



10 dolor  
Anniversaire

## 10 ans de dolor – Qu'est-ce qui a changé ?

Alain Borgeat, Ulrich W. Buettner, Peter Keel, Robert Theiler

### Editorial

Nous sommes heureux de pouvoir vous proposer à travers le présent numéro de dolor l'édition anniversaire « 10 ans de dolor ». Publié en collaboration avec la Société suisse pour l'étude de la douleur, ce périodique paraît régulièrement depuis 1997. A cette occasion, le présent numéro est consacré à quatre thèmes en relation avec l'évolution de ces dix dernières années: fibromyalgie, Morbus Sudeck, céphalées en grappe et arthrite.

Nadine Leyser  
Rédactrice en chef

### Fibromyalgie

#### Physiopathologie

Cette maladie est aujourd'hui plus largement acceptée, mais demeure controversée. Un grand nombre de publications (récapitulatif sous [1]) ont confirmé une série d'observations et apporté de nouvelles connaissances (Tableau 1). Celles-ci n'ont toutefois pas conduit à un diagnostic plus sûr ni à la mise en œuvre de traitements plus efficaces. On s'est contenté d'observer les épiphénomènes d'une exposition durable à un niveau élevé de douleur et de stress. Cela

semble se produire sur fond d'expériences traumatisantes vécues pendant l'enfance ainsi que d'abandon affectif et d'abus, ce qui entraîne des modèles de comportement stressants (par exemple hypervigilance, tendance à dépasser ses limites) et des réactions de stress pathologiques [2].

Il serait judicieux d'élargir les critères diagnostiques à un certain nombre de symptômes fonctionnels – notamment les troubles du sommeil et la fatigue. La régression des symptômes par suite de l'amélioration de la

qualité du sommeil par les antidépresseurs tricycliques (en particulier l'amitriptyline) à très faible dose (5-10 mg) renforce l'hypothèse de l'importance capitale que revêt un sommeil non réparateur.

#### Traitement

Indépendamment des tricycliques déjà mentionnés, l'introduction d'antidépresseurs plus sélectifs, à double action (notamment la duloxétine [3]), a constitué un progrès. La prégabaline, un antiépileptique ligand de la sous-unité alpha-2-delta, s'est également révélée avoir des effets positifs [4]. L'efficacité d'interventions psychothérapeutiques multimodales a par ailleurs pu être confirmée [1]. La combinaison de mesures informatives et

### Sommaire

10 ans de dolor – Qu'est-ce qui a changé ?	
Fibromyalgie	1
Morbus Sudeck – CRPS	2
Céphalées en grappe	2
Arthrite	3
Pharmanews	4

Fibromyalgie : Pr Dr méd. P. Keel, Bethesdaspital, Bâle;  
CRPS : Pr Dr méd. A. Borgeat, Klinik Balgrist, Zurich;  
Céphalées en grappe : Pr Dr méd. U. W. Buettner, Kantons-  
spital, Aarau; Arthrite : PD Dr méd. R. Theiler, Stadtspital  
Triemli, Zurich



## Tableau 1

### Constataions physiopathologiques

Hypersensibilité à la douleur ainsi qu'à d'autres stimuli désagréables (froid, humidité, bruit, etc. ; central sensitivity syndrome, CSS [5])

- Activation des récepteurs NMDA, sérotonine (5-HT) abaissée, substance P augmentée (corrélacion avec les points de douleur à la pression/le seuil de la douleur)
- Réponses pathologiques à l'IRMf [6]

Système cortisonique et sympathique réagissent faiblement

- Faible réponse au test à la CRH, régulation pathologique de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine sous stress

Réduction de la production d'hormones de croissance

- Régression des symptômes après substitution

éducatives avec des programmes d'exercice physique (gymnastique, entraînement) et une thérapie comportementale cognitive a donné de meilleurs résultats que les programmes d'exercice physique seuls. Isolément, ces derniers n'ont d'effets positifs que sur le bien-être de la personne, mais n'influent ni sur la douleur ni sur la capacité fonctionnelle, ce qui fait que la plupart des études présentent des taux d'abandon élevés [1].

### Morbus Sudeck

10 ans après, quelque chose a-t-il changé ? Oui, le nom d'abord, on ne parle plus de Sudeck, mais de CRPS I ou II (complex regional pain syndrome). Les progrès récents concernant la physiopathologie de ce syndrome tendent à impliquer une réaction inflammatoire exagérée comme point de départ. Ceci a influencé la recherche clinique pour la prise en charge des patients atteints par cette maladie. Même si peu d'études prospectives, randomisées, contrôlées incluant un grand nombre de patients sont disponibles, quelques investigations récentes permettent aux médecins d'appliquer certains traitements basés sur des données scientifiques sérieuses.

Les blocs sympathiques, un type de traitement efficace surtout lors de la phase initiale de la maladie, permettent par une action antalgique efficace une réhabilitation active soutenue.

Il fait partie d'une prise thérapeutique globale incluant contrôle efficace de la douleur, physiothérapie intensive appropriée et traitement médicamenteux de soutien. La réalisation préopératoire d'un bloc stellaire permet de réduire l'incidence de CRPS après chirurgie de la main de 72% (groupe contrôle sans bloc) à 10% (groupe avec bloc stellaire) [7].

Les biphosphonates sont le groupe de médicaments le plus étudié dans ce contexte. Quatre études randomisées avec un contrôle placebo ont été réalisées: trois ont donné des résultats favorables contre une qui n'a montré aucune amélioration. Le clodronate paraît être le biphosphonate le plus efficace, mais aucune étude n'a comparé les biphosphonates entre-eux [8].

Aucune étude ne démontre l'efficacité des anti-inflammatoires dans le contexte du CRPS. Les données nouvelles qui impliquent le rôle de la cyclooxygénase spinale comme facteur favorisant l'hyperalgésie [9] ont donné un nouvel essor à cette classe de médicaments. Les premiers résultats expérimentaux sont prometteurs [10].

Il semble que les stéroïdes donnés pendant une courte durée pourraient être bénéfiques. La prednisone, comparée au piroxicam, a montré une amélioration clinique significative [11].

Parmi les antiépileptiques, la gabapentine a montré une efficacité faible à modérée dans

deux études randomisées. L'étude de van de Vusse [12] a montré une amélioration significative pour la gabapentine comparé au placebo.

Aucune étude n'a véritablement montré un bénéfice associé aux antidépresseurs, ni les tricycliques ni avec les inhibiteurs sélectifs du réceptage de la sérotonine.

Il est généralement admis que les opioïdes sont nettement plus efficaces pour le traitement des douleurs aiguës nociceptives que les douleurs chroniques neuropathiques. Il a été montré que les opioïdes améliorent la qualité de vie des patients souffrant de douleurs neuropathiques [13]. Aucune étude spécifique contrôlée dans le cadre du CRPS n'a été réalisée.

De nombreux autres traitements ont été rapportés de façon anecdotique sans substrat scientifique et ne peuvent donc pas être prises en considération.

### Conclusion

Le CRPS reste une identité mystérieuse: malgré les progrès réalisés ces dernières années, le traitement reste empirique. La composante inflammatoire semble jouer un rôle prédominant en phase initiale et justifie un traitement à but anti-inflammatoire en ce stade du début permettant une réhabilitation précoce et efficace. Un traitement multimodal incluant biphosphonate, gabapentine, antiépileptique, antidépresseur, voire opioïde peut se justifier en tenant compte pour chaque cas du rapport effets bénéfiques et effets indésirables.

### Céphalées en grappe

Les céphalées en grappe ont déjà été décrites avec toutes leurs caractéristiques par N. Tulp en 1641: « Au début de l'été, il a été pris de très violents maux de tête qui survenaient tous les jours à une certaine heure, puis disparaissaient. Les maux de tête étaient insupportablement forts, l'obligeant aussitôt à s'allonger. Ils duraient rarement plus de deux heures. Par ailleurs, il n'avait observé aucune fièvre, aucun trouble de la vessie ni aucune irrégularité du pouls. Cette douleur récurrente pouvait persister jusqu'au 14e jour. Il demanda à la nature de lui venir en aide, perdit une grande quantité de liquide par le nez et se remit au bout de peu de temps. »

On a par le passé attribué de nombreuses dénominations à ce type de céphalées. Pour des raisons d'histoire de la médecine, on l'appellera « syndrome de Bing Horton » (d'après le neurologue bâlois Robert Bing). Dans le souci d'éviter la confusion, il est préférable de ne pas utiliser d'autres noms.

La classification internationale des céphalées (ICHD-III) range les céphalées en grappe dans la catégorie des syndromes de céphalées primaires et les englobe dans le concept générique des céphalées trigéminales autonomes (CTA) (critères diagnostiques : [www.headache.ch](http://www.headache.ch)). Les céphalées en grappe se divisent en outre en céphalées en grappe épisodiques et céphalées en grappe chroniques, et sont décrites comme suit : « douleurs fortes rigoureusement unilatérales, de localisation orbitale, supraorbitale, temporale (éventuellement combinaison des régions mentionnées), d'une durée de 15-180 min, survenant une à huit fois par jour. Les crises sont associées à un ou plusieurs des phénomènes ipsilatéraux suivants : injection conjonctivale, larmes, encombrement nasal, rhinorrhée, sudation du front et du visage, myosis, ptose, œdème palpébral. La plupart des patients sont agités et excités pendant les crises. »

Le traitement, qui dépend en définitive de l'intensité, de la durée et de la fréquence des crises et des épisodes morbides, repose toutefois sur les options thérapeutiques suivantes :

Traitement aigu (pour couper les crises)

- inhalation d'environ 10 l O<sub>2</sub>/min pendant 10-15 min, si possible par masque buccal
- sumatriptan 6 mg s.c. (max. 3x/24 h)
- zolmitriptan 5 mg, administration nasale (max. 3x/24 h)
- traitement d'attaque par la cortisone per os (1 mg/kg de poids corporel pendant 5 jours)

Prévention (attention : décision grave)

- vérapamil (2 x 120 – 240 mg/jour)
- lithium (après accord du neurologue)
- acide valproïque (max. 20 mg/kg de poids corporel)

Dans des cas désespérés, il est envisagé de recourir à des techniques opératoires, mais, à l'heure actuelle, cela ne peut être considéré comme une option.

## Arthrite

Les arthrites sont des maladies articulaires inflammatoires qui se distinguent des maladies articulaires dégénératives (arthroses/ostéoarthrite). Alors que les arthrites et les arthroses activées se traduisent cliniquement par les signes et symptômes cardinaux de « rougeur, chaleur, douleur », dans l'arthrose non activée, on a en général affaire à une « articulation douloureuse froide ou sèche ».

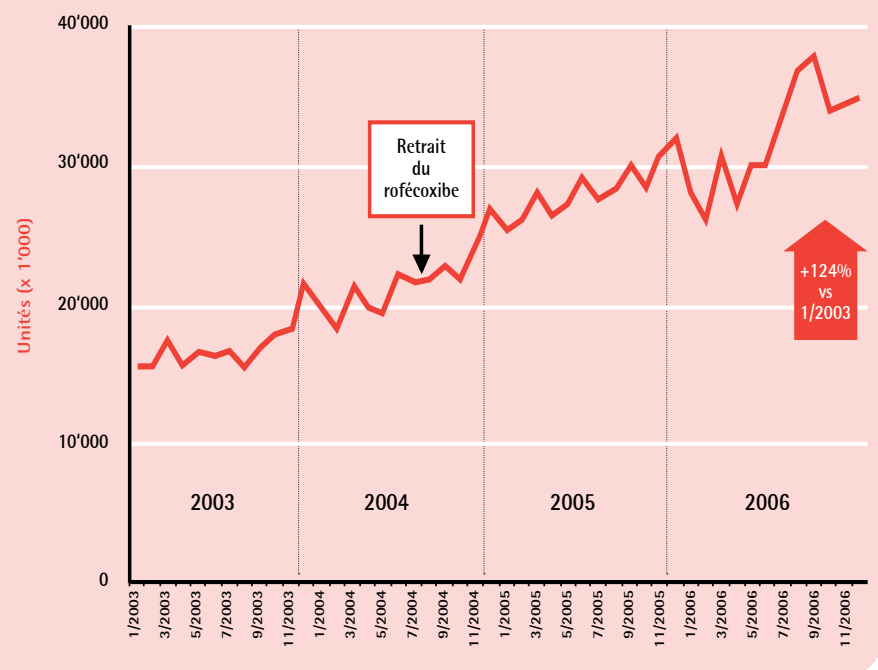
Pour le diagnostic, la ponction du liquide synovial inflammatoire joue aujourd'hui encore un rôle primordial. Les arthrites microcristallines – et, parmi elles, notamment l'arthrite goutteuse et plus rarement la chondrocalcinose – sont les formes les plus fréquentes de l'arthrite. Les poussées aiguës sont en général traitées par le froid ainsi que par des corticoïdes oraux, ou bien encore administrés en injections intra-articulaires. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens administrés par voie orale (AINS) ont également des effets analgésiques et anti-phlogistiques qui se répercutent positivement sur la symptomatologie de l'arthrite. Chez les

patients âgés, il est nécessaire de prendre en considération les contre-indications, surtout en ce qui concerne la fonction rénale.

La polyarthrite rhumatoïde (anciennement polyarthrite chronique évolutive) est plutôt rare (environ 1%), mais constitue un grand défi thérapeutique du fait de son évolution progressive vers l'invalidité. Depuis l'introduction des anti-TNF $\alpha$  en 1999, des progrès importants ont été réalisés dans le traitement symptomatique ainsi que pour empêcher la progression de la maladie et le développement du handicap [14]. Les AINS continuent toutefois aujourd'hui encore à être utilisés pour traiter la douleur inflammatoire, qu'elle soit provoquée par une maladie articulaire dégénérative ou par une arthrite. Il y a 10 ans, les AINS classiques de « l'ancienne génération » servaient de traitement de première intention dans les douleurs inflammatoires, et l'on en faisait donc une large utilisation. Les coxibes introduits en Suisse sur le marché (célécoxibe, rofécoxibe) présentaient par rapport aux AINS classiques un meilleur profil de sécurité d'emploi au niveau gastro-intestinal [15, 16].

Figure 1

Retrait du marché du rofécoxibe et évolution des ventes d'unités de métamizole (par exemple la Novalgine®) en Suisse



Source: IMS Health, Pharmapanel pharmacies/médecins dispensants

Des données ultérieures en cas de traitement à vie ont toutefois montré une augmentation des événements cardio-vasculaires indésirables [17, 18]. Alors que le célécoxibe continue à pouvoir être prescrit, le rofécoxibe a été retiré du marché en 2004. Ce retrait a conduit à une modification importante du traitement antiphlogistique de la douleur. Au nombre des « gagnants » par suite de la plus grande réserve manifestée à l'égard des AINS figurent les opiacés, le vieux métamizole (par exemple la Novalgine®) [19] et le tout aussi ancien, mais mal étudié, acide méfénamique (par exemple le Ponstan®). Bien que les opiacés présentent un effet analgésique favorable, ils n'ont absolument aucune action antiphlogistique. Le métamizole fait souvent peur en raison des agranulocytoses imprévisibles qu'il peut entraîner, et n'est pas autorisé en ambulatoire dans un certain nombre de pays. Le nombre d'unités de métamizole achetées en Suisse a plus que doublé entre 2003 et 2006, en particulier depuis que le rofécoxibe a été retiré du marché (Fig. 1) [20]. On peut se demander si le traitement de la douleur chez les arthritiques y a vraiment gagné en termes de sécurité d'emploi. L'homologation – en Suisse également – de nouveaux anti-inflammatoires, tels que l'étoricoxibe [21] et le lumiracoxibe [22], serait souhaitable aussi bien pour les médecins que pour les patients souffrant d'arthrite. En réalité, des observations récentes montrent que les risques cardio-vasculaires encourus sont également augmentés avec les anti-inflamma-

toires anciens et doivent pour chaque cas être évalués individuellement. Par ailleurs, les patients ont généralement tendance à décider eux-mêmes quand ils doivent ou non recourir au traitement, fonctionnant en cela en mode « intermittent », et ils ne suivent donc pas de traitement à vie, ce qui n'est jamais pris en compte dans les études cliniques.

### Conclusion

Une arthrite aiguë peut être traitée tout comme auparavant par des corticoïdes administrés par voie orale ou intra-articulaire. La discussion sur les anciens AINS mal étudiés et les nouveaux AINS bien étudiés a mené à une modification du traitement de la douleur dans le sens des opiacés, qui n'ont pas d'action antiphlogistique, et de vieux médicaments, tels que le métamizole et l'acide méfénamique. Dans le traitement antidouleur et antiphlogistique des patients arthritiques, il convient de prendre en considération la sécurité aux niveaux non seulement gastro-intestinal, mais aussi cardio-vasculaire et rénal. Dans l'avenir, il serait souhaitable de disposer – en Suisse également – des anti-inflammatoires nouveaux ayant été mieux étudiés.

### Bibliographie :

1. Wallace DJ, Clauw DJ: *Fibromyalgia & Other Central Pain Syndromes*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
2. Van Houdenhove B, Luyten P: *Acta Neurol. Belg.*; 106: 149-156, 2006
3. Arnold LM et al.: *Pain*, 119: 5-15, 2005

4. Crofford LJ et al.: *Arthritis Rheum.*; 52: 1264-1273, 2005
5. Winfield JB: *Fibromyalgia and Related Central Sensitivity Syndromes: Twenty-five years of Progress*. *Semin. Arthritis Rheum.*; 2007
6. Williams DA, Gracely RH: *Arthritis Research & Therapy*; 8: 224, 2006
7. Reuben SS et al.: *J Hand Surg*; 25: 1147-51, 2000
8. Varenna M et al.: *J Rheumatol*; 27: 1477-83, 2000
9. Zhao Z et al.: *Neuroscience*; 97: 743-8, 2000
10. Ossipov MH et al.: *Pain*; 87: 193-9, 2000
11. Kalita J et al.: *QJM*; 99: 89-95, 2006
12. Van de Vusse AC et al.: *BMC Neurol*; 4: 13, 2004
13. Watson CP et al.: *Pain*; 105: 71-8, 2003
14. *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: Arthritis Rheum.*; 39(5): 713-22, 1996
15. Bombardier C et al.: *VIGOR Study Group. N Engl J Med*; 343 (21): 1520-8, 2000
16. Silverstein FE et al.: *JAMA* 284: 1247-1255, 2000
17. Bresalier RS et al.: *N Engl J Med.*; 352(11): 1092-102, 2005
18. Solomon SD et al.: *N Engl J Med.*; 352(11): 1071-80, 2005
19. Schussel K, Schulz M: *Pharmazie*; 61(10): 878-86, 2006
20. *Marktdaten der IMS Health, Pharmapanel Apotheken/SD-Ärzte, 01/2003 – 01/2007. Personal communication.*
21. Cannon CP et al.: *Lancet*; 368(9549): 1771-81, 2006
22. Farkouh ME et al.: *Lancet*; 364(9435): 675-84, 2004

## Pharmanews

### Pfizer Suisse SA

#### Lyrica® – traitement spécifique des douleurs neuropathiques périphériques

Les douleurs neuropathiques sont déclenchées par une lésion primaire ou encore un dysfonctionnement au niveau du système nerveux périphérique ou central. Le mécanisme qui est alors à l'œuvre se distingue fondamentalement de la douleur nociceptive, ce qui explique la nécessité d'un traitement spécifique. Comme le montrent les dernières directives thérapeutiques de l'EFNS, la prégabaline (Lyrica®) est recommandée comme traitement de première intention dans la neuropathie périphérique douloureuse et la névralgie postzostérienne [1]. Ces pathologies ont valeur de modèle pour les douleurs neuropathiques périphériques, raison pour laquelle ce médicament a reçu l'autorisation de mise sur le marché en Suisse depuis 2006 dans toutes les pathologies douloureuses de ce type.

[1] Attal N et coll.: *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology* 13: 1153-1169, 2006

## Impressum

Comité de rédaction : Pr A. Borgeat, Zurich ; Pr U.W. Buettner, Aarau ; Dr M. Felder, PD, Zurich ; Pr P. Keel, Bâle ; Pr S. Palla, médecine dentaire, Zurich ; rédactrice responsable : Dr N. Leyser, IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Bâle

Les noms de marque peuvent être protégés par le droit des marques, même si l'indication correspondante devait faire défaut. Aucune garantie n'est donnée en ce qui concerne les indications relatives à la posologie et à l'administration de médicaments.

Publication en collaboration avec la Société suisse pour l'étude de la douleur. Éditeur : Dr Christian Jäggi, IMK, Bâle ; Édition : IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle ; tél. : 061/271 35 51 ; fax : 061/271 33 38 ; e-mail : dolor@imk.ch ; www.dolor.ch

Parution trimestrielle  
ISSN 1583-0819 © IMK

Avec l'aimable soutien de



Le sponsor n'exerce aucune influence sur le contenu de la publication. Il peut faire paraître de brefs communiqués sous la rubrique Pharmanews.