

Douleur et thérapeutique : quoi de neuf ?



→ **G. CHALES,
G. COIFFIER, J.D. ALBERT**
Service de Rhumatologie,
CHU, RENNES.

Il y a 20 ans que Paul Ricœur, dans un article intitulé “La souffrance n’est pas la douleur”, a écrit : “On s’accordera donc pour réserver le terme douleur à des affects ressentis comme localisés dans des organes particuliers du corps ou dans le corps entier, et le terme souffrance à des affects ouverts sur la réflexivité, le langage, le rapport à soi, le rapport à autrui, le rapport au sens, au questionnement – toutes choses que nous allons considérer dans un instant. Mais la douleur pure, purement physique, reste un cas limite, comme l’est peut-être la souffrance supposée purement psychique, laquelle va rarement sans quelque degré de somatisation. Ce chevauchement explique les hésitations du langage ordinaire : nous parlons de douleur à l’occasion de la perte d’un

ami, mais nous déclarons souffrir d’un mal de dents. C’est donc comme idéal-type que nous distinguons la douleur et la souffrance sur la base des deux sémiologies que l’on vient de dire” [1]. Saluons donc l’initiative de P. Svandra qui suit les traces de Paul Ricœur en 2012 dans la revue *Soins Psychiatrie* [2]. Quelle belle leçon introductive de sémiologie !

Que dire des avancées en matière de nouveautés dans la douleur et sa thérapeutique ? S’interroger sur l’impact des recommandations sur la prise en charge de la douleur dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ? Sur le niveau de preuve de techniques nouvelles (réduction du stress basée sur la pleine conscience, stimulation magnétique transcrânienne répétitive) ? Comment ne pas parler aujourd’hui de l’utilisation du cannabis en rhumatologie, de sa balance bénéfique/risque et de ses rapports avec le paracétamol ? Comment mieux comprendre le passage de la lombalgie à la chronicité et le mécanisme d’action des massages ? Pourquoi revoir le rôle des opiacés dans la douleur chronique ? Autant de questions dont les réponses sont à discuter en les confrontant avec la pratique.

Impact “prévu” des recommandations de l’initiative 3E sur la pratique du rhumatologue ?

Saluons d’abord l’initiative 3E (Evidence, Expertise, Echange), force opérationnelle multinationale créée

pour produire des recommandations basées sur les preuves destinées à la pratique clinique quotidienne des rhumatologues [3]. Il s’agit d’une combinaison de médecine fondée sur les preuves et les opinions d’experts faisant partie d’un panel international (17 pays) de 453 rhumatologues. L’objectif de cette collaboration “3E 2010” visait à élaborer des recommandations concernant la prise en charge des douleurs musculosquelettiques dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), sujet qui reste un problème de pratique quotidienne malgré les progrès thérapeutiques enregistrés ces dix dernières années.

En utilisant le processus Delphi, les rhumatologues ont sélectionné 11 questions cliniquement pertinentes concernant le traitement antalgique dans les RIC :

- 1-Comment mesurer la douleur et évaluer l’efficacité du traitement antalgique ?
- 2-Quelles sont l’efficacité, la tolérance et la place du paracétamol ?
- 3-Quelles sont l’efficacité, la tolérance et la place des corticoïdes ?
- 4-Quelles sont l’efficacité, la tolérance et la place des antidépresseurs, des neuro-modulateurs et des myorelaxants ?
- 5-Quelles sont l’efficacité, la tolérance et la place des opioïdes ?
- 6-A-t-on des preuves pour une valeur ajoutée des associations de molécules ayant des modes d’action différents ?
- 7-Existe-t-il une différence concernant l’efficacité et la tolérance entre une prise continue et une prise discontinuée (à la demande) d’AINS ?

8-Le traitement antalgique peut-il être utilisé sans danger durant la préconception, la grossesse et l'allaitement ?

9-Peut-on utiliser sans danger les AINS et/ou le paracétamol associés au méthotrexate ?

10-Comment le choix d'un traitement antalgique peut-il être influencé par les comorbidités gastro-intestinales et hépatiques ?

11-Comment le choix d'un traitement antalgique peut-il être influencé par les comorbidités cardiovasculaires et rénales ?

Pour répondre à ces questions, 13 revues méthodiques de la littérature ont été réalisées, dont 8 ont été publiées avec la collaboration *Cochrane* [3]. Ces 11 recommandations ont été publiées en détail dans le supplément de septembre 2012 du *Journal of Rheumatology* et regroupées par Whittle *et al.* dans un seul article paru dans *Rheumatology* [4]; les auteurs ont développé un algorithme pour la mise en œuvre de leurs recommandations concernant les patients souffrant d'un RIC.

On peut cependant s'étonner que seulement 167 études aient été incluses, sur un total de 49 242 références lues; les critères d'inclusion étaient-ils trop stricts, excluant notamment les études comportant des patients avec comorbidités ? Patients que l'on voit dans la vraie vie. Si certaines recommandations paraissent évidentes (utilisation de l'EVA, du paracétamol chez la femme allaitante, association possible méthotrexate-AINS-paracétamol, du paracétamol en cas de comorbidités), d'autres nécessitent une clarification pour être pertinentes [5].

Il n'y a aucune recommandation sur la dose de paracétamol (les rhumatologues l'utilisent fréquemment à une dose journalière de 4 g/j). Les corticoïdes ne sont pas recommandés à titre antalgique quand l'inflammation est contrôlée; des essais de corticoïdes à faible dose ont été effectués pour déterminer si le patient a

des douleurs liées à une inflammation de bas grade, cela pouvant constituer pendant une période transitoire un test diagnostique et thérapeutique, même s'il n'y a dans la littérature aucune donnée sur l'efficacité et la tolérance des corticoïdes sur la douleur "résiduelle" dans les RIC [6]. La codéine peut être utilisée, mais les opioïdes ne sont pas recommandés alors qu'ils sont parfois nécessaires en cas de douleurs incontrôlées. Le changement d'AINS n'est pas recommandé alors que l'expérience montre une variation d'efficacité individuelle des AINS et qu'il est parfois difficile, dans les RIC, d'utiliser les AINS à la dose minimale efficace de façon discontinue (recommandation "idéale"). La médecine fondée sur les faits doit intégrer les données issues de la recherche, mais devrait aussi tenir compte "des préférences" des patients.

Réduction du stress basée sur la pleine conscience : effet de mode ou mystification ?

La MBSR (*Mindfulness-Based Stress Reduction*) ou "réduction du stress basée sur la pleine conscience" est le nom d'un programme développé par Jon Kabat-Zinn en 1979 au *Massachusetts Hospital*. Il s'agit d'un programme d'éducation au "prendre soin de soi" fournissant d'une part l'entraînement nécessaire à la pratique de la méditation en pleine conscience et d'autre part les habiletés utiles pour réduire le stress et prendre en charge les émotions [7]. On enseigne aux participants à se focaliser sur l'expérience de l'instant présent avec une attitude d'ouverture, d'acceptation et de compassion.

Pour évaluer le programme de MBSR, il faut disposer d'un programme de structure équivalente servant de témoin, mis au point par McCoon *et al.* [8] et appelé *Health Enhancement Program* (HEP); 63 participants ont été randomisés soit dans le groupe MBSR (n = 31), soit dans le groupe HEP (n = 32), et soumis à une stimulation douloureuse thermique. La dou-

leur était diminuée dans le groupe MBSR en comparaison avec le groupe témoin HEP, suggérant que la pleine conscience était un composant actif dans la MBSR et non dans le HEP, et que la MBSR avait un effet antalgique. En revanche, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les 2 groupes lorsqu'on utilisait les paramètres d'évaluation rapportés par les patients (PRO), suggérant que la MBSR est aussi efficace – mais pas plus efficace – qu'une autre intervention active (HEP); cela constitue un élément important pour interpréter les résultats du programme MBSR rapportés dans la littérature.

L'étude la plus récente concerne un essai clinique randomisé de 300 sujets souffrant de lombalgie chronique et âgés de plus de 65 ans afin de déterminer l'efficacité de la MBSR sur la fonction, la douleur, et la performance neuropsychologique (attention, fonction exécutive), en comparaison avec un groupe témoin suivant un programme d'éducation. Les résultats sont en cours d'analyse [9].

Il faut rappeler qu'une revue systématique et une méta-analyse parues en 2011 dans *Pain* avaient montré, sur 22 études (9 contrôlées-randomisées, 5 contrôlées, 8 non contrôlées) portant sur 1 235 patients, que la taille de l'effet pour la douleur était de 0,37 dans les études contrôlées et que la MBSR n'était pas supérieure aux thérapies cognitivo-comportementales [10], mais pouvait constituer une alternative acceptable [11].

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : quel niveau de preuve ?

Une mise au point sur la prise en charge des douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements par des techniques de stimulation cérébrale invasives et non invasives vient d'être publiée par J.P. Nguyen *et al.* en décembre 2011 dans la revue *Nature Reviews Neurology*

DOULEUR ET THÉRAPEUTIQUE

[12]. La stimulation peut être médullaire, thalamique ou corticale. La stimulation médullaire a montré son efficacité dans les douleurs neuropathiques postopératoires de la chirurgie rachidienne. Les résultats de la stimulation cérébrale profonde (thalamus, capsule interne, substance grise périventriculaire et/ou périaqueducule) sont contradictoires (négatifs sans un essai multicentrique aux USA), variables d'un patient à l'autre et selon le site de stimulation.

En raison de ces résultats décevants, la stimulation corticale a été développée, et notamment la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), permettant de stimuler le cortex moteur de façon non invasive, ayant pour but d'induire une plasticité cérébrale dans une région impliquée dans une fonction précise par création d'une interférence avec un processus moteur ou cognitif en cours de réalisation.

Chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques, la rTMS (1000 impulsions à 5-20 Hz sur le cortex moteur primaire M1 controlatéral au territoire douloureux) a un effet antalgique. L'effet thérapeutique peut être obtenu si des séances quotidiennes sont poursuivies pendant 2 semaines, mais la persistance de l'effet bénéfique est de courte durée, nécessitant un traitement d'entretien. Le rôle de la rTMS dans les syndromes douloureux chroniques est limité, utilisé comme évaluation préopératoire des patients éligibles pour une implantation d'électrode dans le cortex moteur.

La stimulation électrique transcrânienne par courant direct (tDCS) est une autre méthode de stimulation corticale non invasive, simple, économique, portable, confortable et moins focale, dont le mécanisme d'action (neuromodulation) diffère de celui de la rTMS (neurostimulation). Malheureusement, le niveau de preuve de l'efficacité de la tDCS sur la douleur chronique est faible, si l'on en juge par les résultats d'une méta-analyse

récente portant sur 8 essais concernant la douleur chronique, utilisant une anode activatrice du cortex moteur avec un courant de 1 à 2 mA, soit en une seule séance (20-30 minutes), soit répétée au maximum 10 jours consécutifs; 4 essais ont été exclus en raison d'un risque élevé de biais. La méta-analyse réunissant 4 essais a montré une taille de l'effet de -2,29 (IC 95 % : -3,5 à -1,08), atteignant la différence minimale cliniquement significative (-1,5 sur une EVA de 0 à 10) [13].

Cannabis et prise en charge de la douleur dans les maladies rhumatismales : des preuves scientifiques ?

Selon Fitzcharles MA *et al.*, dans une revue parue dans *Arthritis and Rheumatism* [14], trois arguments justifient un complément d'évaluation des effets des cannabinoïdes dans les maladies rhumatismales. Tout d'abord, la douleur rhumatismale à une composante à la fois nociceptive et neuropathique, conduisant à un large spectre de traitements; les effets nociceptifs étant induits le plus souvent par l'inflammation locale, les propriétés anti-inflammatoires des cannabinoïdes pourraient être utiles. Ensuite, les articulations expriment les récepteurs CB1 et CB2, et les endocannabinoïdes agissent sur ces récepteurs pour moduler la douleur articulaire.

Enfin, des études de population réalisées en Angleterre et en Australie chez des douloureux chroniques ont montré que l'arthropathie inflammatoire est la cause de l'utilisation des cannabinoïdes à titre curatif dans un tiers des cas; cependant, il existe des zones de chevauchement dans la prise de cannabinoïdes, utilisés soit à titre festif, soit comme antidépresseurs. Les conclusions concernant l'efficacité et la tolérance du cannabis restent donc très discutables, qu'ils s'agissent d'études de population ou d'études cliniques

d'intérêt limité par leurs biais méthodologiques (petit effectif, durée d'étude courte, taille de l'effet modeste) [14].

Cannabis, science et mémoire : une association dangereuse ?

La physiologie du système endocannabinoïde a été bien explorée [15]. Récemment, Min et Nevian [16] ont montré que les astrocytes jouent un rôle important dans la dépression à long terme (DLT), conduisant à la mise sous silence des synapses. Pendant l'induction de la DLT, les cannabinoïdes générés en post-synaptique activent directement les récepteurs des cannabinoïdes exprimés sur les astrocytes, entraînant un accroissement de la voie de signalisation calcique à l'origine de relargage de glutamate qui stimule l'induction de la DLT présynaptique.

Revers de la médaille bien connu, les effets indésirables des cannabinoïdes comprennent une altération de la mémoire de travail, démontrée par des chercheurs français et canadiens dans la prestigieuse revue *Cell* [17]. Ces chercheurs ont conclu que l'altération de la mémoire de travail par la marijuana et les cannabinoïdes est due à l'activation des récepteurs CB1 localisés sur les cellules astrogliales de l'hippocampe (structure cérébrale essentielle à la modulation des souvenirs) et associée à une DLT dépendante des cellules astrogliales, source d'une diminution des connexions neuronales dans l'hippocampe, zone qui coordonne les processus de la mémoire de travail.

Cannabis et paracétamol : des relations sulfureuses ?

Dans "Douleur et thérapeutique : quoi de neuf en 2010?", nous avons rappelé que le paracétamol exerçait son effet analgésique (et probablement anti-pyrétique) par sa dégradation en anandamide (endocannabinoïde agoniste des récepteurs CB1,

nommé N-arachidonoyl-4-aminophénol), par conjugaison de l'acide arachidonique au p-acétamidophénol (AM404). Ce composé agit comme un inhibiteur enzymatique endocannabinoïde qui augmente ou inhibe la dégradation des endocannabinoïdes. Que diraient les médias s'ils savaient que le paracétamol est en fait une drogue cannabimimétique ?

Plus récemment des chercheurs strasbourgeois ont découvert les propriétés antalgiques d'un composé cannabinoïde, le Δ9-tétrahydrocannabinol, qui agit sur les mêmes récepteurs de l'organisme que le paracétamol [18]. Le canal ionique TRPA1 (*transient receptor potential-ankyrine*) est exprimé dans les fibres C et peut-être les fibres A-delta et C des neurones sensoriels du ganglion rachidien, impliqué dans la nociception, et reste une cible potentielle pour les analgésiques. L'effet antalgique (antinociceptif) du paracétamol disparaît chez les souris délétées en TRPA1. Le dérivé cannabinoïde Δ9-tétrahydrocannabinol, en injection intrathécale chez la souris, a un effet antinociceptif dépendant de TRPA1 dont l'activation réduit l'activité des canaux calciques et sodiques voltage-dépendants dans les neurones sensoriels primaires de la corne dorsale de la moelle. Cette étude apporte la preuve d'un mécanisme moléculaire concernant l'effet antinociceptif du paracétamol et montre que l'activation du TRPA1 *spinal* devient une stratégie pharmacologique potentielle pour le soulagement de la douleur.

La connexion fonctionnelle cortico-striée prédirait-elle le passage de la lombalgie à la chronicité ?

L'équipe de Vania Apkarian (Université Northwestern de Chicago) [19] a mis en évidence, grâce à la neuro-imagerie fonctionnelle, des corrélations entre la douleur chronique et des modifications des circuits cérébraux, ce qui fera l'objet d'une conférence au prochain congrès

national de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Cette équipe a étudié de façon longitudinale (pendant un an) 39 patients, sans antécédents rachidiens, ayant souffert d'une rachialgie initiale modérée (EVA entre 5 et 6/10). Pendant un an, ont été réalisés 4 scanners cérébraux et une évaluation de la douleur. A la fin de l'année de suivi, 20 patients étaient devenus asymptomatiques et 19 continuaient à souffrir (douleur chronique). Les douloureux chroniques avaient une diminution significative de la densité de la substance grise du noyau accumbens (partie du striatum ventral) et des aires sensitivo-motrices (insula, cortex sensitivo-moteur), régions impliquées dans l'apprentissage et dans la réponse émotionnelle à l'environnement du sujet.

Dès le début de l'étude, il existait une plus grande activité de connexion entre le noyau accumbens et le cortex préfrontal, suggérant que les circuits corticostriés sont impliqués dans la chronicisation de la douleur. Cette connectivité permettait de prédire la chronicité avec une précision de 85 %, ce qui permettrait en clinique de sélectionner les patients "à risque". Plus le cerveau réagit émotionnellement à la rachialgie initiale, plus la douleur deviendra persistante après guérison des lésions anatomiques.

Cette étude, parue dans *Nature Neuroscience* [19], pose cependant questions: la causalité n'est pas formellement démontrée (passage de la douleur aiguë à la douleur chronique) et la douleur initiale n'est probablement pas la même, compte tenu de l'hétérogénéité des rachialgies, pouvant entraîner une réaction émotionnelle différente. Il faudra répéter l'expérience sur des populations différentes de patients.

La même équipe vient cependant d'apporter des informations sur les mécanismes du placebo [20]; dans un essai clinique randomisé portant sur 30 patients rachialgies chroniques, traités soit par un patch à la lidocaïne, soit par un patch inerte.

Tous les patients ont été scannés avec une IRM fonctionnelle lors de la douleur spontanée à l'entrée de l'étude, 6 heures après le traitement, et 2 semaines après le traitement par patch. Il n'y avait pas de différence entre les traitements concernant la perception de la douleur. En comparant l'imagerie des patients répondeurs et non répondeurs après 2 semaines, il était possible de prédire à 80 % lors de l'entrée dans l'étude (*baseline*) les patients qui répondraient au placebo après 2 semaines, notamment sur l'aspect de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal médial gauche et l'insula bilatérale.

Ces données suggèrent que la réponse au placebo peut être identifiée a priori au moins dans les rachialgies chroniques, et que les interactions de la population neuronale entre le cortex préfrontal "cognitif" et les aires contrôlant la douleur pré-déterminent la probabilité d'une réponse au placebo dans un contexte clinique.

Massages: mécanisme d'action similaire à celui des AINS ?

Parmi les méthodes de masso-kinésithérapie, les massages sont une méthode dite à effet antalgique et perçue par les patients comme sédatrice, procurant une sensation de bien-être. Pour valider leur utilité et comprendre leurs effets sur les muscles, Crane *et al.* [21] ont documenté les modifications biologiques provoquées par les massages du quadriceps de 11 hommes jeunes après un exercice physique intense sur vélo stationnaire suivi ou non d'un massage de 10 minutes du quadriceps; des biopsies musculaires (vaste externe) étaient réalisées avant l'exercice, quelques minutes après le massage et deux heures et demie plus tard.

L'exercice lui-même provoquait des modifications massives dans l'expression des gènes, mais après 10 minutes de massage, les voies de signalisation responsables du stress mécanique étaient activées. Les massages rédui-

DOULEUR ET THÉRAPEUTIQUE

saient les signes de l'inflammation, et les cellules des muscles massés avaient une meilleure capacité à produire de nouvelles mitochondries, entraînant une récupération plus rapide après un exercice musculaire.

Les massages activaient les voies de signalisation FAK (*focal adhesion kinase*) et ERK $\frac{1}{2}$ (*extracellular signal-regulated kinase*) de la mécanotransduction, potentialisaient les voies de signalisation de la multiplication des mitochondries PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 alpha*), source de récupération musculaire, et atténuaient l'accumulation dans le noyau du facteur nucléaire NF κ B provoqué par le traumatisme musculaire engendré par l'exercice physique, conduisant à une réduction de la production des cytokines inflammatoires TNF- α et de l'interleukine-6 (IL-6), et à une réduction de la phosphorylation de la protéine de choc thermique 27 (HSP27), diminuant de ce fait le stress cellulaire résultant des traumatismes myofibrillaires.

Contrairement à l'idée reçue, le massage n'avait pas d'effet sur les métabolites musculaires (glycogène, lactate). En résumé, un massage thérapeutique administré au muscle squelettique ayant subi un traumatisme aigu sous l'effet d'un exercice s'avère objectivement bénéfique en réduisant l'inflammation et en favorisant la multiplication mitochondriale.

Les opiacés à haute dose efficaces dans la douleur chronique ?

On a vu plus haut le mécanisme de dépression à long terme (DLT) conduisant à la mise sous silence des synapses. L'inverse s'appelle potentialisation à long terme (PLT), permettant le renforcement durable (jusqu'à plusieurs semaines) des synapses entre deux neurones qui sont activés simultanément. Les stimuli douloureux activent les fibres nociceptives C

et induisent une PLT synaptique des neurones sensoriels du ganglion rachidien. La PLT des synapses des fibres C représente un modèle cellulaire pour l'amplification de la douleur (hyperalgésie) et pour la formation de l'apprentissage et de la mémoire de la douleur. Les agonistes des récepteurs morphiniques μ exercent une dépression puissante mais réversible des synapses des fibres C, ce qui fait de l'application continue de faibles doses d'opiacés le gold standard du traitement antalgique.

Les auteurs [22] ont montré qu'une brève application d'une dose élevée d'opioïdes inverse des formes variées d'activité dépendantes de la PLT des synapses des fibres C; une dépolarisation du neurone post-synaptique permet l'entrée massive de calcium dans la cellule et la normalisation de l'état de phosphorylation des récepteurs acides alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (AMPA). Ceci inverse aussi l'hyperalgésie constatée dans le comportement des animaux. Les opioïdes non seulement amortissent temporairement la douleur mais peuvent aussi effacer la "mémoire spinale" de la douleur [22].

Bibliographie

1. RICOEUR P. La souffrance n'est pas la douleur. *Psychiatrie Française*, 1992; 23: 9-18.
2. SVANDRA P. Douleur et souffrance, sur les pas de Paul Ricoeur. *Soins Psychiatr*, 2012; 282: 12-15.
3. VAN DER HEIJDE D. Pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis. Systematic literature reviews of the 3e initiative 2010. *J Rheumatol suppl*, 2012; 90: 1-2.
4. WHITTLE SL *et al.* Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology*, 2012; 51: 1416-1425.
5. BORENSTEIN D. Pain: Pain therapy for 'hot' joints: what works? *Nat Rev Rheumatol*, 2012; 8: 376-377.
6. TARNER IH *et al.* The role of corticosteroids for pain relief in persistent pain of inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol suppl*, 2012; 90: 17-20.
7. KABAT-ZINN J. An outpatient programme in behavioural medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry*, 1982; 4: 33-42.
8. MCCOON DG *et al.* The validation of an active control intervention for Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR). *Behaviour Res Ther*, 2012; 50: 3-12.
9. MORONE NE *et al.* The design and methods of the aging successfully with pain study. *Contemp Clin Trials*, 2012; 33: 417-425.
10. LAROCHE F *et al.* Douleur chronique et thérapie comportementale et cognitive (TTC): fondements, efficacité, cas cliniques. Paris, éditions In Press, 2012.
11. VEEHOF MM *et al.* Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2011; 152: 533-542.
12. NGUYEN JP *et al.* Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol*, 2011; 7: 699-709.
13. LUEDTKE K *et al.* Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*, 2012; 28: 452-461.
14. FITZCHARLES MA *et al.* Clinical implications for cannabinoid use in the rheumatic diseases: potential for help or harm? *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2417-2425.
15. ROQUES BP *et al.* Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain. *Nat Rev Drug Discov*, 2012; 11: 292-310.
16. MIN R *et al.* Astrocyte signaling controls spike timing-dependent depression at neocortical synapses. *Nat Neurosci*, 2012; 15: 746-753.
17. HAN J *et al.* Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*, 2012; 148: 1039-1050.
18. ANDERSSON DA *et al.* TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ (9)-tetrahydrocannabinol. *Nat Commun*, 2011; 2: 551.
19. BALIKI MN *et al.* Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*, 2012; 15: 1117-1119.
20. HASHMI JA *et al.* Brain networks predicting placebo analgesia in a clinical trial for chronic back pain. *Pain*, 2012. [Epub ahead of print]
21. CRANE JD, OGBORN DI, CUPIDO C *et al.* Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage. *Sci Transl Med*, 2012; 4: 119ra13.
22. DRDLA-SCHUTTING R *et al.* Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science*, 2012; 335: 235-238.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.