



### KIOSQUE Douleur n°2 – 31 Février 2013

#### Traitement de la fibromyalgie sévère par l'hormone de croissance, évaluation de la douleur et de la qualité de vie

Par Patrick Sichère (Paris-Saint-Denis)

Article commenté :

#### **Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia**

Cuatrecasas G et al.

Pain 153 (2012) 1382-1389

Cuatrecasas et ses collaborateurs ont étudié l'efficacité et les effets d'un traitement par l'hormone de croissance chez 120 patientes fibromyalgiques.

Il s'agissait d'une étude multicentrique, effectuée dans 5 centres hospitaliers en Espagne, contrôlée contre placebo sur 18 mois. Un premier groupe de 60 patientes, recevant 0,006mg par jour d'hormone de croissance en sous-cutanée, et ceci pendant 1 an, était comparé un autre groupe de 120 patientes qui recevaient un placebo pendant 6 mois, puis le traitement hormonal pendant les 6 mois suivant, une fois l'aveugle levé. Ont été évalués le nombre et l'intensité des points douloureux habituels (l'étude a été faite avant les nouveaux critères 2010 de l'IASP), l'intensité douloureuse (EVA), l'impact de la fibromyalgie (FIQ), et la qualité de vie (EQ5D). Pendant l'étude, les patientes continuaient à prendre leur traitement habituel : amitriptyline, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et opioïde comme le Tramadol®. L'évaluation a été faite à 1, 3, 6, 7, 9 et 12 mois avec un suivi à 13, 15 et 18 mois. L'analyse à 6 mois ne montrait pas de différence entre les deux groupes, mais à 12 mois cette analyse montrait une différence significative entre les deux groupes ( $p < 0,05$ ). Ainsi, 53 % des patients traités avec l'hormone de croissance depuis le début de l'étude avaient une amélioration de tous les paramètres étudiés, alors que seuls 33 % des patientes du second bras avaient cette amélioration. A 18 mois, cet effet favorable se maintenait en faveur du premier bras. La tolérance a été bonne hormis quelques cas d'insomnies, de lombalgies, de retentissement au travail, de syndrome du canal carpien et d'œdèmes des membres inférieurs.

Pourquoi traiter le syndrome fibromyalgique par l'hormone de croissance ? Parce que les adultes atteints de déficit en hormone de croissance se plaignent de douleurs et que, ceux ayant un syndrome de Turner et recevant un traitement par hormone de croissance sont aussi soulagés de leurs douleurs. De plus, ajoutent les auteurs, les récepteurs de l'hormone de croissance, à l'IGF-1 et l'IGF-2 sont présents dans l'hippocampe et le cortex limbique, centres de transmission de la douleur. Enfin, il a été constaté chez nombre de patients fibromyalgiques un déficit en IGF-1.

*Comme le soulignent les auteurs, il est toujours intéressant de chercher une thérapeutique efficace et bien tolérée pour traiter la fibromyalgie. Cette étude est donc une piste à suivre. Mais il faut rappeler que ce déficit est aussi rencontré dans d'autres pathologies douloureuses, en particulier certains rhumatismes inflammatoires à propos desquels les études sont plutôt décevantes. Cependant, le rôle de l'hormone de croissance dans les mécanismes de la douleur mérite d'être*

*plus amplement précisé. Enfin, comme le rappelle Malemud dans un éditorial portant sur ce sujet et paru dans cette même revue, le principal obstacle à ce type de traitement reste son coût.*

## **La Thérapie Cognitive et Comportementale accroît l'activation du cortex préfrontal en réponse à un stimulus douloureux chez des patients souffrant de fibromyalgie**

Par Françoise Radat (CHU de Bordeaux)

Article commenté :

### **Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia**

Jensen K, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle J Kadetoff D, Ingvar M  
Pain 2012, 153 :1495-1503

Quarante-trois patientes souffrant de fibromyalgie ont été incluses dans cette étude randomisée contre liste d'attente testant l'efficacité de la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) dans cette indication, ainsi que les corrélats neurophysiologiques de cette efficacité observables en IRM fonctionnelle. Les 25 patientes du groupe ACT et les 18 témoins ont été suivis 3 mois, durant lesquels une séance hebdomadaire de thérapie était administrée. Finalement, seules 19 patientes du groupe ACT ont fini l'étude, ainsi que 15 contrôles. L'ACT est une thérapie comportementale et cognitive dite de 3<sup>ème</sup> génération. En bref, elle consiste à apprendre à accepter les expériences négatives telles que la douleur ou la souffrance psychique, à être capable de s'y exposer pour poursuivre les buts existentiels considérés comme importants pour soi. Ainsi, c'est une thérapie qui enseigne comment prendre une certaine distance vis-à-vis des expériences négatives. Les critères d'évaluation étaient l'échelle de perception globale de changement (PGIC), l'échelle de dépression de Beck (BDI), l'échelle d'anxiété de Spielberger (STAI), la douleur moyenne de la semaine (VAS), le seuil de sensibilité à la pression (PPTs) et la pression nécessaire pour provoquer une douleur cotée à 5 (P50). Deux IRM fonctionnelles (1,5 T) étaient réalisées, l'une à l'inclusion, l'autre à 3 mois, après l'intervention, le paradigme expérimental étudié étant la pression douloureuse (P50). Les résultats montraient que les scores PGIC, BDI et STAI étaient significativement améliorés par l'ACT comparativement au groupe contrôle. En revanche, il n'y avait pas de différence significative sur les différents scores douleur (VAS, PPTs, P50). L'amélioration de la PGIC était corrélée à l'amélioration de la STAI dans le groupe ACT. En réponse à la pression douloureuse, les deux groupes n'étaient pas différents à l'inclusion quant aux activations de la matrice douleur. En revanche, dans le groupe ACT on observait une augmentation significative de l'activité dans le cortex préfrontal ventrolatéral (vlPFC) et dans le cortex orbitofrontal (OFC) en fonction du temps. De plus, il y avait une corrélation positive entre l'activation de vlPFC et la modification du score obtenu à la STAI.

*Cette étude montre que la thérapie d'acceptation et d'engagement a un effet positif sur l'appréciation globale du patient et sur ses scores d'anxiété et de dépression. L'appréciation globale de son propre état est corrélée à l'amélioration de l'anxiété. De plus, l'étude montre que l'ACT renforce l'implication du cortex préfrontal lors du traitement du stimulus douloureux. Les auteurs interprètent ces résultats comme la preuve d'une augmentation du contrôle cognitif de la douleur, en particulier via une meilleure flexibilité cognitive face aux stimuli aversifs. On peut reprocher à cette étude de s'être uniquement intéressée aux fonctions et pas à la connectivité. Il n'y a pas à ce jour d'autres travaux explorant les bases neurales de l'efficacité des thérapies comportementales et cognitives dans les affections douloureuses, alors qu'il y en a dans les affections psychiatriques. Néanmoins, des résultats similaires quant à l'implication du cortex préfrontal dans le contrôle cognitif de la douleur ont été observés pour l'analgésie par le placebo*

*et la méditation. Enfin, la question se pose de savoir si les modifications observées ne seraient pas dues à l'amélioration de l'anxiété. En effet, elles sont corrélées au score STAI et on observe de la même façon une augmentation d'activité au niveau du cortex préfrontal chez les sujets souffrant d'anxiété généralisée, qu'ils soient traités par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou par thérapie cognitive et comportementale.*

## **La douleur vue comme une récompense : changer la signification de la douleur d'un caractère négatif vers un caractère positif co-active les systèmes opioïdes et cannabinoïdes endogènes**

Par Elisabeth Collin (CHU Pitié Salpêtrière Paris)

Article commenté :

### **Pain as a reward: Changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems**

Fabrizio Benedetti et al.

Pain (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.11.007>

La douleur est par définition une expérience émotionnelle négative modulée par de nombreux facteurs psychologiques impliquant différents systèmes inhibiteurs endogènes, dont les opioïdes et les cannabinoïdes. Par exemple, les opioïdes endogènes et dans une certaine mesure les endocannabinoïdes sont impliqués dans les mécanismes sous-tendant l'analgésie placebo à travers certains facteurs cognitifs complexes comme l'attente, les croyances notamment. Il est bien connu des cliniciens que la signification d'une douleur influe sur son ressenti. Par exemple, des données indiquent que la douleur du cancer, qui présente une signification potentiellement plus péjorative que la douleur postopératoire, est perçue de façon plus désagréable que cette dernière.

Dans un modèle de douleur ischémique au niveau du bras chez le volontaire sain, Benedetti et collaborateurs ont examiné : 1) si une signification « positive » ou « négative » associée à l'expérience douloureuse modifiait sa tolérance et 2) si les systèmes opioïdes endogènes et les endocannabinoïdes intervenaient dans cette modulation cognitive complexe.

Tous les sujets subissent la douleur expérimentale ischémique (quatre fois à une semaine d'intervalle) avec pour tâche de la supporter le plus longtemps possible. L'un des groupes est informé de la nature aversive de la tâche (G1), alors que l'autre groupe (G2) reçoit une information positive (plus ils résisteront, plus cela sera bénéfique pour leurs muscles). A chaque session, les deux groupes recevront en double aveugle, selon des séquences randomisées, soit un des antagonistes des récepteurs opioïdes (naloxone) ou cannabinoïdes CB1 (Rimonabant®), soit les deux, soit aucun traitement pharmacologique. Le groupe ayant reçu l'information positive (G2) résiste significativement plus longtemps à la douleur que le groupe G1. Cette meilleure tolérance à la douleur est partiellement prévenue par la prise de naloxone ou de Rimonabant® seuls. En revanche, l'administration de l'association des deux antagonistes prévient complètement l'amélioration de la tolérance à la douleur pour la ramener au même niveau que dans groupe ayant reçu l'information négative (G1).

*Le principal intérêt de l'étude réside dans la mise en évidence, de façon élégante, de l'impact d'une signification positive de la douleur sur sa tolérance. Cela conforte sans aucun doute l'importance de la signification de la douleur chez les patients comme facteur amplificateur et l'intérêt de sa reformulation pour améliorer le ressenti douloureux des patients. Cela étant, la tolérance à la douleur est modulée par des facteurs psycho-sociaux et c'est une des limites de l'étude. En effet, la tolérance est considérée, ici, dans sa globalité et il n'y a aucune évaluation précise de la douleur des patients (part sensorielle et/ou émotionnelle, aspect psycho-sociaux). Par ailleurs, augmentation de la tolérance ne signifie pas soulagement... Les auteurs assimilent la signification*

*positive de la douleur « plus vous résistez à la douleur plus cela sera bénéfique pour vos muscles » à une récompense sous-tendue sur un plan biochimique par l'implication des systèmes opioïdes et cannabinoïdes endogènes. Ce qui conduit à discuter leurs résultats dans le cadre général des systèmes de récompense comme la nourriture, la drogue, etc., qui peuvent mettre en jeu les mêmes neuromédiateurs... Cette étude ouvre la porte à un champ de réflexion complexe concernant la prise en charge de la douleur en relation avec les systèmes de récompense.*

## **Méta-analyse sur l'efficacité des interventions psychosociales dans la gestion de la douleur des patients atteints de cancer**

Par Alexandra Danguiral (hôpital Saint Joseph – Marseille) et Jean Michel Gautier (CHRU de Montpellier)

*Cette publication a été présentée dans les actualités scientifiques lors du forum infirmier (congrès SFETD – Lille Nov. 2012)*

Article commenté :

### **Meta-analysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer**

Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al.

Journal of Clinical Oncology 2012; 30(5) : 539-47

Mots clés : douleur du cancer – éducation - interventions psychosociales – approche non médicamenteuse

La douleur est un des symptômes les plus communs, pénibles et subits par les patients atteints de cancer. L'American Pain Society recommande dans le cadre de la gestion de la douleur du cancer deux approches, pharmacologiques et non pharmacologiques, parmi lesquelles les interventions psychosociales. Ces interventions psychosociales sont, soit basées sur le développement de compétences, soit sur des approches éducationnelles. Des méta-analyses ont précédemment évalué l'efficacité des interventions psychosociales chez les patients cancéreux (BENNETT MI et al., Pain 2009; 143:192-9/ DEVINE EC, Oncology Nursing Forum 2003; 30:75-89/ TATROW K et al., Journal of Behavioral Medicine 2006;29:17-27). Les résultats de ces méta-analyses comportent d'importantes limites du fait de la prise en considération d'un seul type d'approche ou de cancer et du peu d'études incluses dans l'analyse. L'objectif de cette présente méta-analyse était d'obtenir une estimation actuelle, complète de l'effet des interventions psychosociales dans la gestion de la douleur cancéreuse à partir d'études randomisées contrôlées chez les patients atteints de cancer publiées entre 1983 et 2010.

Mille six cent quatre-vingt une études ont été examinées par trois paires d'évaluateurs qui ont utilisé une grille d'évaluation (issue de la base de données *Physiotherapy Evidence DataBase [PEDro]*). Les critères d'inclusion étaient les études portant sur des adultes chez lesquels un cancer a été diagnostiqué ou en cours de procédure diagnostique, les études randomisées évaluant la douleur et utilisant une intervention psychosociale (définie comme toute approche impliquant des techniques cognitivo-comportementales, la gestion du stress, la relaxation, l'éducation, l'hypnose ou d'autres techniques). Ont été exclues les études utilisant des thérapies alternatives comme traitement primaire telles que les massages ou le Reiki. Trente sept études ont été finalement incluses dans la méta-analyse.

La population étudiée était de 4199 patients adultes, principalement des femmes (66 %). Dans 65 % des études, les patients étaient atteints de cancers à différents stades, plus de 50% sous chimiothérapie seule ou en combinaison avec d'autres traitements. Trente pour cent des patients n'avaient aucun traitement. Les interventions étudiées comprenaient le développement de compétences (48 %) et l'éducation (50 %) appliquées à des individus (90 % des études), à un groupe

ou à un couple. L'intensité de la douleur constituait le critère primaire dans 95 % des études. Le deuxième critère fréquemment rapporté était les interférences de la douleur (sommeil, activités de la vie quotidienne, la joie de vivre, la capacité de travail, les interactions sociales) dans un tiers des études seulement.

Les résultats montrent, pour le critère primaire, que la taille d'effet pondérée des 38 comparaisons pour la sévérité de la douleur était de 0,34 (IC à 95% de 0,23 à 0,46;  $p < 0,001$ ). La taille d'effet était plus importante (mais non significativement) pour les interventions basées sur les compétences versus les approches éducationnelles. Concernant les interférences de la douleur (4 comparaisons), la taille d'effet pondérée était de 0,40 (IC à 95 % de 0,21 à 0,60 ;  $p < 0,001$ ).

Les auteurs concluent que les interventions psychosociales ont une taille d'effet moyenne sur l'intensité et les interférences de la douleur. Ces résultats confortent la mise en œuvre systématique d'interventions psychosociales de qualité dans le cadre d'une approche multimodale de la gestion de la douleur chez les patients atteints de cancer.

*Cette publication a été commentée sur [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be). Selon l'auteur du commentaire, la synthèse méthodologique avec méta-analyse repose sur une bonne méthodologie. La recherche des études a été large. Les biais ont été évalués pour l'inclusion des études dans la méta-analyse. L'analyse a révélé une absence de biais de publication. Une des limites importantes de cette méta-analyse, selon l'auteur du commentaire, est la définition très variable de l'intervention psychosociale et de ses composantes selon les auteurs des études. Ce manque de standardisation a des conséquences sur l'inclusion des études dans la méta-analyse et sur les comparaisons de l'efficacité des approches. Cet élément explique probablement le fait qu'il n'y ait pas de différence statistiquement significative entre les différentes approches psychosociales.*

*L'auteur du commentaire conclut que cette méta-analyse de bonne qualité montre les effets positifs des interventions psychosociales sur la douleur des patients adultes atteints de cancer sans pouvoir montrer de résultats statistiquement significatifs pour un type d'intervention, peut-être par manque de puissance.*

*Ces approches basées sur le développement des compétences du patient (interprétation de la douleur par les patients, utilisation de techniques cognitivo-comportementales telles la relaxation, la distraction, ...) et éducationnelles (éducation thérapeutique, observance et suivi des traitements, ...) relèvent du rôle autonome des infirmiers, rôle trop souvent oublié dans la pratique clinique des infirmiers au bénéfice du rôle prescrit. Cette méta-analyse met en avant l'efficacité des interventions relevant du rôle relationnel, champ que devraient plus investiguer les infirmiers pratiquant au chevet des patients. Le rôle des infirmiers ressource douleur prend, ici, toute son importance, dans l'accompagnement et le compagnonnage de leurs pairs.*