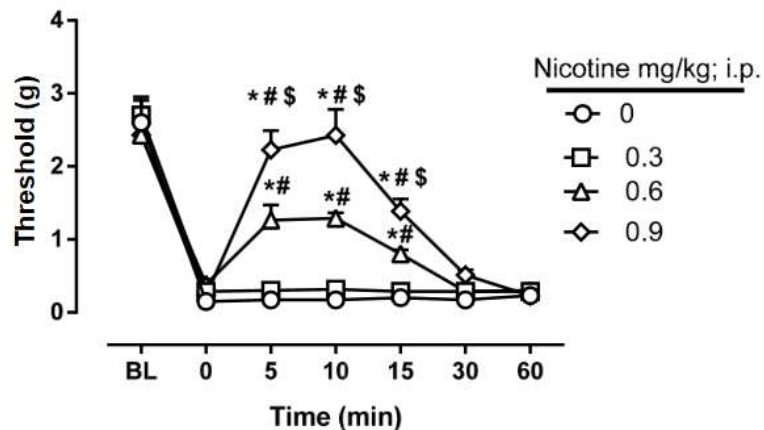
Test de la plaque chaude  
Tail flick  
Von Frey  
Effet dose



Effet anti-allodynique (von frey) de la nicotine sur la neuropathie induite par le paclitaxel chez la souris

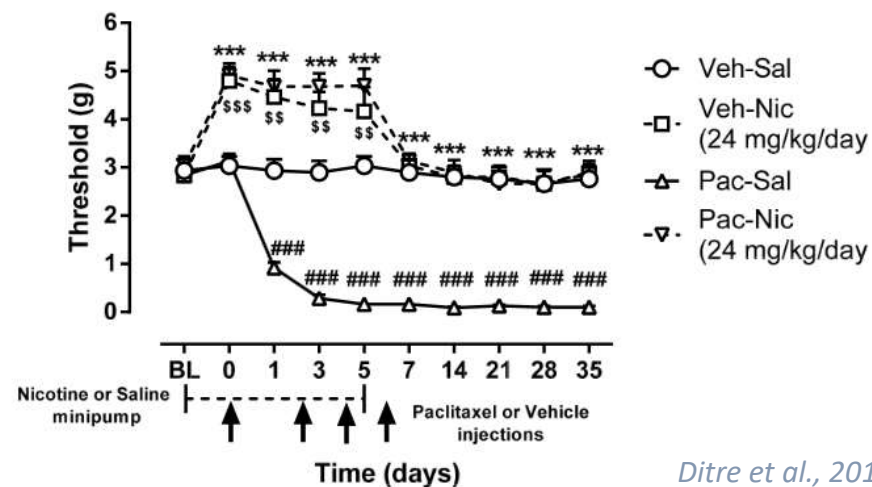
A

### Curatif



B

### Préventif



Ditre et al., 2011 ; Kyte et al., 2017

# Effets du tabagisme sur la douleur

## Chez l'animal

### Modèle de ligature de nerf spinal (L5) chez le rat

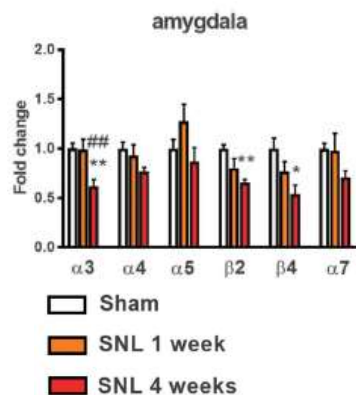
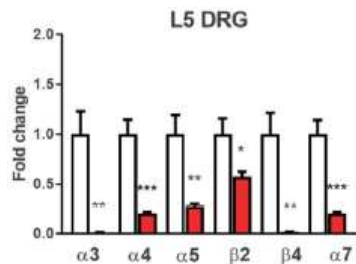
Modification de l'expression génique des nAChR

Aucun effet de la douleur neuropathique sur l'auto-administration de nicotine

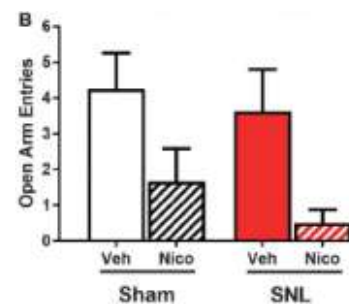
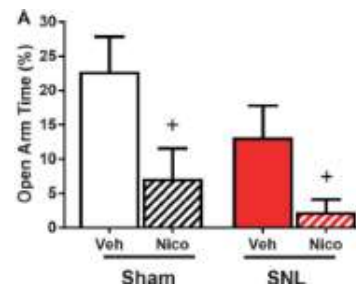
Effet anxiogénique de la nicotine

Effet anti-allodynique de la nicotine

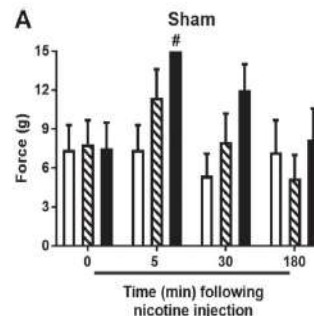
### Expression génique



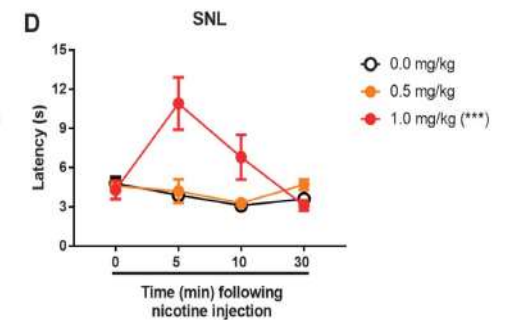
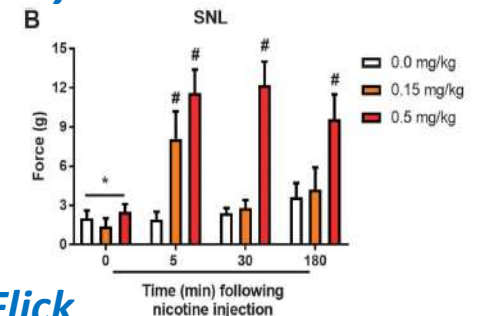
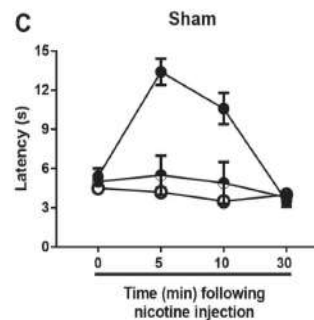
### Elevated plus maze



### Von Frey

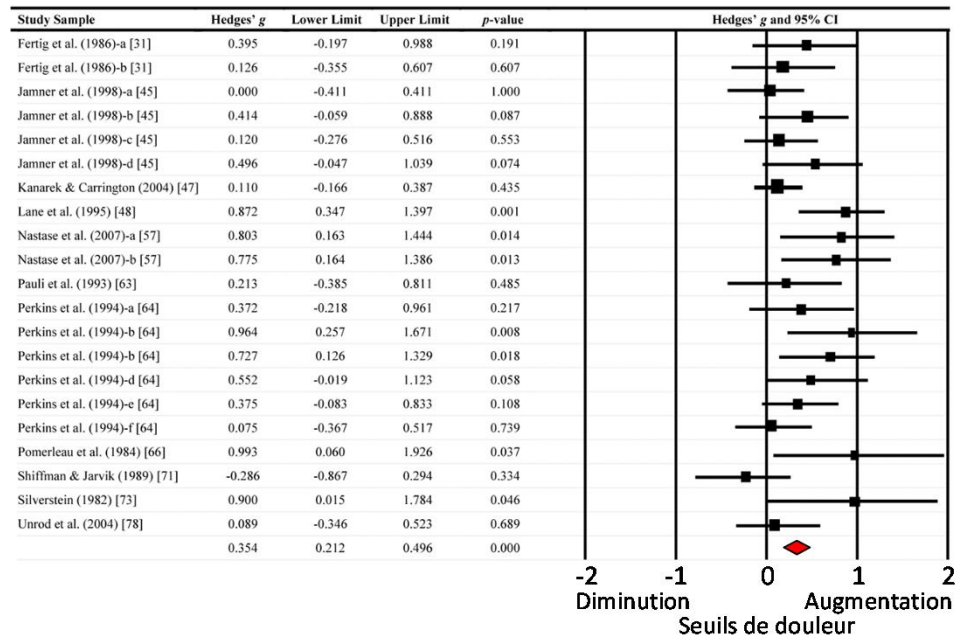


### Tail Flick



# Effets du tabagisme sur la douleur

## Chez l'homme (aigu)



## Méta-analyse sur les effets analgésiques aigus de la nicotine et du tabac chez l'homme

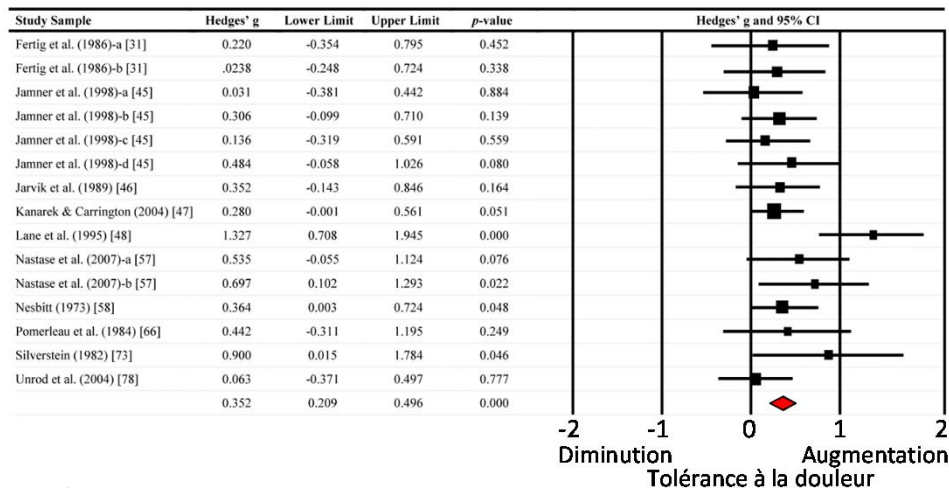
### Seuils de douleur

Taille d'effet et IC<sub>95%</sub>

n=21 articles

ES : 0,35 (effet faible à modéré)

p<0,001



### Tolérance à la douleur

Taille d'effet et IC<sub>95%</sub>

n=15 articles

ES : 0,35 (effet faible à modéré)

p<0,001

Ditre et al., PAIN 2016

# Effets du tabagisme sur la douleur

## Pharmacodynamie de l'effet antalgique de la nicotine (aigu)

### Liaison aux récepteurs nicotiniques (nAChR)

Récepteurs excitateurs ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )

SNC :  $\alpha 4\beta 2$  et  $\alpha 7$

SNP :  $\alpha 9\alpha 10$

### Nicotine

Stimulation du système opioïdergique

Inhibition du système sérotoninergique

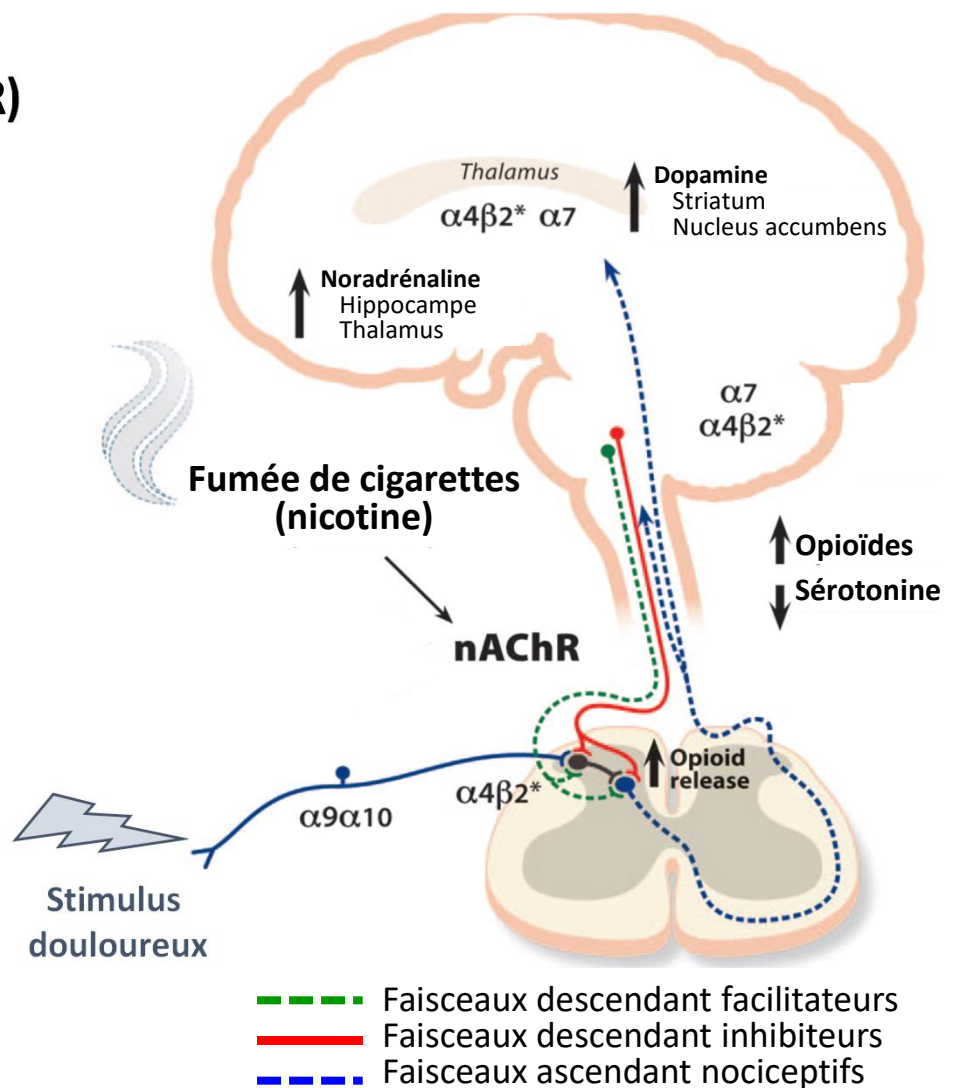
### Tabagisme

➤ Expression des nAChR

➤ Faisceaux descendants excitateurs

➤ Faisceaux descendants inhibiteurs

➤ Message nociceptif ascendants



Shi et al., Anesthesiol 2010

# Effets du tabagisme sur la douleur

## Exposition chronique à la nicotine

### Tolérance et désensibilisation des effets antinociceptifs de la nicotine

#### Diminution des seuils de douleurs (chaleur, électrique)

Mais effet très variable : sexe, stimuli thermique/mécanique, sevrage tabagique

Effets cardiovasculaires : diminution de la sensibilité à la douleur ?

#### Diminution de l'activité neuro-endocrine (diminution des $\beta$ -endorphines)

#### Modulation de l'hème oxygénase (HO-1 : antinociceptif et HO-2 : pronociceptif)

#### Augmentation de la consommation d'opioïdes

Phénomène de tolérance croisée nicotine x opioïdes

Induction enzymatique (HAP → CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6, UGT et P-gp)

nb : inhibition enzymatique → CO et métaux lourds

### Effet rebond sur la douleur lors de l'abstinence tabagique

*Shi et al., Anesthesiol 2010*

*Mekhail et al., Reg Anesth Pain Med, 2018*

*Bello et al., J Abnorm Psychol, 2018*

*Ditre et al., J Abnorm Psychol, 2018*

14



# Effets du tabagisme sur la douleur

## Exposition chronique à la nicotine

### Cas clinique (Texas, USA)

Homme de 46 ans, 33 paquets / année

Méthadone 10 mg 2x par jour pour une lombalgie de longue durée (seul traitement efficace)

Accueil aux urgences

Altération de la conscience

pH : 7,26

Difficultés respiratoires (FR : 8/min)

pCO<sub>2</sub> : 52 mmHg

Naloxone

Récupération de la conscience

pH : 7,36

FR : 26/min

pCO<sub>2</sub> : 45 mmHg

Résolution des symptômes et diminution de la dose de méthadone

Surdosage en méthadone lié à un début de sevrage tabagique

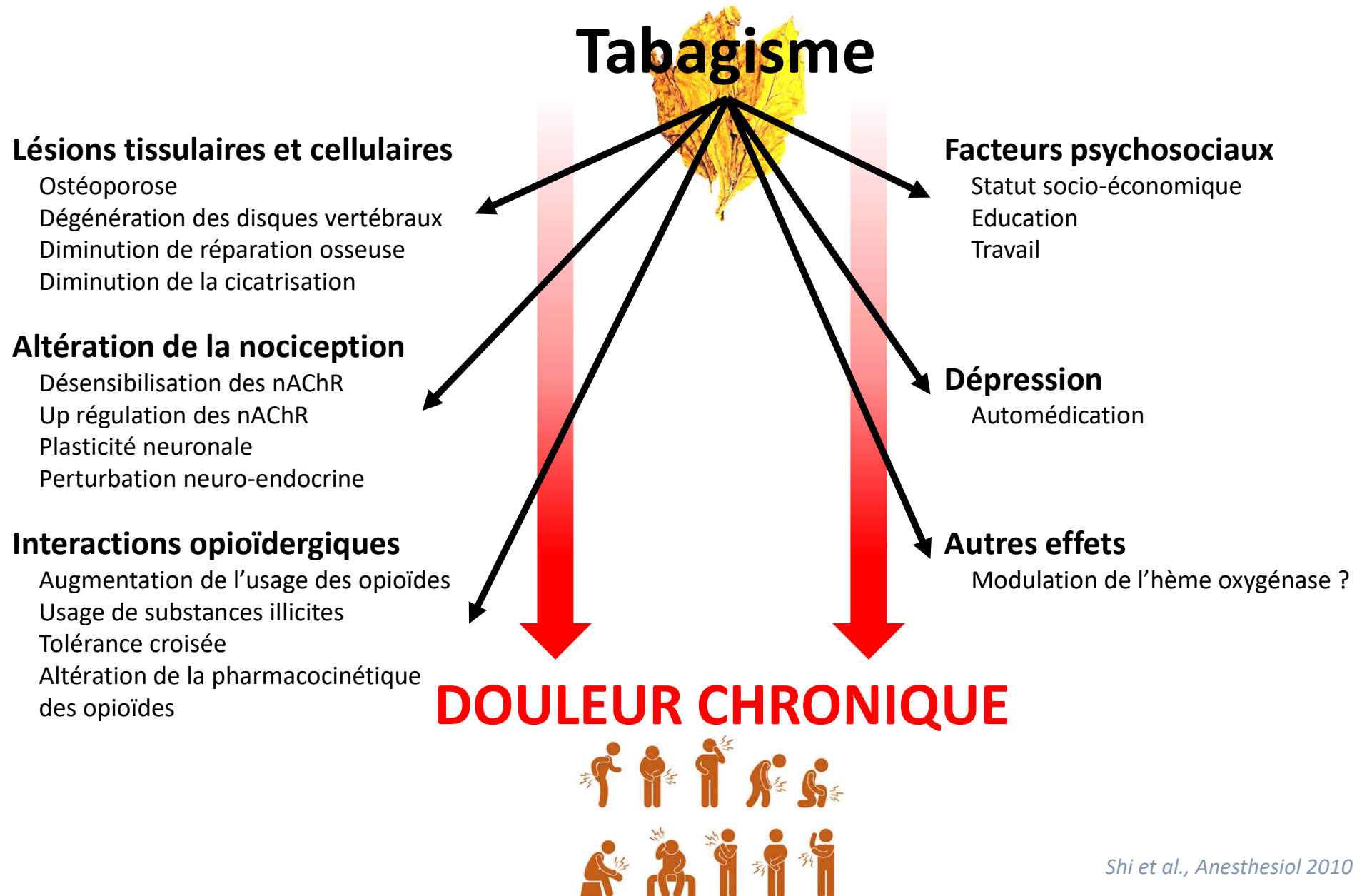
Début du sevrage à 0,5 paquet/jour 1 mois auparavant

Apparition des symptômes de surdosage avec le début du sevrage

Impact possible sur le CYP1A2

*Wahawisa et al., Ann Pharmacother 2011*

# Effets du tabagisme sur la douleur



*Shi et al., Anesthesiol 2010*



# Tabagisme et douleur



**Effets de la douleur  
sur le tabagisme ?**



# Effets de la douleur sur le tabagisme

## Covariation entre l'intensité de la douleur et le tabagisme

### Corrélation positive entre l'intensité de la douleur et la consommation de cigarettes

- Population générale

- Douleur temporomandibulaire et orofaciale

- Fibromyalgie

- Polyarthrite rhumatoïde

- Lombalgie chronique

Mais facteurs confondants

- Effets analgésiques de la nicotine

- Tabagisme facteur de gravité de nombreuses pathologies

# Effets de la douleur sur le tabagisme

## Douleur = motivateur du tabagisme

### Renforcement négatif

Automédication antalgique et autogestion du stress par le tabagisme

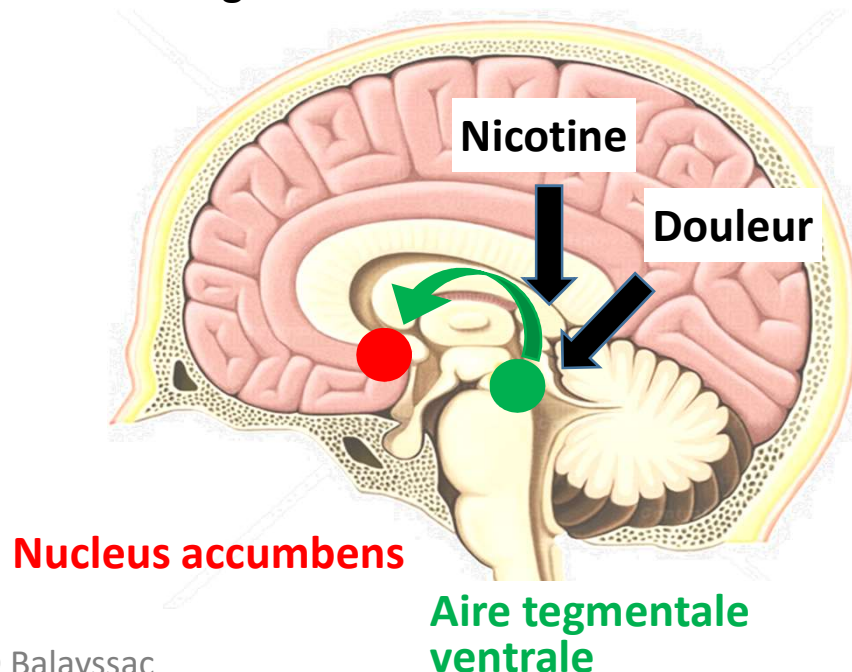
Douleur → signal intéroceptif pour le tabagisme (dépendance et barrière au sevrage)

### Renforcement positif

Renforcement psychomoteur et cognitivo-émotionnel par le tabac

Effet hédonique du tabac plus fort chez les tabagiques avec des niveaux d'affect positif bas

Tabagisme → source immédiate de renforcement positif chez les tabagiques douloureux



**Douleur et nicotine partagent des effets neurobiologiques très proches**

*Ditre et al., Psychol Bull 2011*

# Conclusion

## Liens forts entre douleur et tabagisme

### **Douleur peut prédisposer à l'usage de tabac**

Renforcement négatif (automédication) → Gérer la douleur lors du sevrage

### **Usage de tabac peut prédisposer à des douleurs**

Tolérance aux effets analgésiques

Effet rebond (ex : EVA douleur augmente avec le sevrage tabagique)

Induction de pathologies douloureuses

### **Nombreux facteurs confondants entre douleur et tabagisme**

Comorbidités et caractéristiques sociodémographiques communes

### **Inconnues**

Effet des IMAO du tabac (?)

# Merci pour votre attention

*Keith Richards*

*« Nigel, je suis du genre très difficile à endormir.  
Personne n'y est arrivé jusqu'ici »*