

L'ANNÉE RHUMATOLOGIQUE

Douleur et thérapeutique : quoi de neuf ?



→ **G. CHALÈS, G. COIFFIER**
Service de Rhumatologie,
Hôpital Sud, CHU, RENNES.

On pourrait interroger l'oracle de Delphes sur le nouveau report du programme d'actions de lutte contre la douleur, qui devrait être présenté d'ici la fin 2013 (*Dépêche APM du 12 juillet 2013*). Ce programme national devrait prendre la suite du plan douleur 2006-2010 dont le bilan mitigé a été publié en 2011 par le Haut Conseil de la santé publique : *“En termes de ressources humaines, les témoignages émanant du terrain font plutôt état de la diminution des postes que de la création d'emplois, ce qui laisse penser (sous réserve d'un bilan réel de l'utilisation des crédits) que cet argent a probablement été utilisé à d'autres fins au sein des établissements de santé”*.

Selon cette dépêche, *“La direction générale de l'offre de soins (DGOS) affirme que le programme 2013-2017, intitulé ‘Améliorer la prise en charge des patients algiques dans le cadre d'un parcours de soins’, est toujours ‘en cours d'élaboration’. Il reposera sur trois axes, déclinés en ‘55 nouvelles priorités’, comme l'avait indiqué Marisol Touraine, en octobre 2012”*. On ne parle pas du financement ou de l'absence de financement.

Qu'en aurait pensé, Madame de Sévigné, épistolière et rhumatisante ? Séjournant dans sa propriété des Rochers, près de Vitré en Bretagne, la marquise a commencé à souffrir d'une enflure des mains (mais aussi des genoux et des pieds), le 11 janvier 1676. L'évolution sera favorable au bout de 4 ans.

Claude Lambolley [1] s'est intéressé au rhumatisme de la marquise en étudiant les lettres de Madame de Sévigné et de son entourage (Monographie en 14 volumes !); après une analyse sémiologique minutieuse, l'auteur discute les différents diagnostics possibles (goutte, fibromyalgie, polyarthrite, polyarthrose) et propose de retenir le diagnostic d'algodystrophie.

Qu'aurions-nous pu proposer à Marie de Rabutin-Chantal, en dehors des saignées ? Jeux de miroir, acupuncture, aspirine et paracétamol, ibuprofène, opium, optimisme, résilience, prise en charge psychologique ?

Jeux de miroir ou thérapie miroir dans le SDR

La boîte-miroir est un outil servant à l'observation motrice, agencée d'un miroir vertical reflétant un membre en symétrie. La thérapie miroir en est l'application, consistant à placer les deux membres de part et d'autre d'un miroir sagittal, le membre pathologique restant caché de la vision du patient, qui regarde le reflet du membre sain dans le miroir. Le patient a alors l'illusion de regarder son membre pathologique bouger.

Des études récentes ont montré l'efficacité de l'illusion et des effets bénéfiques prometteurs de la thérapie miroir, tout comme de la technique futuriste de réalité virtuelle immersive. Le niveau de preuve de la thérapie miroir reste cependant modéré [2].

DOULEUR ET THÉRAPEUTIQUE

Dysfonction nociceptive dans le SDRC¹

De très nombreux arguments viennent conforter l'hypothèse suggérant que des mécanismes neuropathologiques contribuent à la physiopathologie du SDRC de type I, qu'il s'agisse du système nerveux périphérique ou du système nerveux central. Les études concernant l'atteinte éventuelle de fibres de petit calibre sont contradictoires.

Caty *et al.* [3] ont évalué la fonction thermo-nociceptive chez 25 patients souffrant de SDRC de type I réfractaires au traitement (formes sévères) par le temps de réaction et le taux de détection (proportion d'essais détectés par le temps de réaction compatibles avec une activation des fibres A-delta) et les potentiels évoqués après des stimuli (laser) brefs et intenses des membres atteints et controlatéraux, en comparant ces réponses aux stimuli aux réponses obtenues après stimulation des membres droits et gauches de témoins appariés en âge et sexe.

Comparé aux témoins et au membre controlatéral, le taux de détection de la douleur (picotements) lié à l'activation des fibres A-delta était considérablement réduit au membre atteint ; en outre, les temps de réaction étaient prolongés (> 100 ms chez 84 % des patients et > 50 ms chez 50 % des patients). Enfin, les ondes N2 et P2 des potentiels évoqués avaient une amplitude significativement diminuée et une latence augmentée. Ces résultats montrent que chez la majorité des patients souffrant de SDRC de type I, il existe un dysfonctionnement des voies thermo-nociceptives. La nature primitive ou secondaire de ces modifications reste à discuter.

1. SDRC : Syndrome douloureux régional complexe.

Acupuncture et douleur : un débat toujours passionné

Le débat entre supporters (bénéfices perçus) et détracteurs (simple effet placebo) de l'acupuncture "antalgique" est loin d'être terminé même si on ne recense pas moins de 60 méta-analyses sur le sujet.

La dernière méta-analyse, parue en septembre 2012, mérite attention [4]. Les auteurs ont analysé l'ensemble des études randomisées et contrôlées portant sur l'utilisation de l'acupuncture dans la douleur chronique. Une trentaine d'études ont été sélectionnées rassemblant les données de 17 922 patients provenant des États-Unis, de Grande-Bretagne, d'Allemagne, d'Espagne et de Suède.

L'acupuncture était comparée soit à un groupe acupuncture "Sham" (qui utilise des aiguilles rétractables), soit à un groupe recevant des soins courants. Quatre types de douleurs ont été étudiés :
– les douleurs thoraciques et cervicales ;
– les céphalées chroniques ;
– l'arthrose ;
– et les douleurs de l'épaule.

L'acupuncture entraînait des scores d'efficacité significativement supérieurs au placebo pour l'ensemble de ces types de douleurs. Comparée à l'acupuncture "Sham", l'acupuncture traditionnelle restait plus efficace.

L'approche méthodologique n'était pas critiquable. Les données étaient "poolées" et analysées à l'échelon individuel. Les auteurs utilisaient la taille de l'effet, approche rationnelle pour établir un critère d'efficacité commun qui permet de synthétiser des données mesurées avec différentes échelles dans différentes populations. En revanche, peut-on considérer la taille de l'effet comme une mesure absolue de l'effet qui a une pertinence clinique (0,5 DS), alors qu'elle varie avec la mesure utilisée et les critères d'évaluation ? Ceci dit, tout

effet modeste est bon à prendre dans la prise en charge des douleurs chroniques.

L'acupuncture peut jouer un rôle important dans le traitement de la douleur, comme cela a été suggéré dans un essai contrôlé et randomisé chez des lombalgiques chroniques, comparant une nouvelle technique d'acupuncture à une injection de diclofénac [5]. Mais il reste difficile d'imaginer un mécanisme physiopathologique expliquant pourquoi une simple séance d'acupuncture ou une seule administration injectable de diclofénac peut avoir des effets bénéfiques se prolongeant à la semaine 24.

Aspirine et paracétamol : gare aux gonades !

L'aspirine et le paracétamol seraient-ils des perturbateurs endocriniens, notamment pendant la grossesse ? Quatre études de cohorte indépendantes (danoise, hollandaise, américaine et française) ont montré une association entre la prise de paracétamol seul ou associé aux AINS durant la grossesse et le risque de cryptorchidie chez le nouveau-né.

L'équipe de l'Inserm de Bernard Jégou [6] a développé un modèle *in vitro* (explants testiculaires humains d'âge différent soumis à différentes concentrations d'antalgiques) et a mis en évidence que la production de testostérone était soit non perturbée (paracétamol), soit stimulée (aspirine, indométacine) dans le testicule fœtal alors que ces trois molécules inhibaient la production de testostérone dans le testicule humain adulte. Des travaux antérieurs avaient déjà montré, chez le rat, une baisse de la production de testostérone, ou encore une féminisation des rats nouveau-nés mâles. La cryptorchidie pourrait être liée à une inhibition, essentiellement par le paracétamol, de l'*insulin-like factor 3*, un facteur impliqué dans la descente des testicules.

La prise de ces antalgiques peut donc perturber la production d'hormones stéroïdiennes et d'autres facteurs nécessaires à la masculinisation et à la fertilité. Il faut donc être prudent lors de la prescription de paracétamol durant la grossesse [6].

Ibuprofène effervescent : Citius, Altius, Fortius ?

L'ibuprofène effervescent, que l'on peut acheter sur le net, a-t-il un intérêt, en dehors de l'engouement de l'industrie pharmaceutique pour vendre de nouvelles formes galéniques ? On se souvient du piroxicam boosté par la bêta-cyclodextrine. En tout cas, la revue *Pain* s'y intéresse [7] et fournit une revue qui rassemble les preuves en faveur d'un bénéfice de ces formes galéniques effervescentes d'action rapide. Une revue systématique concernant la cinétique de l'ibuprofène *per os* (30 études, 1015 sujets) a montré que la concentration plasmatique maximale médiane des formes galéniques d'action rapide survenait avant 50 minutes (29-35 min pour l'arginine, la lysine et les sels sodiques), donc plus élevée, comparée aux 90 minutes des formulations standard. Une analyse des essais cliniques (sur plus de 10 000 patients) a indiqué que les formes galéniques d'action rapide entraînaient significativement une meilleure analgésie pendant les 6 premières heures et une moindre reprise de médicaments qu'avec les formes standard, à la fois dans les comparaisons directes et indirectes.

Dans les études de douleurs dentaires aiguës, 200 mg d'ibuprofène d'action rapide (nombre de sujets à traiter : 2,1 ; IC 95 % : 1,9-2,4) était aussi efficace que 400 mg d'ibuprofène standard (nombre de sujets à traiter 2,4 ; IC 95 % : 2,2-2,5), avec un début plus rapide de l'analgésie. Dans ce modèle, l'analyse des données des patients à l'échelon individuel a démontré une forte corrélation entre la réduction plus rapide de l'intensité

de la douleur pendant les 60 premières minutes et le meilleur soulagement de la douleur pendant les 6 premières heures. La réduction initiale rapide de l'intensité de la douleur était aussi liée à la moindre nécessité de reprise du médicament.

En conclusion, la forme galénique effervescente d'action rapide de l'ibuprofène aurait une absorption plus rapide, entraînerait une réduction plus rapide de la douleur initiale, une meilleure analgésie globale durant probablement plus longtemps, sans augmentation des effets indésirables. Doit-on croire ces affirmations ? Oui, si l'on considère que les données sont tirées d'un large échantillon de patients (1015 patients), confirmées par l'étude directe de plus de 10 000 patients ; que l'ibuprofène était la molécule de base (seule la galénique était différente) ; que le schéma des études était comparable, avec les mêmes critères d'évaluation (courbe d'amélioration des scores de la douleur, diminution d'au moins 50 % des scores, nombre de sujets à traiter) ; que les formes d'action rapide conduisaient à un soulagement plus rapide et une meilleure absorption, permettant des doses moins élevées pour le même contrôle (voire un contrôle supérieur) de la douleur.

Néanmoins, on ne connaît pas les demi-vies des différentes formulations, ce qui est important pour la prescription sur 24 heures. Ces données ne sont cependant applicables ni à la douleur chronique ni aux médicaments de même classe, en soulignant qu'un pic plus élevé de la concentration plasmatique peut être à l'origine d'une augmentation des effets indésirables.

Opioides : mésusage et abus ?

La question est importante puisque la Haute Autorité de Santé va prochainement procéder à une réévaluation du Service médical rendu (SMR) de la morphine pour le soulagement des

patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) non neuropathiques.

Plus de 7 millions de Français souffrent de douleurs chroniques qui durent en moyenne depuis 5,7 ans. Cette douleur est quasi permanente et invalidante pour les deux tiers d'entre eux, entraînant un préjudice professionnel chez 40 % d'entre eux. L'impact économique de la douleur est important et proportionnel à l'intensité de la douleur.

Principe de précaution ? Il est vrai que l'utilisation de la morphine à long terme fait courir le risque de dépendance et "the Centers for Disease Control and Prevention" aux États-Unis ont démontré une augmentation parallèle des ventes d'opioïdes, des décès et des admissions pour abus de stupéfiants. Les ventes d'opioïdes ont quadruplé de 2000 à 2010. Le nombre de décès par overdose d'opioïdes est supérieur au nombre de décès par accidents de voiture dans 30 États [8]. Pour encadrer l'utilisation de la morphine, l'Afssaps (actuelle ANSM) a publié en 2004 une mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des DCNC. Le cercle d'Étude de la douleur en rhumatologie a publié de nouvelles recommandations [9], insistant sur la sélection des patients éligibles à un traitement par morphine et une surveillance rapprochée à l'initiation afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance.

Il faut cependant rappeler que les essais cliniques concernant les opioïdes pour la douleur chronique ont une durée courte (< 3 mois) et une qualité méthodologique faible ; les opioïdes diminuent l'intensité de la douleur d'un tiers, avec un moins bon résultat sur la fonction. Les bénéfices à long terme du traitement chronique par opioïde pour la douleur et les critères fonctionnels restent incertains. Le risque d'addiction varie entre 4 et 26 % dans les études récentes [10]. La mise en œuvre des

DOULEUR ET THÉRAPEUTIQUE

recommandations reste difficile et on ne connaît pas exactement leur efficacité dans la pratique clinique.

La psychologie positive existe-t-elle ? Candida ou l'optimisme

Il est trivial de dire que l'optimisme est lié à un meilleur bien-être physique et psychologique dans les périodes d'adversité. Ce d'autant que les preuves s'accumulent, à partir d'études transversales, pour démontrer que l'optimisme est aussi lié à une moindre sensibilité à la douleur et à une meilleure gestion de celle-ci. Le travail de Hannsen *et al.* [11] est original, car c'est la première étude qui "manipule" expérimentalement l'optimisme en examinant ses effets sur la douleur.

Les auteurs ont évalué la douleur (EVA) d'étudiants de l'université de Maastricht (Pays-Bas), priés de mettre la main non dominante dans un bac d'eau froide à 5 °C pendant 1 minute. Avant cette épreuve, la moitié des participants était randomisée pour participer à une manipulation destinée à augmenter l'optimisme (écrire puis visualiser le meilleur possible pour soi), l'autre moitié faisant des exercices (groupe témoin). La manipulation entraînait une diminution significative de l'intensité de la douleur durant l'épreuve d'immersion dans l'eau froide, confirmant l'hypothèse d'une relation causale entre optimisme et douleur. En outre, le catastrophisme semble médier la relation entre l'optimisme induit et la douleur durant l'épreuve d'immersion dans l'eau froide. Contrairement à un certain nombre d'interventions concernant la gestion de la douleur (*coping*), la tâche proposée du "meilleur possible pour soi" encourage les participants à se focaliser sur les aspects positifs de la vie et sur leurs forces, sources de résilience. La psychologie positive cherche à mieux comprendre le maintien et/ou le développement de fonctionnements

psychologiques optimaux malgré la douleur (facteurs de résilience).

La douleur chronique : face cachée de la résilience ?

C'est le titre d'un livre de JP Benezech (Sauramps médical, 2005). C'est aussi l'objet d'un travail de Sturgeon *et al.* [12] qui a examiné le contexte social, cognitif et affectif de l'adaptation à la douleur quotidienne de 260 patients souffrant de fibromyalgie et d'arthrose. En effet, ont été examinés les contributions du catastrophisme, les événements personnels positifs et négatifs à l'affect quotidien positif et négatif à travers les données recueillies sur un journal de bord tenu pendant 30 jours. Les relations entre la douleur et l'affect positif ou négatif étaient médiées par le niveau quotidien de catastrophisme et les événements (inter) personnels positifs, et non par les événements (inter) personnels négatifs.

Il y avait une contribution significative et indépendante du catastrophisme et des événements personnels positifs, d'une part à l'adaptation à la douleur, d'autre part à une dysrégulation affective liée à la douleur.

Et si Mme de Sévigné s'était fait opérer d'une prothèse de genou ou du cancer du sein ? Qu'aurait-elle pensé du PASS ?

L'anxiété, la dépression et le catastrophisme sont généralement considérés comme des éléments prédictifs de la douleur chronique postopératoire, mais ceci peut ne pas être le cas après tout acte chirurgical, suggérant la possibilité que les résultats dépendent du type d'acte chirurgical.

L'équipe de l'Inserm de Nadine Attal [13] a évalué la valeur prédictive de ces facteurs sources de douleur chronique postchirurgicale dans deux modèles

différents : la pose d'une prothèse totale de genou pour gonarthrose (89 patients, 65 % de femmes, âge : 69 ± 9 ans, EVA initiale : 4,7 ± 2,1) et la chirurgie pour cancer du sein (100 patientes, âge : 55 ± 12 ans, pas de douleur préopératoire). Les auteurs ont mesuré les niveaux d'anxiété (trait anxieux et état anxieux), de dépression, de catastrophisme et de douleur avant l'opération, deux jours après, puis trois mois plus tard, grâce à des échelles adaptées.

En dehors de l'âge, trois facteurs de risques communs et indépendants du profil du patient ont été identifiés : l'état anxieux et la sensibilité à la douleur (ou amplification de la douleur, une des composantes du catastrophisme) avant l'opération ; ainsi que la douleur aiguë deux jours après l'opération. Ces résultats n'étaient pas influencés par le modèle chirurgical ou par les caractéristiques neuropathiques de la douleur. Si une opération n'est pas urgente, le fait d'apaiser au préalable l'anxiété par des médicaments ou des thérapies cognitivo-comportementales peut réduire le risque de douleur postopératoire.

Le PASS (*Patient Acceptable Symptom State*) ou seuil d'acceptabilité de la douleur a été évalué, au cours d'une étude observationnelle, nationale, multicentrique, chez des patients de plus de 50 ans, ambulatoires, atteints de gonarthrose ou de coxarthrose douloureuse avec intensité de douleur > 3/10, consultant un médecin généraliste et nécessitant la prise d'un traitement antalgique pendant une durée d'au moins une semaine [14].

Les patients ont été évalués par leur médecin lors d'une visite, puis ont rempli un auto-questionnaire, sept jours plus tard, pour estimer une éventuelle amélioration perçue ; 2 414 patients inclus par 1 116 médecins généralistes ont été retenus pour l'analyse. Les patients (50,2 % d'hommes, 33,5 % de coxarthrose) étaient âgés de 67,3 ± 8,8 ans, avec un indice de masse

corporelle (IMC) de $27,9 \pm 4,3$, et une douleur moyenne au repos de $5,1 \pm 1,9$ et de $7,0 \pm 1,4$ au mouvement. La valeur du seuil d'acceptabilité était de 4 au repos et de 5 au mouvement, sans différence entre la hanche et le genou.

Dans la gonarthrose, le PASS était plus fréquemment atteint chez les hommes et les jeunes, avec moins de douleur au repos et au mouvement, et chez des patients cherchant spécifiquement une amélioration durant les activités sportives. Dans la coxarthrose, le PASS était plus fréquemment atteint chez des patients peu douloureux et non obèses. Un état symptomatique acceptable était noté chez 79,4 % des patients au repos et chez 74,5 % des patients au mouvement.

L'amélioration minimale cliniquement perceptible était de 1 au repos et à l'effort sans différence entre la hanche et le genou. L'amélioration était significativement plus importante chez les patients avec limitation des activités habituelles. Après un traitement de 7 jours, l'amélioration ressentie était significativement favorisée par une plus grande acceptabilité ($p < 0,001$).

Conclusion

Les valeurs des critères rapportés par les patients en pratique quotidienne diffèrent de celles observées dans les essais cliniques, et les facteurs déterminants peuvent dépendre de la localisation de l'arthrose. L'évaluation du traitement de l'arthrose douloureuse doit être adaptée aux caractéristiques de la vie quotidienne pour permettre une prise en

charge personnalisée, concluent Serge Perrot et Philippe Bertin [14].

Revenons à Madame de Sévigné. Si elle se laissait séduire par n'importe quel traitement dont on lui promettait monts et merveilles, cela ne l'empêchait pas d'avoir un avis critique sur les médecins, telle cette diatribe, le 16 septembre 1676 : "*Ah que j'en veux aux médecins ! Quelle forfanterie que leur art ! On me contait hier cette comédie du Malade imaginaire... il était dans l'obéissance exacte à ces messieurs ; il comptait tout : c'était seize gouttes de vin dans treize cuillerées d'eau ; s'il y en eut quatorze tout était perdu*" [15]. Tout est dit.

Bibliographie

1. LAMBOLEY C. Madame de Sévigné, épistolière et rhumatisante. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. Séance du 29 octobre 2012 : pp. 313-330.
2. COSSINS L, OKELL RW, CAMERON H *et al.* Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain*, 2013;17:158-173.
3. CATY G, HU L, LEGRAIN V *et al.* Psychophysical and electrophysiological evidence for nociceptive dysfunction in complex regional pain syndrome. *Pain*, 2013 : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.038>.
4. VICKERS AJ, CRONIN AM, MASCHINO AC *et al.* Acupuncture Trialists' Collaboration. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2012;172:1444-1453.
5. SHIN JS, HA IH, LEE J *et al.* Effects of motion style acupuncture treatment in acute low back pain patients with severe disability: a multicenter, randomized, controlled, comparative effectiveness trial. *Pain*, 2013;154:1030-1037.
6. MAZAUD-GUITTOT S, NICOLAZ CN, DESDOITS-LETHIMONIER C *et al.* Paracetamol, aspirin and indomethacin induce endocrine disturbances in the human fetal testis capable of interfering with testicular descent. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2531>.
7. MOORE RA, DERRY S, STRAUBE S *et al.* Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain*, 2013 : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.08.013>.
8. SULLIVAN MD, HOWE CQ. Opioid therapy for chronic pain in the United States: Promises and perils. *Pain*, 2013 : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.009>.
9. VERGNE-SALLE P, LAROCHE F, BERA-LOUVILLE A *et al.* Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses. Revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : "Les recommandations de Limoges. Douleurs Evaluation - Diagnostic - Traitement", 2012;13:259-275.
10. VON KORFF M. Opioids for chronic musculoskeletal pain: Putting patient safety first. *Pain*, 2013 : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.017>.
11. HANSEN MM, PETERS ML, VLAEYEN JWS *et al.* Optimism lowers pain: Evidence of the causal status and underlying mechanisms. *Pain*, 2013;154:53-8.
12. STURGEON JA, ZAUTRA AJ, AREWASIKPORN A. A multilevel structural equation modeling analysis of vulnerabilities and resilience resources influencing affective adaptation to chronic pain. *Pain*, 2013 : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.10.007>.
13. MASSELIN-DUBOIS A, ATTAL N, FLETCHER D *et al.* Are psychological predictors of chronic postsurgical pain dependent on the surgical model? A comparison of total knee arthroplasty and breast surgery for cancer. *J Pain*, 2013;14:854-64.
14. PERROT S, BERTIN P. "Feeling better" or "feeling well" in usual care of hip and knee osteoarthritis pain: determination of cut-off points for patient acceptable symptom state (PASS) and minimal clinically important improvement (MCII) at rest and on movement in a national multicenter cohort study of 2414 patients with painful osteoarthritis. *Pain*, 2013;154:248-56.
15. SÉVIGNÉ, Marie de Rabutin-Chantal : Lettres de Madame de Sévigné, de sa famille et de ses amis, recueillies et annotées par M. Monmerque L., Hachette éd., Paris, 1862-1868, 14 vol. Lettre n° 577, p. 59.

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