

La Douleur

l'essentiel de l'actualité

Réalisée grâce au soutien
institutionnel de :

sanofi



Douleur chronique

Dr Rodrigue Deleens (Rouen et Paris),
Pr Pascale Vergne-Salle (Limoges)

L'ARTHROSE, UNE FUTURE INDICATION POUR LE MÉTHOTREXATE ?

Wang Y et al. *Lancet*. 2023 Oct 12 [Online ahead of print]

Nous nous retrouvons souvent impuissants ou limités face aux douleurs d'arthrose. La piste du méthotrexate est-elle bonne à prendre ? Voici la question posée par les membres d'une équipe australienne.

Ils ont étudié cette molécule dans une population spécifique de patients souffrant d'arthrose de la main de sous-type inflammatoire. 97 patients âgés de 40 à 75 ans, souffrant d'une douleur évaluée à l'EVA d'au moins 40 sur 100, ont été inclus, avec des signes radiologiques d'arthrose dans au moins une articulation de la main, ainsi qu'une synovite confirmée par IRM. Ils ont évalué l'impact du méthotrexate (10 mg/semaine pendant les quatre premières semaines, puis 20 mg/semaine) versus placebo pendant six mois. On observe une diminution plus importante de la douleur dans le groupe méthotrexate versus placebo à six mois (-15,2 mm versus -7,7 mm). L'évaluation de la fonction et du handicap, à l'aide de l'*Australian/Canadian OA Hand Index* (AUSCAN), a montré un avantage encore plus grand pour le méthotrexate comparativement au placebo. Concernant les effets indésirables, seule l'élévation modérée des enzymes hépatiques était plus fréquente avec le méthotrexate (17 versus 10 patients, soit 62% versus 59,6%), le reste des observations étant similaires entre les groupes. Comment prendre en compte ces nouvelles données, comment placer cette molécule dans l'arsenal thérapeutique, combien de temps, pour quels patients ? Sans oublier, encore et toujours de la placer dans la balance bénéfices-risques : des études complémentaires sont attendues !

MICROBIOTE, ANTIBIOTIQUE ET ENDOMÉTRIOSE

Muraoka A et al. *Sci Transl Med*. 2023 Jun 14; 15(700): eadd1531

Cette publication d'une équipe japonaise a fait l'objet de plusieurs communications, notamment dans des revues grand public. Leurs titres : «Un antibiotique pour soigner l'endométriose», mais pourquoi ? S'il est convenu aujourd'hui de considérer les menstruations rétrogrades comme une cause de cette pathologie, associées à des dérèglements immunitaires et inflammatoires locaux, il est possible qu'il existe d'autres facteurs, car de nombreuses femmes ayant des règles rétrogrades ne développent pas d'endométriose.



L'équipe japonaise en question s'est focalisée sur le rôle du microbiote et en particulier une bactérie : *Fusobacterium nucleatum* (FN), pas la plus fréquente, mais parce qu'elle est sensible au métronidazole (testé dans cette étude), inductrice de plusieurs cytokines pro-inflammatoires et enfin riche en lipopolysaccharides (inducteurs de la réponse immunitaire). Dans l'article, les auteurs rapportent plusieurs résultats d'études. D'une part, la présence significativement plus fréquente de FN dans la flore vaginale des femmes souffrant d'endométriose (64% versus 10%). De plus, *in vitro*, les analyses immuno-histochimiques et biochimiques ont révélé que la signalisation activée du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β), résultant de l'infection par *Fusobacterium* des cellules de l'endomètre, a conduit à la transition de fibroblastes au repos vers des myofibroblastes transgélins (TAGLN) positifs, qui ont acquis la capacité de proliférer, d'adhérer et de migrer. Enfin, une injection de métronidazole chez la souris, au moment de l'inoculation de FN, semble prévenir l'aggravation des lésions créées par l'injection intrapéritonéale de cellules d'endomètre.

Ces données ouvrent des pistes de réflexion et de travail (d'ailleurs en cours) autour du rôle du microbiote de façon générale et de plusieurs antibiotiques comme traitement. On retient toutefois l'action de certaines bactéries du microbiote sur l'immunité et le dérèglement immunitaire pro-inflammatoire. Si des modifications ont été observées chez la souris, qu'en sera-t-il chez la femme et surtout, cela modifiera-t-il la douleur ressentie ? A suivre...

LES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 : UN ESPOIR DANS LA DOULEUR DE GONARTHROSE ? UNE ÉTUDE DE COHORTE

Zhu H et al. *Ann Rheum Dis.* 2023 Sep; 82(9): 1218-26.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) sont indiqués dans le diabète de type 2 et dans l'obésité. Or, la perte de poids fait partie des recommandations de prise en charge non médicamenteuse de la gonarthrose. A court terme, le bénéfice de ces agonistes est faible chez les patients avec gonarthrose. Cette étude de cohorte avait pour objectif de rechercher les effets à plus long terme. Elle a inclus de façon prospective 1807 patients, âgés de plus de 45 ans, ayant un diabète de type 2 et une gonarthrose (stade radiographique de Kellgren et Lawrence 1-3) de 2011 à 2017. Le critère principal de jugement était la chirurgie du genou. Les critères de jugement ont été comparés avant et après intervention thérapeutique et entre les patients avec agoniste des R. GLP-1 (n=233) et les patients sans agoniste (n=1574). La durée moyenne de traitement par agoniste R. GLP-1 était de 4,9 +/- 1,9 ans. Pour la comparaison entre les patients avec et sans traitement, les résultats montrent une perte de poids significativement supérieure et moins de recours à la chirurgie du genou dans le groupe traité par agoniste des R. GLP-1 (1,7% versus 5,9% ; p=0,014). Par rapport à avant l'intervention thérapeutique, l'index fonctionnel WOMAC et la douleur se sont améliorés de façon significative après traitement. La vitesse de perte du cartilage dans le compartiment médial était plus faible dans le groupe traité par agoniste des R. GLP-1. Dans les comparaisons avant et après traitement, la consommation de traitements symp-

tomatiques de l'arthrose a diminué. L'association entre le traitement par agoniste des R. GLP-1 et la diminution d'incidence de chirurgie du genou est liée à la perte de poids dans une proportion estimée à 32%. Il est possible qu'il y ait d'autres mécanismes d'action, mais qui restent encore hypothétiques, comme l'effet anti-inflammatoire et de protection de la matrice cartilagineuse dans les études précliniques.

Cette étude a de nombreuses limites, dont le biais d'indication, mais donne des résultats encourageants à long terme. Ceux-ci nécessitent d'être confirmés par un essai thérapeutique randomisé contrôlé.

Douleur aiguë

Pr Frédéric Aubrun (Lyon),
Dr François Lecomte (Paris)

TECHNIQUES D'ANESTHÉSIE POUR LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS DU TRAVAIL ET DE L'ACCOUCHEMENT PAR CÉSARIENNE EN FRANCE (EPIDOL) : UNE ENQUÊTE TRANSVERSALE

Chassard D et al. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2023 Dec; 42(6): 101302

Depuis plusieurs années, les techniques d'anesthésie en obstétrique ont beaucoup évolué, comme la réduction de la concentration en anesthésiques locaux, les agents administrés par voie périmédullaire, le développement des techniques d'analgésie autocontrôlée par voie périurale ou l'association d'opioïdes aux anesthésiques locaux.

Le but de cette étude était d'évaluer la satisfaction des parturientes concernant la prise en charge de leur douleur et de leur inconfort au cours de leur accouchement. Ainsi, des maternités françaises ont été tirées au sort et un questionnaire adressé à ces dernières. L'analyse a été réalisée sur 1885 questionnaires issus de 56 structures pour 379 césariennes et 1506 accouchements réalisés par voie basse. Le taux d'analgésie périmédullaire était de 82,5 % et celui d'une analgésie auto-pilotée par voie périurale de 70,3%. L'efficacité de l'analgésie périmédullaire était démontrée dans 68,2% des cas, mais le taux de douleurs sévères restait paradoxalement élevé avec 29,4% de plaintes. L'obésité et une prise en charge dans une maternité de niveau 1 étaient associées à un risque de douleur sévère pour un accouchement voie basse.

Malgré le taux très élevé d'anesthésie par voie périurale ou rachidienne, un taux anormalement élevé de parturientes décrit des douleurs sévères. Ce constat impose de nouvelles recommandations quant à la gestion des échecs analgésiques et le développement de techniques alternatives efficaces.

QUELLE PLACE POUR LA KÉTAMINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR EN CHIRURGIE DU RACHIS ?

Tornøe AS et al. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2023 Nov; 67(10): 1306-21

La kétamine est un anesthésique général de moins en moins utilisé, mais indiqué comme analgésique et anti-hyperalgésique (par une inhibition des récepteurs NMDA) dans des situations péri-opératoires parfaitement précé-



sées par la SFAR («Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire», 2016). Elle permet notamment une épargne morphinique et une épargne en effets secondaires morphiniques tout en réduisant les scores de douleur. La kétamine peut toutefois entraîner des effets indésirables du fait, notamment, des événements psychodysleptiques décrits par certaines équipes, y compris pour des utilisations ponctuelles. La chirurgie du rachis est une chirurgie souvent complexe et particulièrement douloureuse malgré une stratégie thérapeutique multimodale. Les auteurs de cette revue systématique ont souhaité répondre à la question de la place de la kétamine dans la chirurgie du rachis. Sur les 9587 études recensées, 152 ont été analysées initialement, mais seules 28 ont été retenues pour l'analyse finale (2110 patients inclus). Le principal résultat de cette analyse est une épargne morphinique significative de 15,57 mg. Cette épargne concerne également les 48 premières heures postopératoires. Quant aux scores de douleur, ils semblent diminuer au repos à 6, 24 et 48 heures (et à 48 heures à la mobilisation). Quant aux effets secondaires sévères en lien avec la kétamine, il n'existe aucune preuve claire de leur augmentation. La kétamine a donc un intérêt dans le cadre d'une analgésie multimodale et d'une action antihyperalgésique pour une chirurgie fortement douloureuse associée à des échecs thérapeutiques analgésiques. Des études manquent quant au bénéfice à distance du geste et au risque d'effets secondaires de cet agent.

LA VOIE DE L'ANTALGIE EST LA VOIX DU SOIGNANT PLUTÔT QUE CELLE D'UN ORDINATEUR

Yildirim BG, Gerçeker GO. *J Emerg Nurs.* 2023 Jan; 49(1): 6274

Une étude randomisée contrôlée a comparé l'impact de la réalité virtuelle (RV), du froid (F) à un groupe «contrôle» (C) alliant discussion et questionnements (distraction), lors de l'insertion d'une aiguille chez des enfants âgés de quatre à dix ans, sur la réussite du geste, la douleur, la crainte ou encore l'anxiété.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes pour les taux de réussite des procédures : RV 47,2%, F 50% et C 46,0% en utilisant un score traduit et validé d'accès veineux difficile. Les scores d'émotion pré-procédurale, de douleur et d'anxiété per-procédure ou encore les constantes vitales ne présentaient pas de différence significative entre les trois groupes. Les auteurs rappellent que ces méthodes de distraction n'éliminent pas la douleur, mais augmentent le seuil de perception de douleur en accroissant la tolérance à la douleur. Dans la discussion, ils remarquent aussi la faiblesse du nombre d'études associant ces solutions non pharmacologiques à des antalgiques médicamenteux.

Cette étude est simple et bien menée. Comparativement à beaucoup d'études sur la douleur, elle informe aussi sur le succès de la procédure qui reste un résultat clef. Néanmoins, un «vrai» groupe contrôle sans distraction, mais avec une procédure «classique» d'un soignant expliquant les différentes étapes du geste, aurait été intéressant.

FOCUS

Dr Gérard Mick - Voiron

**LA MIGRAINE ET SES TRAITEMENTS :
DES GÈNES POUR ET CONTRE**

La maladie migraineuse est liée à une excitabilité neuronale anormale, consécutive à une prédisposition génétique avec une héritabilité d'environ 40%, et modulée par divers facteurs internes (hormonaux, métaboliques, neurovégétatifs...) et environnementaux (qualité de sommeil, stress, anxiété, rythmes sociaux...). Le risque génétique est, soit lié à une mutation monogénique, ayant alors un effet marqué, soit à un polymorphisme génétique induisant un faible risque de migraine, avant tout sans aura. Dans les formes monogéniques avec aura, dont la migraine hémiplégique familiale (gènes CACNA1A, ATP1A2, SCN1A et PRRT2) et la migraine avec aura associée à une maladie des petits vaisseaux cérébraux, les gènes identifiés codent pour des protéines exprimées dans les neurones, les cellules gliales ou les vaisseaux, dont l'altération majeure la susceptibilité à la dépression corticale. Les études d'association à l'échelle du génome ont quant à elles identifié plus de 180 variants de faible susceptibilité en rapport avec des modifications fonctionnelles neuronales et/ou vasculaires, mais également un lien avec diverses situations pathologiques courantes : diabète, asthme, anomalie immunitaire, endométriose, colopathie fonctionnelle, insomnie, AVC, dépression, hypertension, entre autres. Le CADASIL (artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leuco-encéphalopathie) est l'exemple typique d'une maladie familiale des petits vaisseaux cérébraux responsable d'AVC itératifs et de crises migraineuses avec aura fréquentes, conduisant à la démence, causée par des mutations du gène NOTCH3 qui provoquent une destruction progressive des cellules musculaires lisses vasculaires. La vasculopathie rétinienne avec leucodystrophie cérébrale (RVCL), causée par des mutations du gène TREX1, et les troubles vasculaires liés à des mutations des gènes COL4A1 et COL4A2, sont également des pathologies des petits vaisseaux très fréquemment associées à une maladie migraineuse.

Dans un cadre clinique plus courant, la migraine chronique peut être associée à des variants des gènes TRPM8 et TRPV1 et des allèles HLA de classe I. D'autre part, des facteurs génétiques peuvent influencer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de médicaments antimigraineux. Une meilleure réponse aux triptans est de plus associée au polymorphisme du gène GNB3C825T chez les patients souffrant d'algie vasculaire de la face, les polymorphismes des gènes PRDM16, SLC6A4 et DRD2 sont associés, respectivement, à une réponse meilleure, très variable ou mauvaise aux triptans chez certains patients migraineux, et un polymorphisme doublant le risque de migraine semble être associé à une meilleure réponse aux triptans. Enfin, chez les patients migraineux traités par vérapamil, 13 polymorphismes mononucléotidiques sont fortement corrélés à l'évolution du nombre de jours de migraine sous traitement.

Une très vaste étude islandaise (Bjornsdottir G et al.) vient d'identifier 12 nouveaux variants monogéniques en exami-

nant les données génétiques de plus de 1,3 million d'individus dont 80.000 présentaient une maladie migraineuse avec ou sans aura. Un variant rare du gène PRRT2 confère un risque important de migraine avec aura et aussi d'épilepsie, mais pas de migraine sans aura. Plusieurs variants rares du gène SCN1A, qui est également impliqué dans la nociception, induisent une perte de fonction, ainsi associée à un effet protecteur contre la migraine. Enfin, un variant rare du gène KCNK5 confère une grande protection contre la migraine sévère et les anévrismes cérébraux.

La migraine est donc une maladie neuro-vasculaire à prédisposition génétique, dont les liens avec d'autres pathologies impliquant vaisseaux et/ou neurones sont de mieux en mieux compris, et dont l'adéquation du traitement prophylactique ou symptomatique pourrait bientôt bénéficier d'une approche pharmacogénétique.

Cader MZ. *Prog Brain Res.* 2020 255, 403-18

Grangeon G et al. *J Headache Pain.* 2023 Feb 20; 24(1): 12

Bjornsdottir G et al. *Nat Genet.* 2023 Nov; 55(11): 1843-53

Pour recevoir chaque mois, gratuitement et par email, cette analyse de presse sur la Douleur, vous pouvez vous inscrire en scannant le QR code ci-contre ou sur notre site internet



<https://inscription.pr-editions.com/douleur/>

MENTIONS LÉGALES

Tous les mois, la revue de presse PR Editions vous apporte des informations utiles et pratiques.

Cette revue de presse est réalisée sous la seule responsabilité de PR Editions, Opella Healthcare France n'intervenant ni dans la rédaction, ni dans la sélection des articles contenus dans cette revue de presse. Cette revue de presse est susceptible de contenir des informations hors AMM et/ou non validées par les autorités de santé.

Copyright : PR Editions®

Ce document est protégé par la loi des droits d'auteurs ; il peut être imprimé pour une utilisation personnelle mais ne peut être reproduit sans l'autorisation écrite de l'éditeur sous peine de poursuites.

Pour abonner vos confrères ou poser des questions à nos médecins rédacteur, vous pouvez envoyer un e-mail à : redaction.douleur@pr-editions.com