

Stimulation des nerfs grands occipitaux et migraine chronique : la première étude contrôlée d'envergure...

Par Michel Lantéri-Minet (CHU de Nice)

Article commenté :

Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study.

Silberstein et al

Cephalalgia 2012; 32: 1165-79

Mots-clés : migraine chronique, traitement, neuromodulation

La stimulation des nerfs grands occipitaux est une approche thérapeutique émergente dans le domaine des céphalées primaires. Considérée initialement dans le domaine de l'algie vasculaire chronique réfractaire, les principales compagnies industrielles impliquées dans la neuromodulation ont envisagé son utilisation potentielle pour traiter la migraine chronique. Une première étude de faisabilité en ouvert avait été conduite par Medtronic sans donner de résultats favorables (Saper et al., cephalalgia 2011 ; 31 : 271-85) sachant qu'une deuxième étude conduite par Boston Scientifics avait été présentée en 2009 (Lipton et al., cephalalgia 2009 ; 29 (suppl) : PO 47) sans aboutir depuis à une publication *in extenso*. Parallèlement Saint-Jude a mis en place une troisième étude qui est la première étude d'envergure sur cette thématique et dont les résultats viennent d'être publiés dans la revue Cephalalgia.

Silberstein et ses collaborateurs ont ainsi rapporté les résultats d'une étude thérapeutique contrôlée, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la stimulation des nerfs grands occipitaux (NGO) en tant que traitement de la migraine chronique.

L'étude a consisté à comparer en deux groupes parallèles une stimulation effective (105 patients inclus) et une stimulation sham (52 patients inclus) sur une période de 3 mois. L'inclusion a concerné des patients souffrant de migraine chronique (selon des critères se rapprochant de ceux de la deuxième édition de la classification internationale des céphalées avant sa révision), l'existence d'un abus médicamenteux étant exclu et les patients étant considérés comme réfractaires considérant la non réponse à au moins deux traitements spécifiques de la crise migraineuse et à au moins deux classes différentes de traitement de fond. Avant randomisation, les patients bénéficiaient d'un test de stimulation externe et seuls les patients alléguant une réduction immédiate d'au moins 50 % de l'intensité douloureuse étaient randomisés. L'évaluation principale a été réalisée au travers de l'intensité douloureuse quotidienne, mesurée par une échelle visuelle analogique, la réponse étant définie par une réduction d'au moins 50 % de cette intensité. Considérant ce critère principal, l'étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux bras. Néanmoins, la stimulation active s'est avérée significativement supérieure à la stimulation sham lorsqu'a été considérée une réponse moindre définie par une réduction de l'intensité douloureuse d'au moins 30 %. Tous les autres critères secondaires d'évaluation (nombre mensuel de jours avec céphalées, productivité, impression de changement décrit par les patients) se sont également avérés en faveur de la stimulation active, sachant que la magnitude de l'effet observé restait modeste. Ainsi, la stimulation active a permis de réduire le nombre mensuel de jours avec une céphalée de 6,1, alors que ce nombre était de 22,4 avant la mise en place du traitement. La stimulation du NGO s'est avérée globalement bien tolérée dans cette étude, les deux principaux effets indésirables notés étant une douleur au niveau du site d'implantation et la migration de l'électrode cervicale.

Cette étude est très importante, car elle est la première de grande envergure à évaluer la stimulation des NGO en tant que traitement de la migraine chronique. Son résultat principal est

négalif sachant que l'on reste surpris du critère principal d'évaluation choisi. En effet, l'intensité douloureuse quotidienne, mesurée au travers d'une échelle visuelle analogique, est une méthode d'évaluation unidimensionnelle bien peu adaptée à une situation douloureuse chronique aussi complexe que la migraine chronique. Une évaluation principale sur le nombre de jours avec céphalée, ainsi qu'avec un score global tel que le score MIDIAS ou le score HIT, est bien plus pertinente dans cette situation et il est important de rappeler que, considérant de tels critères, cette étude plaide pour l'efficacité de la stimulation des nerfs grands occipitaux dans la migraine chronique. Cette étude pose néanmoins trois autres problèmes méthodologiques : i) la randomisation des patients après un test de stimulation externe et la non-considération des sujets non randomisés comme des patients en échec du traitement dans l'analyse, ii) une population incluse qui reste à mieux préciser (non utilisation des critères de références que sont actuellement les critères de la version révisée de la deuxième édition de la classification internationale des céphalées et exclusion des sujets en abus médicamenteux laissée à la discrétion des investigateurs sans référence aux seuils définis dans la classification internationale des céphalées) et iii) la non vérification du maintien du double aveugle (essentiel dans la mesure où l'effet thérapeutique de la stimulation des nerfs grands occipitaux est positivement corrélé à la couverture paresthésique des territoires de ces nerfs). Au-delà de cette étude, il est également essentiel de rappeler le caractère invasif de cette approche (nécessité d'une anesthésie générale) et son coût, faisant que son intégration dans l'arsenal thérapeutique nécessitera idéalement l'identification de facteurs prédictifs de réponse.

Par ailleurs, bien que très difficile à réalisée à un tel stade du développement clinique, il conviendrait d'essayer de définir des facteurs prédictifs de réponse, car il est probable que cette technique de neuromodulation n'aura d'intérêt que dans une sous population de patients qu'il reste à identifier.

Altération de la représentation spatiale du corps dans le Syndrome Douloureux Régional Complexe de type 1 (SDRC 1)

Par Marie-Claude Defontaine-Catteau (CHRU de Lille)

Article commenté :

"Impaired spatial body representation in complex regional pain syndrome type 1 (CRPS 1)"

Annika Reinersmann, Julia Landwerth, Elena K. Krumova, Sebastian Ocklenburg, Onur Güntürkün, Chritoph Maier
PAIN 153 (2012) 2174-2181

Mots-clés : Syndrome Douloureux Régional Complexe / Schéma corporel / Réorganisation corticale / Perception visuospatiale / Pseudo-négligence / Sévérité des symptômes de pseudo-négligence

Chez des patients souffrant de Syndrome Douloureux Régional Complexe, a récemment été rapporté un déplacement vers le côté affecté de la ligne médiane visuelle du corps, ligne subjective (LSv) corrélée à un cadre de référence de type égocentré. Toutefois, la spécificité des résultats n'est pas encore claire.

Cette étude compare 24 patients SDRC 1 à 21 patients souffrant de douleurs d'étiologies différentes du membre supérieur (contrôle de la douleur) et à 24 sujets sains en utilisant une large batterie de tests comprenant : évaluation de la LSv dans la lumière et dans l'obscurité, test de bissection de ligne, reconnaissance de la préférence manuelle (test de latéralité), sévérité des

symptômes apparentés à la négligence, impotence motrice (handicap du bras, de l'épaule et de la main).

Statistiques : analyse de variance à 1 facteur, t-tests, niveau de signifiante : 0.05. Dans l'obscurité, les patients SDRC font preuve d'une déviation spatiale vers la gauche significativement plus accentuée quand ils estiment leur LSV si on la compare aux sujets contrôles douloureux et aux sujets sains et ils rendent compte également d'une motricité plus faible que les contrôles douloureux. La déviation de la LSV est significativement corrélée avec la sévérité de la distorsion perceptive corporelle seulement chez les patients souffrant de SDRC du membre supérieur droit.

Les résultats confirment ceux obtenus précédemment concernant la modification de la perception visuelle chez les patients SDRC, modification qui pourrait être la conséquence de l'implication de mécanismes supra-spinaux dans ce syndrome douloureux. Ces mécanismes pourraient accentuer la déviation vers la gauche qui résulte d'une suprématie de l'hémisphère droit dans les processus visuospatiaux et que l'on dénomme pseudo négligence. La pseudo négligence est révélée par la tendance à percevoir le point médian de lignes horizontales ou la ligne corporelle médiane subjective à gauche du point central. Cela s'est vérifié dans les trois groupes mais de façon plus prononcée chez les patients SDRC, ce qui pourrait être dû aux processus de réorganisation corticale associés à ce syndrome.

Les hypothèses sur une pseudo-hémi-négligence chez les patients souffrant de SDRC nourrissent de nombreux articles dans la littérature récente. Il s'agit de la tendance qu'ont ces patients à ignorer ou à avoir une représentation mentale modifiée de leur membre douloureux avec diminution de l'amplitude et de la fréquence des mouvements (somatophrénie, c'est-à-dire refus de propriété d'un membre, et hypokinésie selon Legrain et al. 2012). En outre, ces patients ont des difficultés de reconnaissance du membre atteint, de reconnaissance de sa position, de sa taille, de son orientation et ils perçoivent mal le fait qu'il soit stimulé, a fortiori hors de leur champ visuel (Legrain toujours). Nombre de données sont en faveur d'une négligence de l'hémi-espace où se situe le membre plutôt que d'une problématique strictement hémi-corporelle.

Les auteurs qui s'intéressent à cette problématique explorent les relations entre leurs observations et ce qui est connu de la prédominance de l'hémisphère droit pour la reconnaissance visuospatiale et pour la représentation du schéma corporel. (Greenspan et al. 2012, Mailis Gagnon 2012).

Pourquoi avoir choisi ces articles ? Parce qu'ils posent de manière méthodique la question de l'ambivalence du patient porteur de SDRC à l'égard de son membre affecté : exhibitionnisme involontaire du membre en raison des phénomènes vaso-sympathiques et simultanément rejet de cette partie corporelle douloureuse et étrange. On voit bien dans cette conception des capacités visuo-spatiales de l'hémisphère droit, comment le membre gauche atteint de SDRC peut être négligé, voire rejeté, voire comme nous avons pu le constater en pratique clinique, être plus que rejeté, être « maltraité ».

Revue des effets secondaires potentiels des traitements opioïdes au long terme : guide d'aide à la prescription.

Par Olivier Bredeau (CHU Nîmes)

Article commenté :

A Review of Potential Adverse Effects of Long-Term Opioid Therapy: A Practitioner's Guide

Baldini A and all

Prim Care Companion CNS Disord. 2012;14(3).

Mots-clés : effets indésirables, traitements opioïdes

L'objectif est de synthétiser, à partir des données récentes, les articles sur les effets secondaires des traitements opioïdes à long terme dans la douleur chronique non cancéreuse pour présenter un guide prescription et de vigilance pour les médecins premiers prescripteurs.

Méthode : Il s'agit d'une recherche d'études fondées sur les preuves publiées de 2005 à 2011, réalisée à l'aide de MEDLINE, de revues systématiques de la base de données Cochrane. Une étude qualitative a été effectuée sur les effets secondaires spécifiques des opioïdes : gastro-intestinaux, respiratoires, cardiovasculaires, neurologiques, musculo-squelettiques, endocriniens et immunitaires. 1974 articles ont été identifiés, 74 apportaient des preuves sur les traitements opioïdes et la douleur chronique et seuls 43 ont été retenus en fonction de leur pertinence par rapport à une pratique de prescription en soins primaires. Cependant, la faiblesse des populations dans les études et la diversité des effets secondaires a empêché une étude quantitative.

Les résultats : pour les effets gastro-intestinaux : 40 à 45 % de constipation, et 25 % de nausées. la constipation est souvent réfractaire aux traitements laxatifs, entraîne une réduction des doses par le patient et dans les cas les plus sévères un tableau d'occlusion intestinal. Pour les effets respiratoires, ce sont des troubles respiratoires pendant le sommeil qui ont été retrouvés, notamment des apnées du sommeil, les auteurs ont noté que le risque évalué de 3 à 20% des patients faisait référence à des études de petits échantillons non représentatifs. La détresse respiratoire (bradypnée et pauses respiratoires à la dose de plus de 100mg de morphine par jour) intervient dans l'augmentation du risque de décès et encore de façon plus significative en cas de surdosage. Les effets neurologiques sont importants, surtout chez les personnes âgées, les troubles du sommeil, la sédation (augmentation du risque de chute), la dépression dans 38 % des cas, la confusion notamment si utilisation concomitante de benzodiazépines, de barbituriques, d'antidépresseurs, d'alcool. L'abus médicamenteux touche 25 % des patients consommateurs d'opioïdes au long terme et notamment en cas de comorbidité psychiatrique. Les effets endocriniens, le risques de fractures et les effets immunitaires ont été retrouvés, mais leur prévalence difficile à préciser.

Discussion : les effets négatifs des opioïdes sont connus et doivent faire considérer la prescription en termes de bénéfices / risques et de qualité de vie. Il faut être vigilant chez les patients présentant des troubles respiratoires, chez les personnes âgées (chute, confusion, fracture, ..). Il faut rechercher le risque d'abus médicamenteux avec un suivi régulier des consommations. Il faut sensibiliser et éduquer les patients sur les effets indésirables potentiels et fournir au patient la liste des effets indésirables en langage clair et compréhensible.

Cependant, les données physiologiques sur l'utilisation au long terme des opioïdes restent à mieux préciser. La faiblesse des éléments de preuve ressort de cette étude de la littérature. Des études sont souhaitables dans la douleur chronique non cancéreuse tenant compte du schéma thérapeutique, de l'efficacité à long terme, du mode de titration, de suivi ...

Cette étude de la littérature montre bien les différents effets indésirables suite à la prescription des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse. Cependant, les faiblesses des études relevées par les auteurs (petites cohortes, effets secondaires nombreux, population fragile non ciblée), laissent la place à des études de population conséquente. Ces études fiables sont indispensables pour préciser le bénéfice/risque de la prescription d'opioïdes dans la douleur chronique et sortir du débat passionné entre prescripteur pro et anti opioïdes ou de l'urgence de santé publique qui touche les Etats-Unis. Nous devons pouvoir faire bénéficier à nos patient d'une antalgie efficace et sans risques démesurés.

EVENDOL, une nouvelle échelle d'hétéro-évaluation pour les enfants de 0 à 7 ans aux urgences : présentation et validation

Par Barbara Tourniaire (Hôpital Trousseau - Paris)

Article commenté :

EVENDOL, a new behavioral pain scale for children ages 0 to 7 years in the emergency department: design and validation.

Fournier-Charrière E et al.

Pain 2012 Aug;153(8):1573-82

Malgré l'existence de nombreuses échelles comportementales de la douleur des enfants, aucune n'était appropriée pour les urgences qui nécessitent un outil simple, rapide et utilisable pour tous les âges en-deçà de l'âge de l'auto-évaluation (0 à 7 ans), à la fois pour les situations de douleur aiguë et de douleur prolongée.

Un groupe d'experts français a d'abord déterminé, à partir des échelles existantes et de l'expérience clinique, les items nécessaires à cette nouvelle échelle, leur description précise en évitant les termes sujets à interprétation, les instructions pour coter correctement en observant précisément le visage, les pleurs, les mouvements, les postures et les interactions avec l'environnement, et le score total. De nombreux tests de faisabilité ont été réalisés et une échelle à 5 items cotés de 0 à 3 a été finalement retenue, chaque item pouvant être coté selon la durée et/ou l'intensité du signe observé (par exemple : signe faible ou transitoire, signe modéré ou présent environ la moitié du temps...). Pour la validation de l'échelle, ont été étudiées la consistance interne, la fiabilité inter-juges, la validité de construit et la comparaison d'EVENDOL à des outils d'hétéro-évaluation déjà validés (FLACC, TPPPS, CHEOPS, EDIN), à l'auto-évaluation de l'enfant quand elle était possible (entre 4 et 7 ans) et à l'évaluation numérique simple par les parents et les soignants. Au moins 200 enfants étaient nécessaires pour évaluer la validité d'EVENDOL. La fiabilité inter-juge a été testée aussi à partir de vidéos de 37 enfants, évaluées par 6 infirmières, un médecin et un chercheur.

Au total, 291 enfants de 0 à 7 ans ont été inclus dans 4 CHU français. L'évaluation était réalisée au repos et lors de la mobilisation de la zone douloureuse à l'arrivée, et après antalgiques. L'ensemble des tests de validité a été très bon : coefficient de Cronbach (0,8-0,92), bonne corrélation entre les scores EVENDOL obtenus et les évaluations numériques simples des soignants (0,79-0,92) et des enfants (0,64-0,93), entre les scores EVENDOL des infirmières des urgences et ceux du chercheur (kappa pondéré 0,7-0,9). Le seuil fixé pour la mise en place d'un traitement antalgique est de 4/15. Cette échelle, validée aux urgences, devra être validée dans d'autres contextes.

Cette publication a été commentée dans PAIN ; l'auteur du commentaire soulignait l'important travail de validation réalisé, l'intérêt de cette nouvelle échelle et sa probable diffusion intéressante dans d'autres domaines que les urgences. Effectivement, depuis, des études de validation sont en cours, dans les SMUR (publication à venir) et en post-opératoire.

L'auteur du commentaire signalait la particularité du score sur 15, alors qu'un consensus international ces dernières années tend à recommander les scores sur 10. L'ajout d'un item a été jugé intéressant par les auteurs d'EVENDOL pour apporter de la finesse à l'évaluation et permettre d'y ajouter des items de douleur persistante. Certaines situations demeurent extrêmement difficiles à coder avec cet outil, comme des douleurs très intenses mais très brèves.

Depuis sa mise à disposition, cette échelle remporte un franc succès dans les services de pédiatrie, pas seulement aux urgences. Cette échelle est téléchargeable (www.pediadol.org) et un DVD de formation existe. Une version anglaise et espagnole sont disponibles et la traduction en italien est en cours.