



HAL
open science

Fréquence des douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique chronique des membres inférieurs et suivi de ces douleurs traitées par prégabaline pendant 6 jours

Alexandre Maillet

► To cite this version:

Alexandre Maillet. Fréquence des douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique chronique des membres inférieurs et suivi de ces douleurs traitées par prégabaline pendant 6 jours. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01233399

HAL Id: dumas-01233399

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01233399v1>

Submitted on 25 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement

Par **Alexandre**, Maurice, Joseph **MAILLET**
né le 15 septembre 1986 à Angers.
le 19 octobre 2015.

**FREQUENCE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES DANS
L'ISCHEMIE CRITIQUE CHRONIQUE DES MEMBRES INFERIEURS
ET SUIVI DE CES DOULEURS TRAITÉES PAR PREGABALINE
PENDANT 6 JOURS.**

Directrice de thèse : Madame le Docteur Sophie SKOPINSKI

JURY

| | |
|--|---------------------|
| Monsieur le Professeur Dominique MIDY | Président du jury |
| Monsieur le Professeur Joël CONSTANS | Rapporteur de thèse |
| Monsieur le Professeur William DURIEUX | Assesseur |
| Madame le Docteur Caroline DOUTRELON | Assesseur |
| Madame le Docteur Sophie SKOPINSKI | Suppléante |

Merci à notre président de Jury,

Monsieur le Professeur Dominique Midy, Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service de chirurgie vasculaire au CHU de Bordeaux.

Je vous exprime ma profonde gratitude d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail.

Merci aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Joël Constans, Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service de médecine vasculaire au CHU de Bordeaux.

Vous m'avez fait découvrir la médecine vasculaire dans son ensemble. J'ai aimé travailler à l'unité 16 et je vous remercie encore de la confiance que vous me faites en m'accueillant au sein de votre équipe, j'ai hâte de relever ce nouveau défi. Merci également de m'avoir accepté en DESC de médecine vasculaire et d'être le rapporteur de cette thèse.

Monsieur le Professeur William Durieux, Professeur des universités, maître de stage en médecine générale.

Je vous remercie en tant que représentant du département de médecine générale d'accepter de faire parti de mon jury. Merci au département de m'avoir accompagné et soutenu dans mon projet professionnel.

Madame le Docteur Caroline Doutrelon, assistante des armées.

Un grand merci d'avoir participé à cette thèse du début à la fin. Tu es la grande gagnante du concours « DN4 », merci pour tous ces questionnaires. Merci pour ces jeudis matins aux échographies. Je te souhaite plein de réussite et de bonheur pour cette nouvelle vie parisienne.

Merci à ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Sophie Skopinski, praticien hospitalier au CHU de Bordeaux.

Sophie, je te remercie beaucoup de m'avoir accompagné et soutenu dans cette aventure. J'ai aimé faire ce travail et tes conseils sur le mode de recueil et sur la rédaction du manuscrit m'ont été précieux. Je suis très heureux de travailler avec toi ces deux prochaines années et d'apprendre encore plein de choses sur la médecine interne vasculaire.

Merci à ma famille et mes amis,

A ma grand-mère, merci pour ce soutien toutes ces années et la mise en pratique de mes connaissances... Ca sert aussi à ça un petit fils médecin. Une pensée pour papy Maurice qui serait fier de « l'apprenti toubib ».

A ma famille (Kiki, Annie, Charlie, Sœurlette, Bastien et bientôt la petite dernière Joséphine ou Roberta), vous êtes géniaux, merci de m'avoir poussé à faire cette deuxième année de P1, de m'avoir soutenu et supporter tout au long de ces études. De la Martinique à Montjean sur Loire en passant par Bordeaux et Paris nous serons toujours unis et réunis pour un repas « chasse, pêche, nature et tradition ».

A Claire, ma ptite blonde qui m'a tant aidé et soutenu pour en arriver là. La vie est bien plus simple à tes côtés et ça n'est pas prêt de s'arrêter... J'espère pouvoir en faire autant quand ton tour viendra mais je suis certain que tu seras à la hauteur tellement tu m'impressionnes. La médecine à une autre saveur avec toi alors merci de toujours me montrer les côtés positifs de notre merveilleux métier.

A la famille Bar (Olivier, Véronique, Céline, Camille, Chaussette, Kirikou et Victorinox) merci pour toutes ces attentions et ces bons moments passés ensemble. J'ai trouvé une deuxième famille aussi soudée que la mienne et que je retrouve avec plaisir à chaque fois. A quand le Boat trip ?

A Bidou et Jocelyne, merci d'avoir participé à la correction de ma thèse, vous êtes top.

A la team Montjeannaise, chaque rencontre au sommet à Montjean, Piriac ou ailleurs est un pure moment de bonheur. Merci de rester comme vous êtes.

Aux voyageurs de l'extrême (Nunu, Anne-Go, Dédé et Tibo), merci pour ces voyages fabuleux... A quand la route de la soie en 4L ?

Aux Angevins, et notamment au Petit Patnich... quelle année cette DCEM4 !!

A Guitou et Anne Cha... les power rangers du Mans !

Aux internes Bordelais, merci pour cet internat de malade, c'est passé beaucoup trop vite. De « je viens d'Agen » à la maison Cassou en passant par Périgouse pour finir à Saint Michmich.

Merci aux médecins qui m'ont accompagné pendant cet internat,

L'équipe du P6 d'Agen, les gastro entérologues de Pau (Ramunxo, Barbara, Philippe, Etienne et Fouad), l'équipe de l'unité 16 de Saint André (Sophie, Monsieur Constans, Laurence), les urgentistes de Périgueux. Merci au bon Dr Grenié, les micronésies c'est quand tu veux ! Merci à Bernard, la médecine paraît plus cool avec des gens comme toi. Merci à Hervé et Marie-Cath, j'ai adoré mon stage de Caudéran à Bacalan !! Merci à Olivier, Virginie R, Virginie F, Isabelle, j'effectue aussi un super stage avec vous tous en ce moment... Le mascaret et la rive droite n'ont plus de secrets pour moi.

Merci aux assistants et capacitaires de vasculaire (Alexis, Charles, Alain, Violaine, Marc, Caro) de m'avoir fait découvrir le vasculaire.

Merci à vous tous et à tous ceux que j'ai évidemment oublié, que l'aventure continue !

Table des matières

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | <u>LISTE DES ABREVIATIONS</u> | 10 |
| 2 | <u>TABLE DES ILLUSTRATIONS</u> | 12 |
| 3 | <u>INTRODUCTION</u> | 13 |
| 4 | <u>PREAMBULE</u> | 15 |
| 4.1 | PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR | 15 |
| 4.1.1 | MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE COMPLEXE DE LA DOULEUR (12) | 15 |
| 4.1.2 | LA DOULEUR NEUROPATHIQUE | 17 |
| 4.2 | DEUXIEME PARTIE : ISCHEMIE CRITIQUE CHRONIQUE DES MEMBRES INFERIEURS | 26 |
| 4.2.1 | PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AOMI | 26 |
| 4.2.2 | ISCHEMIE CRITIQUE DES MEMBRES INFERIEURS : (8,32-36) | 28 |
| 4.3 | TROISIEME PARTIE : LES DOULEURS NEUROPATHIQUES DANS L'ISCHEMIE CRITIQUE DES MEMBRES INFERIEURS. | 34 |
| 4.3.1 | PREMIERES ETUDES | 34 |
| 4.3.2 | PHYSIOPATHOLOGIE | 34 |
| 4.3.3 | TRAITEMENT | 35 |
| 4.4 | QUATRIEME PARTIE : PROBLEMATIQUES. | 37 |
| 5 | <u>MATERIEL ET METHODE</u> | 38 |
| 5.1 | MATERIEL | 38 |
| 5.1.1 | ETUDE | 38 |
| 5.1.2 | POPULATION | 38 |
| 5.1.3 | DIAGNOSTIC D'ISCHEMIE CRITIQUE DES MEMBRES INFERIEURS. | 38 |
| 5.1.4 | EVALUATION DE LA DOULEUR NEUROPATHIQUE. | 39 |
| 5.1.5 | MISE EN PLACE DU TRAITEMENT PAR PREGABALINE (DCI) | 39 |
| 5.1.6 | DONNEES DEMOGRAPHIQUES RECUEILLIES AU COURS DE L'ETUDE | 42 |
| 5.2 | METHODE | 43 |
| 5.2.1 | RECUEIL DES DONNEES | 43 |
| 5.2.2 | ANALYSES STATISTIQUES | 43 |
| 5.3 | CRITERE DE JUGEMENT | 43 |
| 5.3.1 | PRINCIPAL | 43 |
| 5.3.2 | SECONDAIRES | 43 |
| 6 | <u>RESULTATS DE L'ETUDE</u> | 44 |
| 6.1 | POPULATION | 44 |
| 6.1.1 | NOMBRE DE PATIENTS | 44 |
| 6.1.2 | CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE | 45 |
| 6.1.3 | CARACTERISTIQUES DES PATIENTS EN ISCHEMIE CRITIQUE | 46 |
| 6.2 | RESULTATS PRINCIPAUX | 47 |
| 6.2.1 | FREQUENCE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES DANS L'ISCHEMIE CRITIQUE A J0 | 47 |
| 6.2.2 | EVOLUTION DES DOULEURS NEUROPATHIQUES SOUS PREGABALINE (N=16) | 47 |
| 6.3 | RESULTATS SECONDAIRES | 49 |
| 6.3.1 | INTENSITE DE LA DOULEUR EVALUEE PAR L'EVA DANS L'ISCHEMIE CRITIQUE | 49 |
| 6.3.2 | SUIVI DE L'EVA A J0, J3 ET J6 | 49 |
| 6.3.3 | DONNEES SUR LE TRAITEMENT PAR PREGABALINE | 50 |
| 6.3.4 | AUTRES TRAITEMENTS ASSOCIES | 51 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 6.4 | FACTEURS ASSOCIES AUX DOULEURS NEUROPATHIQUES DANS L'ISCHEMIE CRITIQUE | 52 |
| 7 | <u>DISCUSSION</u> | 53 |
| 7.1 | COMMENTAIRES SUR LES RESULTATS | 53 |
| 7.1.1 | POPULATION | 53 |
| 7.1.2 | RESULTATS PRINCIPAUX | 53 |
| 7.1.3 | ANALYSE DU GROUPE AVEC DN4 + | 54 |
| 7.1.4 | CAS INTERESSANTS | 54 |
| 7.2 | VALIDITE DE L'ETUDE | 55 |
| 7.2.1 | DN4 AVEC EVA | 55 |
| 7.2.2 | LA NEUROPATHIE ISCHEMIQUE | 56 |
| 7.2.3 | L'EFFICACITE DE LA PREGABALINE. | 57 |
| 7.3 | LIMITES DE L'ETUDE | 57 |
| 7.3.1 | POPULATION | 57 |
| 7.3.2 | FACTEURS CONFONDANTS | 58 |
| 7.3.3 | DN4 | 58 |
| 7.3.4 | PREGABALINE | 59 |
| 7.3.5 | ILOPROST | 59 |
| 7.3.6 | ETUDE DE LA MICROCIRCULATION PAR LA TcPO2 | 59 |
| 7.4 | HYPOTHESES | 60 |
| 7.5 | IMPACT DE L'ETUDE | 61 |
| 8 | <u>CONCLUSION</u> | 62 |
| 9 | <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | 63 |
| 10 | <u>ANNEXE :</u> | 69 |
| 10.1 | QUESTIONNAIRE DN4 | 69 |
| 10.2 | GRADES DE RECOMMANDATIONS | 70 |
| 10.3 | TRAITEMENTS RECOMMANDES DANS LA DOULEUR NEUROPATHIQUE | 71 |

1 Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : accident vasculaire cérébral

CHU : centre hospitalier universitaire

CIDN : contrôle inhibiteur descendant neuronal

DFG : débit de filtration glomérulaire

DNL : douleur neuropathique localisée

EDAMI : échographie doppler artérielle des membres inférieurs

EFV : examen fonctionnel vasculaire

EFNS : european federation of neurological society

EMG : électromyogramme

EN : échelle numérique

EVA : échelle visuelle analogique

FDR : facteurs de risques

HAS : haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

IPS : index de pression systolique

IRM : imagerie par résonance magnétique

J0, J3, J6 : J pour jour

KT : cathéter

LANSS : leeds assessment of neuropathic symptoms and signs

NPQ : neuropathic pain questionnaire

NPSI : neuropathic pain symptom inventory

n : nombre

PSO : pression systolique d'orteil

PCA : analgésie contrôlée par le patient

QST : test sensoriel quantitatif

TASC II : inter society consensus for management of peripheral arterial disease

TC : tronc cérébral

TcPO₂ : mesure transcutanée de la pression en oxygène

TDM : tomodensitométrie

> : supérieur, < : inférieur, % : pourcentage

2 Table des illustrations

Figure 1. Algorithme de mise en place et d'adaptation du traitement par prégabaline selon l'HAS 2007 et l'étude de Martinez et al (3,17).

Figure 2. Diagramme de flux.

Figure 3. Evolution du DN4 (positif > 4 ou négatif < 4) à J0, J3 et J6 chez les 16 patients suivis.

Figure 4. Valeurs moyennes du DN4 à J0, J3 et J6 chez les 16 patients suivis.

Figure 5. Suivi de l'EVA à J0, J3 et J6 chez les 16 patients suivis.

Figure 6. Valeurs moyennes de l'EVA à J0, J3 et J6 chez les 16 patients suivis.

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée.

Tableau 2. Caractéristiques de l'ischémie critique dans la population étudiée.

Tableau 3. Traitements à l'entrée et à la sortie chez les 25 patients.

Tableau 4. Comparaison des facteurs associés à l'ischémie critique entre les groupes DN4 positif et DN4 négatifs.

3 Introduction

La douleur est souvent le symptôme prépondérant qui amène les patients à consulter. Deux tiers des consultations sont motivées par la douleur (1). Concernant la voie nociceptive de la douleur, le mécanisme physiopathologique complexe est bien connu. Les douleurs neuropathiques peuvent s'ajouter aux douleurs nociceptives ou se déclarer de manière isolée. La neuropathie implique d'autres mécanismes physiopathologiques périphériques et centraux qui résultent d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somato-sensoriel (2). Depuis la fin des années 1980 à nos jours, la recherche sur les douleurs neuropathiques n'a cessé d'évoluer. Ces douleurs sont reconnues dans de nombreuses maladies et des traitements spécifiques peuvent être mis en place car ces douleurs ne répondent pas aux antalgiques habituels. Selon l'étude STOPNEP réalisée en 2007, les douleurs neuropathiques concernent 25% des patients douloureux chroniques et 7% de la population générale (3). Les douleurs neuropathiques sont encore sous estimées par rapport aux douleurs nociceptives. En 2006, le questionnaire français DN4 a été validé et mis en place pour dépister les douleurs neuropathiques d'origine périphérique et centrale. (4) La prégabaline est un antiépileptique utilisé en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques. (2,5,6)

L'ischémie critique chronique des membres inférieurs est le stade le plus sévère de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Il s'agit d'une pathologie fréquente qui touche 0,26% des hommes et 0,24% des femmes dans la population générale de 40 à 70 ans (7). Un patient sur deux survivra sans amputation majeure à 1 an (8). La revascularisation, lorsqu'elle est possible, constitue le traitement principal de l'ischémie critique. Cependant, 25% des patients ne pourront en bénéficier et recevront seulement un traitement médical. La douleur est au centre de la maladie ischémique car elle altère la qualité de vie du patient. Cette prise en charge amène parfois le praticien à prescrire de fortes doses d'antalgiques pour un résultat modéré.

Les patients en ischémie critique se plaignent de douleurs nociceptives mais rapportent des symptômes évocateurs de douleurs neuropathiques. Des auteurs ont recherché la présence de ces douleurs et se sont intéressés aux mécanismes physiopathologiques. Des phénomènes d'hypersensibilisation centrale par dysrégulation du système sympathique et une axonopathie distale seraient impliqués (7,9,10). Les auteurs avaient recours aux explorations

fonctionnelles du système nerveux comme l'électro-neuro-myogramme ou le test sensoriel quantitatif pour mettre en évidence ces douleurs. Seules deux études ont utilisé un questionnaire (S-LANSS) validé pour rechercher la neuropathie douloureuse (7). Les études incluaient des patients en ischémie d'effort et en ischémie critique. Ceux en ischémie critique présentaient significativement plus de douleurs neuropathiques que ceux en ischémie d'effort. Une première étude a été réalisée en 2014 utilisant le DN4 pour dépister la neuropathie douloureuse chez les patients en ischémie critique. Cette étude retrouvait 11 patients sur 28 avec des douleurs neuropathiques (11).

Les douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique des membres inférieurs sont encore peu recherchées et probablement sous estimées. Le questionnaire DN4 semble pertinent pour dépister ces douleurs. Il existe des traitements spécifiques ayant démontré leur efficacité sur ces douleurs. Ces médicaments pourraient permettre une amélioration de la symptomatologie douloureuse et de la qualité de vie des patients en ischémie critique.

L'objectif de notre étude était de déterminer la fréquence des douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique chronique des membres inférieurs à l'aide du questionnaire DN4 dans notre service de médecine vasculaire du CHU de Bordeaux et de suivre l'évolution de ces douleurs traitées par prégabaline pendant 6 jours.

4 Préambule

Il s'agit d'un récapitulatif sur les douleurs et plus précisément les douleurs neuropathiques, sur l'ischémie critique de membre inférieur ainsi que sur la neuropathie ischémique. Cette revue de la littérature a pour principal objectif de mettre en évidence les problématiques liées à ce sujet de thèse.

4.1 PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR

"La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes" : définition officielle de l'association internationale pour l'étude de la douleur. (1)

Selon l'INSERM, 2/3 des consultations seraient motivées par la douleur. Et 15 à 25% de la population serait victime de douleurs chroniques. C'est un véritable enjeu de santé publique.

4.1.1 Mécanisme physiopathologique complexe de la douleur (12)

4.1.1.1 Transmission de l'influx douloureux

Trois étapes impliquent des mécanismes électro-physiologiques et neurochimiques :

- L'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et sa transmission dans la fibre nerveuse périphérique.
- Le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (transmission de l'influx, blocage ou amplification, convergence des différents influx).
- L'intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient : sensation douloureuse avec une composante sensori-discriminative (intensité, localisation, durée des stimuli nociceptifs), et une composante émotionnelle et affective désagréable.

Deux grandes voies véhiculent l'influx douloureux :

- Rapide par les fibres A delta
- Tardive par les fibres C amyéliniques (relais par le tronc cérébral)

Niveau périphérique :

Cette transmission résulte de la stimulation de nocicepteurs. Ce sont des terminaisons libres amyéliniques nombreuses organisées en plexus et situées dans les tissus cutanés, musculaires et la paroi viscérale. Ces terminaisons se prolongent par les fibres A-delta peu myélinisées

responsables de la douleur localisée et précise ; et par les fibres C non myélinisées responsables de la douleur diffuse, mal localisée et tardive. Le message est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par ces fibres. De plus, des substances algogènes correspondant aux médiateurs produits par les lésions tissulaires et l'inflammation contribuent à la sensibilisation de ces fibres afférentes périphériques.

Le message nociceptif initial peut être augmenté par hyperalgésie :

- Primaire suite aux réactions du tissu lésé et la libération des substances algogènes modifiant le seuil de détection de la douleur et entraînant des réactions exagérées aux stimuli habituellement non douloureux (allodynie).
- Secondaire aux fibres péri-lésionnelles sensibilisées par le biais du réflexe d'axone.

Niveau médullaire :

Les fibres afférentes primaires rejoignent donc la moelle épinière par les racines postérieures. C'est le relais médullaire qui se fait par deux types de neurones : spécifiques véhiculant uniquement les stimuli douloureux et non spécifiques, dits convergents, véhiculant des stimuli douloureux et non douloureux (à l'origine des douleurs projetées).

Après le relais médullaire, le message nociceptif croise la ligne médiane par la commissure grise antérieure.

Il existe deux voies ascendantes impliquées dans la transmission de la douleur à l'étage supra spinal et qui cheminent toutes les deux au niveau du cordon antérolatéral de la moelle :

- Faisceau spinothalamique : ce sont les fibres A delta qui se projettent dans le thalamus latéral puis dans le cortex sensitif (voie de la sensibilisation)
- Faisceau spino-réticulo-thalamique : ce sont les fibres C qui se projettent dans le thalamus médian puis les structures limbiques et le cortex frontal avec intégration émotionnelle, mémorisation et adaptation comportementale (fuite, anticipation).

Intégration corticale de la douleur :

Les stimuli nociceptifs sont intégrés essentiellement au niveau du cortex insulaire (composante sensori-discriminative) de l'aire SII, et du gyrus cingulaire antérieur (processus attentionnels et émotionnels) et, de façon plus inconstante, dans le thalamus (éveil en réponse à la douleur) et l'aire SI (stimulation nociceptive cutanée de surface).

4.1.1.2 *Systèmes de contrôle de la douleur*

Contrôle inhibiteur de la corne postérieure de la moelle :

- Le contrôle de la porte : inhibition par des interneurons de l'influx douloureux transmis aux neurones convergents.
- Système opioïde : présence de récepteurs pré et post synaptiques.

Contrôle inhibiteurs descendants supra spinaux :

- déclenchés par des stimulations cérébrales (tronc cérébral) et inhibant la transmission aux neurones convergents.
- déclenchés par stimulations nociceptives (CIDN).

4.1.2 La douleur neuropathique

Définition datant de 1994 : « douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux » et réactualisée en 2002 « douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel » mais qui n'est pas encore acceptée officiellement (2).

4.1.2.1 Mécanismes physiopathologiques des douleurs neuropathiques (13–15)

Niveau périphérique :

4 grands types de modifications ont été caractérisés dans les axones périphériques et les ganglions rachidiens après lésion nerveuse :

- Genèse de décharges ectopiques dans les fibres lésées et leurs ganglions par augmentation de la densité de canaux sodiques voltage-dépendants.
Intérêt des inhibiteurs des canaux sodiques dans le traitement tel que la carbamazépine, phénitoïne, lamotrigine.
- Activité anormale dans les axones restés intacts (notamment des fibres C).
- Surexpression des canaux calciques dans le ganglion rachidien.
Intérêt du blocage des canaux calciques dans le traitement : prégabaline, gabapentine
- Production accrue de facteurs de croissance et surexpression des récepteurs noradrénergiques par les neurones nociceptifs polymodaux.
Intérêt de l'anesthésie loco-régionale.

Niveau médullaire :

Il existe des mécanismes de sensibilisation centrale, un phénomène d'embrasement et de potentialisation à long terme.

Ces phénomènes sont dus à des changements de connectivité des terminaux non nociceptifs et des variations de sensibilité des récepteurs post synaptiques.

Ils correspondent à une hyperexcitabilité des neurones de second ordre (sensibilisation centrale), la mort neuronale sélective, la diminution des mécanismes inhibiteurs et l'apparition de réorganisations structurelles.

Les lésions médullaires décrites sont imbriquées et associées à des processus neuro-inflammatoires tels que la formation d'une cicatrice gliale limitant la régénération (cytokines produits par macrophages ++), une dégénérescence des faisceaux ascendants et descendants entraînant des phénomènes réactifs supra spinaux par désafférentation.

Niveau central :

- Tronc cérébral : les modifications de la corne postérieure médullaire modifient l'activité des projections vers le TC qui par des boucles rétroactives augmentent l'hyperactivité spinale.

- Boucles thalamo-corticales : tous les phénomènes déjà cités entraînent des changements d'activité des réseaux thalamo-corticaux, qui développent des processus autonomes à même d'entretenir la douleur.

- Thalamus : hyperexcitabilité cellulaire conduisant à une augmentation de l'activité spontanée des neurones thalamiques somato-sensoriels.

- Cortex : la représentation corticale des territoires corporels change après lésion nerveuse, et ces changements pourraient être corrélés à la survenue de douleurs.

Cette réorganisation anatomofonctionnelle thalamocorticale survient rapidement après la lésion nerveuse périphérique, mais à long terme cela aboutit à un remaniement drastique des cartes somatotopiques (par exemple, il existe un lien étroit entre plasticité et douleur fantôme).

Il existe aussi un lien entre l'intensité de la douleur et l'étendue de la réorganisation plastique corticale. Enfin, les interventions thérapeutiques contre les douleurs neuropathiques seraient accompagnées d'une tendance à la normalisation des cartes somato-topiques préalablement perturbées.

4.1.2.2 Diagnostic de la douleur neuropathique

La prévalence des douleurs neuropathiques en Europe sur la population générale est estimée de 7 à 8%. (16) Ces douleurs sont largement sous estimées en pratique clinique. La douleur neuropathique peut être isolée ou associée à un autre type de douleur tel que la douleur nociceptive (due à un excès de nociception).

Diagnostic clinique : (2)

A l'interrogatoire :

- Il faut connaître le contexte de survenue de ces douleurs. Chez certains patients, les douleurs seront liées à une lésion connue ou suspectée du système nerveux. Pour d'autres patients, les douleurs seront dues au contexte particulier (postopératoire, traumatique) s'accompagnant d'une lésion nerveuse. Le délai possible entre la survenue de la lésion et l'apparition des douleurs est de quelques semaines à plusieurs mois (pas plus d'un an en général).

Chez les patients atteints de douleurs chroniques, les douleurs neuropathiques représentent un quart des douleurs. C'est pourquoi même en absence de pathologie neurologique identifiée il faut rechercher ce type de douleur.

- La description des douleurs permet d'identifier les douleurs neuropathiques. Les douleurs peuvent être spontanées et continues (brûlure, froid douloureux) ou paroxystiques (décharges électriques). Les douleurs peuvent aussi être provoquées (par le frottement, la pression, le froid, le chaud). L'allodynie (stimulus habituellement perçu comme non douloureux) au frottement et au froid est un symptôme important des douleurs neuropathiques.

- En plus des douleurs, il existe des sensations positives « non douloureuses » associées (paresthésies) telles que l'engourdissement, le fourmillement, le picotement, la démangeaison. Lorsque ces sensations deviennent douloureuses, on parle alors de dysesthésies.

A l'examen physique, il faut rechercher :

- Signes neurologiques négatifs dans la zone douloureuse : un déficit thermo algique (piqûre, chaud, froid), un déficit sensitif (tact, proprioception), un déficit moteur.

- Signes neurologiques positifs : allodynie au frottement, à la pression, au froid, au chaud.

- Des troubles vasomoteurs, sudoraux et trophiques associés.

- Une aire douloureuse : la douleur siège dans un territoire déficitaire systématisé compatible avec une lésion neurologique périphérique ou centrale.

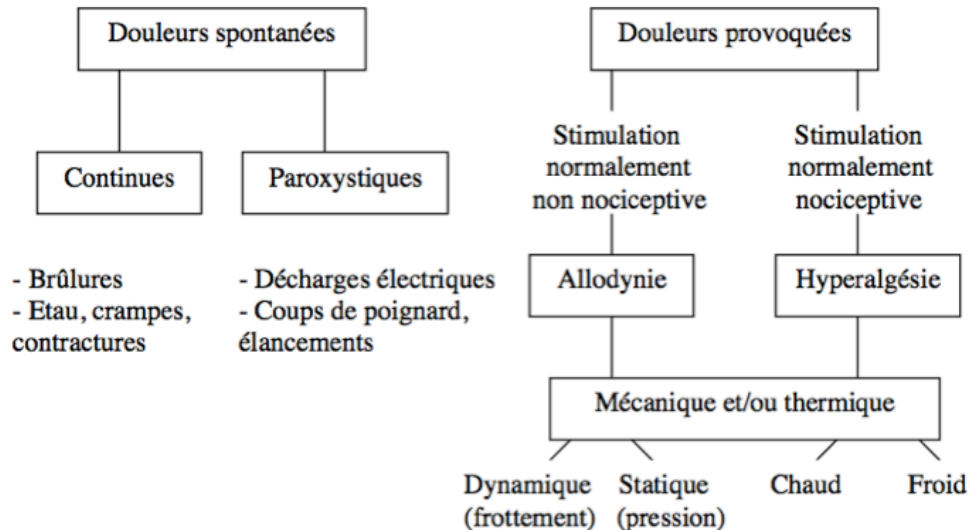


Schéma des différents symptômes présents dans les douleurs neuropathiques.

Outils pour l'aide au diagnostic : (3,4,17–20)

Il existe différents questionnaires validés pour identifier les douleurs neuropathiques :

- **Le questionnaire DN4** a été validé en 2004 par Bouhassira et al. (4).

Plusieurs questions et un examen clinique ont été réalisés sur une population de patients atteints de douleurs neuropathiques et sur un groupe contrôle non atteint. L'objectif était de déterminer quels items de l'interrogatoire et de l'examen étaient les plus discriminants pour établir le diagnostic. Au total, un questionnaire comprenant 10 items a été retenu, dont 7 items à l'interrogatoire et 3 items à l'examen clinique (Annexe 1 à la page 69). Le diagnostic de douleurs neuropathiques est positif s'il y a au moins 4 items positifs. La sensibilité de ce test est de 82,9% et la spécificité de 89,9%. Si on n'effectue que les 7 items de l'interrogatoire, on peut retenir un diagnostic positif avec 3 items positifs, avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 81% (21).

Le questionnaire DN4 a été validé dans plusieurs langues. Il est validé pour les études internationales (20). Seul le DN4 a inclus des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques et centrales, et exclusives (non mixtes). Il a la meilleure sensibilité et spécificité. Il présente également l'intérêt de pouvoir être utilisé par des cliniciens non spécialistes.

Limites du DN4 :

- ✓ il ne précise pas l'origine de la douleur neuropathique (cf contexte de survenue).
- ✓ il n'est pas validé pour les douleurs diffuses (fibromyalgie) ou pour le suivi du traitement (on utilisera plutôt l'échelle visuelle analogique).

- ✓ on ne peut pas utiliser le DN4 chez l'enfant ou le patient non communicant.
- ✓ Environ 10 à 20% des douleurs neuropathiques ne sont pas dépistées malgré les questionnaires.

Une étude a été réalisée chez les médecins généralistes (21) sur l'utilisation du DN4 avec un groupe ayant le vrai questionnaire et le groupe contrôle ayant un questionnaire global sans différenciation mais contenant les items du DN4. Le groupe avec le questionnaire DN4 spécifique a dépisté plus de douleurs neuropathiques et a mis en place plus de traitements spécifiques.

- **The Leeds Assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS)** est un questionnaire qui comprend également un interrogatoire et un examen clinique. Il n'est pas traduit en français.

- **The Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)**, ID Pain, et pain DETECT, comprennent seulement un interrogatoire.

- **Le questionnaire NPSI (neuropathic pain symptom inventory)** de 2004 a été créé et validé pour préciser la sémiologie des douleurs neuropathiques. Il peut également être répété pour évaluer l'efficacité du traitement. (2,17)

- **Le DNL** est un nouveau questionnaire permettant de rechercher des douleurs neuropathiques localisées. Il est composé de 4 éléments reprenant l'histoire de la maladie, la topographie des douleurs, l'examen de la sensibilité et la délimitation de la zone douloureuse.(22)

Par ailleurs, il existe des outils d'auto-évaluation de la douleur non spécifique : L'échelle numérique (douleur entre 0 et 10), l'échelle visuelle analogique (le patient place un repère sur une règle marquant l'intensité de sa douleur), l'échelle verbale simple et des échelles d'hétéro-évaluation (visages). Ces échelles sont utiles pour quantifier la douleur, pour le suivi et l'évaluation de celle-ci après l'instauration d'un traitement.

Connaître le retentissement des douleurs sur la qualité de vie du patient est indispensable pour envisager sa prise en charge. L'évaluation de l'état psychologique du patient est importante. Il faut en tenir compte dans l'évaluation de la douleur afin de mieux aborder la prise en charge.

4.1.2.3 Examens complémentaires

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic de la douleur neuropathique. Ils n'ont d'intérêt que pour confirmer un diagnostic lésionnel. L'électromyogramme n'étudie pas les fibres de la douleur (A delta et C) ; il peut préciser certaines étiologies et le site lésionnel,

de même que les potentiels évoqués somesthésiques et l'imagerie neuro fonctionnelle. On peut aussi rechercher la densité nerveuse intra épidermique par biopsie cutanée. Tous ces examens sont difficiles à mettre en place et ont un certain coût.

4.1.2.4 Etiologies des douleurs neuropathiques

Origine périphérique :

Mononeuropathies simples et multiples :

- Lésions post traumatiques
- Infections (zona, herpès)
- Diabète
- Pathologies malignes
- Syndromes canalaux
- Maladie de système (PAN, polyarthrite rhumatoïde, lupus...)

Polyneuropathies :

- Diabète
- Alcool
- Toxiques (arsenic, thallium, organophosphoré)
- Médicaments (isoniazide, cisplatine, vincristine...)
- VIH
- Pathologies malignes
- Carences nutritionnelles (Beriberi, Pellagre)
- Maladies héréditaires (maladie Fabry)
- Amylose
- Syndrome Guillain-Barré

Origine centrale :

- médullaire : Sclérose en plaques, traumatisme, tumeurs, carence vitaminique, syringomyélie
- encéphalique ou tronc cérébral : SEP, vasculaire, tumeur, traumatisme, séquelle d'encéphalite.

4.1.2.5 Traitement de la douleur neuropathique

L'european federation of the neurological society (EFNS) a émis des recommandations en 2006 sur la prise en charge thérapeutique des douleurs neuropathiques à partir d'une méta analyse de 64 études de niveau 3. Cette recommandation a été réévaluée et remise à jour en 2009, mais elle ne tient pas compte des autorisations de mise sur le marché des médicaments (23). La haute autorité de santé a publié des recommandations en 2007 (6)(5).

La société française d'étude et de traitement de la douleur a établi des recommandations en 2010 à partir de l'ANAES 1999 et de l'european federation of the neurological society (EFNS) (2). Les douleurs neuropathiques ne répondent pas aux antalgiques habituels de palier 1. Il existe donc d'autres classes thérapeutiques ayant eu l'AMM dans des pathologies telles que la neuropathie diabétique ou les douleurs post zostériennes.

Choix du traitement :

Lorsqu'il s'agit d'une douleur neuropathique isolée, le choix du traitement ne dépend pas de l'intensité de la douleur. Le choix dépend de l'efficacité la mieux établie, du meilleur rapport bénéfice/risque, des comorbidités (anxiété, dépression, trouble du sommeil), et du coût.

Mise en route du traitement
Initiation à doses faibles puis augmentation des posologies par paliers selon la tolérance et l'efficacité pour les traitements systémiques (titration)

Durée du traitement
Traitement pendant plusieurs mois (≥ 6 mois)
Réévaluation de la tolérance et de l'efficacité à la fin de la titration puis de façon régulière
Réduction progressive possible des posologies au bout de 6 à 8 mois de traitement efficace à doses stables

Prise en charge des troubles associés
Traitement spécifique de l'anxiété, de la dépression ou des troubles du sommeil si le traitement des douleurs est insuffisant ou si ces troubles associés sont jugés suffisamment intenses
Traitement des autres types de douleurs souvent associées aux douleurs neuropathiques selon l'étiologie

Règles de prescription des médicaments dans la douleur neuropathique (2)

Les traitements médicamenteux commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques figurent dans l'annexe 2 page 71.

En première intention (recommandation grade A) :

- Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline 25-150 mg/jr) qui agissent sur les contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques.

- Les antiépileptiques (gabapentine 1200-3600 mg/jour ou prégabaline 150-600 mg/jour) qui ont une action sur la diminution de la sensibilisation centrale (inhibent les canaux calciques) et un effet sur le contrôle modulateur de la douleur.
- Les antidépresseurs ISRNA (duloxétine) permettent un renforcement des inhibiteurs descendants monoaminergiques.
- L'emplâtre de lidocaïne utilisé seulement dans la douleur post zostérienne

En deuxième intention (recommandation grade A) :

- Les opiacés tels que le tramadol, le sulfate de morphine, l'oxycodone.

Les autres traitements disponibles : Neurostimulation transcutanée, cathéter péri nerveux de naropéine, psychothérapies (Recommandations grade B).

Les voies de recherche (24) : anti TNF alpha, opiorphine, acide lipoïque, Béta agonistes, chimiokines et cannabinoïdes.

L'association antidépresseurs et antiépileptiques est efficace et permet de diminuer les posologies. Il ne faut pas associer deux molécules de la même catégorie. Les antidépresseurs ont de nombreux effets secondaires et sont en général moins bien tolérés. Il existe moins d'effets secondaires de la prégabaline versus l'amitriptyline. L'effet dose dépendante a été démontré pour les antiépileptiques mais pas pour les antidépresseurs. Les antiépileptiques peuvent potentialiser l'effet d'un traitement par neuro stimulation (25).

4.1.2.6 La Prégabaline (nom commercial = Lyrica®) :

La preuve scientifique d'efficacité de ce médicament a été établie dans plusieurs étiologies mais les études sont négatives dans la radiculopathie lombosacrée et la douleur post AVC (Grade A). Le traitement a une autorisation de mise sur le marché pour les douleurs neuropathiques périphériques (diabète et douleurs post zostériennes) et centrales (contrairement à la gabapentine). La prégabaline serait efficace dans les douleurs continues, sur l'allodynie ainsi que sur les troubles anxieux associés aux douleurs. (Grade A)

Mode d'action : inhibe la libération par les neurones de neurotransmetteurs excitateurs en se liant à une sous unité des canaux calciques de la membrane neuronale présynaptique. (24)

Caractéristiques :

- Doses initiales recommandées : 75-150 mg, avec des paliers de 75 mg (25 mg sujet âgé)
- Doses moyennes et maximales : 300-600 mg, 2 fois par jour en 2 ou 3 prises
- Effets Secondaires fréquents : somnolence, asthénie, vertiges, nausées, anorexie, sécheresse buccale, céphalées, œdèmes périphériques et prise de poids.
- Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale et chez la personne âgée
- Autres effets bénéfiques : amélioration des troubles du sommeil et de l'anxiété
- Coût journalier du traitement médicamenteux pour posologies moyennes : 2,29 euros/jour

Le taux d'arrêt de la prégabaline va de 0% pour 150 mg à 20% pour 600 mg.

Etudes sur la prégabaline :

- Anastassiou et al. (26) : Il s'agissait d'une étude prospective non interventionnelle pour évaluer l'efficacité du Lyrica® et sa tolérance sur une population en situation réelle. Elle était financée par Pfizer qui produit le Lyrica®. Le critère principal de cette étude était l'intensité de la douleur et la qualité de vie (sommeil, anxiété, dépression). Cette étude a constaté une diminution significative de l'intensité de la douleur, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie, du sommeil et de l'anxiété. Il y a eu 5% d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables, contre 76,4% de poursuite du traitement.
- Hamark (27): C'était une étude prospective observationnelle de la tolérance du Lyrica® dans la pratique quotidienne aux Pays Bas, sans conflit d'intérêt. Les patients étaient inclus par des pharmacies. Un effet secondaire minimum était constaté chez 70 % des patients : vertiges, étourdissements, somnolence, asthénie, prise de poids ; avec moins de 1% d'effet secondaire grave. Ils en concluaient que le Lyrica® est un médicament relativement sûr.
- L'étude de la revue Prescrire (28,29) présente le risque d'abus et de dépendance modérée concernant 30 patients en Europe , dont 16 cas sur 200 en un an en Suède et 12 cas en France. L'effet euphorisant de ce traitement est recherché par certains toxicomanes. Il y a plus de dépendance lorsque l'indication du Lyrica® est l'anxiété.

4.2 DEUXIEME PARTIE : ISCHEMIE CRITIQUE CHRONIQUE des MEMBRES INFERIEURS

L'ischémie critique chronique des membres inférieurs correspond au stade le plus sévère de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Actuellement en France, l'AOMI c'est 800 000 cas et 5 000 amputations par an. L'AOMI est une maladie fréquente qui atteint 5% de la population de moins de 60 ans et 20% de la population âgée de plus de 65-70 ans. 90% des patients atteints d'AOMI sont fumeurs. (30)

Le diagnostic d'ischémie critique entraîne des conséquences lourdes avec risque d'amputation majeure (cuisse ou jambe), ainsi que des complications et décès d'origine cardiovasculaire et une réduction de la qualité de vie.

4.2.1 **Physiopathologie de l'AOMI**

L'AOMI comprend toute lésion de la paroi artérielle dont l'évolution est la sténose puis l'oblitération (occlusion) du tronc artériel à un niveau quelconque de l'aorte terminale jusqu'aux artères jambières. Seul le mécanisme d'athérosclérose sera développé ici car c'est le plus fréquent des mécanismes entraînant une AOMI.

Développement de l'athérosclérose : (31)

L'artère est constituée (de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau) :

- De l'intima constituée de cellules endothéliales
- De la média : structure épaisse constituée de cellules musculaires lisses, de collagène, d'élastine et de mucopolysaccharides. Elle est limitée par les membranes limitantes élastiques interne et externe.
- De l'adventice constituée de tissu conjonctif.

La formation de la plaque d'athérome passe par 3 étapes :

- Strie lipidique : c'est le premier stade, réversible ou évoluant en plaque d'athérome. Cela correspond à l'accumulation de cellules spumeuses (macrophages ou cellules musculaires lisses ayant migré et chargés de LDL cholestérol oxydé).
- Plaque simple : constituée d'un nodule fibrino lipidique dans l'intima. Le nodule est fait d'un centre lipidique (lipides, macrophages, lymphocytes T, cellules musculaires lisses) et d'une chape fibreuse (collagène, cellules musculaires lisses et matrice

extracellulaire) séparant le centre de la lumière du vaisseau. La membrane élastique externe est détruite mais la média reste intacte.

⇒ Remodelage artériel : adaptation de l'artère avec une augmentation du diamètre artériel pour préserver son calibre et son débit.

⇒ Malgré cela, la plaque entraîne une réduction du calibre de la lumière artérielle progressivement. (claudication intermittente des membres inférieurs ou angor d'effort).

- Plaque compliquée : résultat de phénomènes inflammatoires locaux

⇒ Ulcération de la plaque : érosion du tissu endothélial au niveau de la plaque. Cela entraîne une adhésion plaquettaire et une thrombose pariétale plus ou moins complète. La plaque augmente de volume et aggrave la sténose.

⇒ Rupture ou fissure de la plaque : thrombose aiguë par mise en contact de substances thrombogènes avec le sang.

⇒ Hémorragie intraplaque : la plaque d'athérome possède sa vascularisation propre. L'hémorragie entraîne une augmentation du volume de la plaque, une occlusion, une dissection ou des embolies.

L'athérome augmente avec le vieillissement physiologique des artères. Les lésions se forment préférentiellement au niveau des zones de contraintes mécaniques (branches de division, bifurcation, courbures artérielles). Leurs localisations se situent, du plus au moins fréquent, dans l'aorte abdominale, les coronaires, les membres inférieurs, l'aorte thoracique descendante, les artères cervicales.

Les lésions de la paroi artérielle entraînent :

- Une réduction du calibre de la lumière de l'artère avec retentissement hémodynamique (diminution du débit artériel) lorsque celui-ci est réduit de plus de 50%.
- La conséquence est l'ischémie tissulaire en aval de la lésion, dans le territoire vascularisé par le tronc artériel atteint.
- Une ischémie intermittente est déclenchée par l'effort musculaire. Au repos, le débit est suffisant et assure les besoins en oxygène. A l'effort, en raison de la sténose, le débit est insuffisant pour assurer les besoins accrus.
- Développement progressif d'une circulation collatérale dite de suppléance (angiogénèse, collatéralisation et vasculogénèse).
- L'aggravation de la sténose et l'oblitération totale de l'artère peuvent entraîner une ischémie d'aval permanente, plus ou moins sévère en fonction du réseau de

suppléance et en fonction du lit artériel d'aval. Une oblitération rapide ne permet pas le développement de la circulation collatérale, c'est l'ischémie aigüe (brutale et sévère).

L'ischémie d'effort correspond à une sténose et/ou occlusion artérielle courte, avec un ou deux niveaux et un circuit de suppléance, un lit d'aval jambier préservé et la primauté des lésions aorto iliaques.

L'ischémie critique correspond à des lésions sténosantes ou occlusives multi étagées avec autant de circuits de suppléance de plus en plus limites pour assurer une vascularisation distale efficacement. Les lésions sont le plus souvent sous-inguinales avec un lit d'aval réduit. En distalité, il y a une dégradation de la microcirculation et de la fonction endothéliale des artères avec un désordre rhéologique et un trouble de la crase sanguine secondaire au bas débit de perfusion (8).

4.2.2 Ischémie critique des membres inférieurs : (8,32–36)

Actuellement, il existe 2 recommandations concernant la définition de l'ischémie critique. Le consensus européen de 1991 dont se sert l'HAS 2006 sur l'AOMI et les recommandations TASC II (intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease) de 2007. La différence de définition entre ces recommandations concerne les valeurs retenues dans l'évaluation de la microcirculation. L'étude de Vircoulon et al (32) montre qu'il n'y a pas de différence significative sur la survie ou la survenue d'évènements cardiovasculaires entre les deux définitions. En revanche, le taux d'amputation est plus important dans le groupe ayant eu la définition du consensus européen de 1991. Actuellement en France, c'est cette définition qui est utilisée. Ces définitions se sont substituées à la classification de Leriche et Fontaine (stade I à IV).

4.2.2.1 Diagnostic de l'ischémie critique

Clinique :

L'ischémie critique des membres inférieurs est définie par la présence d'une douleur de décubitus (de repos) et/ou de troubles trophiques d'orteil ou de pied durant depuis au moins 15 jours avec l'un des critères hémodynamiques figurant ci-dessous.

- Douleur de décubitus : Il s'agit d'une douleur distale, de l'avant pied, initialement de primo décubitus par diminution de la perfusion distale. Cette douleur s'estompe en position déclive (en mettant le talon au bord du lit) car l'augmentation de la pression hydrostatique améliore la

perfusion distale. Ensuite le patient est obligé de laisser pendre la jambe du lit pour dormir et enfin, il peut passer la nuit au fauteuil du fait de ses douleurs. Cela peut entraîner un œdème déclive délétère pour le membre.

- Trouble trophique distal : ulcérations acrales et nécrose des orteils avec un risque infectieux important.

On recherche à l'examen clinique :

- les pouls périphériques.
- un souffle vasculaire.
- des signes d'ischémie chronique : le temps de recoloration lent (>5s) de la pulpe digitale en décubitus, l'érythrocyanose de déclivité pied et cheville (assis), la température cutanée avec un membre froid mais qui peut paradoxalement être chaud par vasoplégie cutanée et stase veineuse.
- une masse pulsatile (abdominale et poplitée) évocatrice d'anévrisme.
- Autres : fissurations interdigitales, hypotonie flétrissement chronique spontané des pulpes digitales (plus communément appelée coque vide déshabillée) et semelle talon.

Ensuite, il faut mesurer l'index de pression systolique à l'aide d'une sonde doppler et d'un brassard à tension. L'IPS correspond au rapport entre la pression artérielle systolique mesurée au niveau de la cheville sur la pression artérielle systolique mesurée au niveau brachial. (On divise la pression cheville la plus élevée par la pression brachiale la plus élevée). L'IPS normal est compris entre 0,9 et 1,3. Un IPS<0,9 dépiste une AOMI. Un IPS>1,3 signifie que les artères sont incompressibles (médiocalcose), il faut compléter la mesure par la pression à l'orteil.

Hémodynamique :

Définition 1991 et TASC II sur les critères hémodynamiques : un des 3 critères

| | Consensus 1991 | TASC II |
|----------------------|----------------|---------------------|
| Pression d'orteil | < 30 mmHg | Entre 30 et 50 mmHg |
| TcPO2 | < 10 mmHg | Entre 10 et 30 mmHg |
| Pression de cheville | < 50 mmHg | Entre 50 et 70 mmHg |

La pression systolique d'orteil (PSO) se mesure à l'aide du laser doppler et la TcPO2 qui signifie la mesure transcutanée de la pression en oxygène se mesure par électrode de Clark.

La PSO et la TcPO₂ étudient la microcirculation, la TcPO₂ a une valeur pronostique avec la réalisation d'épreuves dynamiques.

Imagerie : (35,36)

- L'échographie doppler artérielle des membres inférieurs permet de réaliser une cartographie des lésions (sténose, thrombose, anévrisme) et de décrire les caractéristiques de l'AOMI (plusieurs lésions, localisation, aspect des plaques...). L'écho-doppler quantifie le retentissement hémodynamique des lésions et dépiste une lésion menaçante.
- L'angio-tomodensitométrie permet de quantifier la sténose, de visualiser la paroi des artères (jusqu'en poplité). Les calcifications peuvent rendre difficile l'interprétation.
- L'angio-IRM identifie moins bien les sténoses mais peut se faire sans injection. Le retour veineux peut rendre difficile l'interprétation.
- L'artériographie est l'examen de référence à but diagnostique et thérapeutique, mais elle est invasive.

4.2.2.2 Evolution et pronostic de l'ischémie critique (8)

5 à 10% des patients porteurs d'une AOMI évolueront vers l'ischémie critique. Il y a 500 à 1 000 pour un million d'habitants par an d'ischémie critique et 100 à 300 amputés majeurs pour un million d'habitants par an. Cette pathologie augmente avec l'âge.

Le traitement initial de l'ischémie critique comprend 25% d'amputation majeure (cuisse, jambe), 50% de revascularisation et 25% de traitement médical. A 1 an de suivi, il y a 25% de décès, 30% d'amputation majeure, 20% toujours en ischémie critique et 25% ne sont plus en ischémie critique. A 2 ans, il y a 1/3 de décès chez les patients amputés à la jambe et 1/4 de survivants chez les patients amputés en cuisse.

Le risque pour le patient en ischémie d'effort est celui du risque de survenu d'événement cardiovasculaire systémique (4 à 6% par an, infarctus du myocarde et AVC), le risque d'amputation étant moins important (<1% par an). En revanche, pour le patient en ischémie critique, il existe un risque cardiovasculaire important (X10) mais également d'amputation majeure (X50) à court terme. Le risque local peut donc être prépondérant pour un temps quand on se réfère au pronostic de survie. Les troubles trophiques sont à risque de surinfection et de choc septique.

Borkosky et al. (37) ont suivi pendant 34 mois l'évolution de patients diabétiques ayant eu une amputation des premiers rayons. 50% des patients sont décédés à la fin de l'observation.

Concernant les patients restants, 70% ont développés des ulcères, 36% ont eu recours à une autre chirurgie (amputation proximale), 90% ont nécessité une antibiothérapie.

Les facteurs de risques d'athérosclérose aggravent le pronostic de l'ischémie critique. Ce sont surtout le tabac et le diabète qui se conjuguent et potentialisent le risque. Le diabète multiplie par 4,5 le risque d'ischémie critique et par 10 le risque d'amputation, par 3 mécanismes :

- Macro-angiopathie (réduction du lit d'aval poplitéo jambier)
- Micro-angiopathie (altération hyperémie réactionnelle, perméabilité capillaire),
- Neuropathie (déformation pied, perte de sensibilité).

Par ailleurs, le diabétique a le même bénéfice des procédures de revascularisation que les autres patients.

Il existe d'autres facteurs de risque d'ischémie critique : les facteurs de thrombose et de stase (lésions artérielles multi étagées, thrombophilies, cancers, insuffisance cardiorespiratoire, altération du retour veineux).

4.2.2.3 Etiologies de l'ischémie critique (38)

L'athérosclérose représente plus de 90% des étiologies de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

D'autres étiologies plus rares :

- Thrombo angéite oblitérante ou maladie de Buerger
- Maladie de Takayasu
- Collagénoses (pérorthrite noueuse, lupus érythémateux disséminé)
- Infectieuses
- Atteintes dégénératives
- Maladies congénitales : Marfan, Ehlers Danlos
- Trouble de la viscosité sanguine
- Post radique, post embolique
- Micro traumatismes artériels dans une zone de compression

Les causes d'AOMI chez les sujets de moins de 50 ans se répartissent différemment (38) :

- Athérome (70%)
- Buerger (20%)
- maladie auto immune (5%)
- indéterminée (5%)

4.2.2.4 *Prise en charge de l'ischémie critique de membres inférieurs (8,34,39–46)*

La prise en charge de l'ischémie critique nécessite l'évaluation de la sévérité de l'ischémie (étude de la microcirculation), de l'extension des lésions artérielles (pouls et imagerie), de l'analyse du terrain (cardio vasculaire et fonctions supérieures) et des comorbidités du patient avec la diffusion de la maladie athéroscléreuse (évaluation cardiologique) (40). L'AOMI chez les patients de plus de 80 ans est un marqueur majeur de mortalité (x4) et morbidité.

D'après Weis Muller et al (39), les comorbidités telles que le diabète, une coronaropathie, une insuffisance rénale dialysée et un âge supérieur à 70 ans n'influencent pas le taux d'amputation majeure après revascularisation mais influencent le taux de survie (50% de décès à 5 ans). L'objectif du traitement est d'augmenter la perfusion artérielle du membre touché afin de diminuer les douleurs, permettre la cicatrisation des troubles trophiques et éviter l'amputation du membre.

Les moyens thérapeutiques à notre disposition :

Revascularisation pour sauvetage du membre : reconstruction artérielle permettant d'accroître la pression de perfusion distale.

Traitement médicamenteux : (46)

- Prise en charge de la douleur : antalgiques de palier 1 à 3, traitements d'une neuropathie associée, monitoring et mise en position déclive.
- Lutte contre la dénutrition
- Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, diabète, dyslipidémie, arrêt du tabac.
- Prévention des maladies thrombo-emboliques veineuses, des escarres, des rétractions, des infections, des complications iatrogènes.
- Anti agrégant plaquettaire en post opératoire et au long cours (hors AMM), anti coagulants
- Les Prostanoides : seul l'Iloprost* est disponible en France. (45)

* Iloprost : C'est un analogue des prostaglandines indiqué en cas de revascularisation impossible. Il a une action d'inhibition de l'agrégation plaquettaire et leucocytaire ainsi qu'une action vasodilatatrice. La demi-vie est de 30 minutes. Il faut donc mettre en place une perfusion veineuse sur 6 h pendant 28 jours. L'objectif est d'améliorer les douleurs et la cicatrisation. Demare et al (45) ont réalisé une étude sur l'Iloprost montrant que ce traitement

améliore la qualité de vie mais pas la survie ou le risque d'amputation. Au total, c'est près de 20 à 40% des patients qui seront traités médicalement.

L'amputation est nécessaire lorsqu'il existe un risque vital avec des lésions tissulaires irréversibles sans revascularisation possible et un traitement médicamenteux inefficace. La TcPO2 étagée permet de déterminer le niveau d'amputation du membre.

4.3 TROISIEME PARTIE : les douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique des membres inférieurs.

4.3.1 Premières études

Veselis (47) en 1990 remarque après une anesthésie péridurale l'apparition d'une neuropathie périphérique en post opératoire. Cette neuropathie est initialement attribuée à l'anesthésie mais ensuite la découverte d'une thrombose artérielle permet d'évoquer une autre étiologie à cette neuropathie.

Lacroix (48) en 1996 réalise une étude afin de rechercher les signes de souffrance neurologique dans l'ischémie d'effort. Cette étude sur 20 patients (sans autre cause de neuropathie ou traitement neurotoxique), a permis de constater que 10 patients avaient des anomalies à l'électromyogramme. Il y avait également une corrélation entre ces anomalies et des faibles valeurs de TcPO2 et d'IPS. L'étude conclut à de possibles lésions neurologiques dans l'ischémie d'effort et notamment en cas d'épisodes transitoires répétés d'ischémie.

La même année, Laghi (49) a réalisé une étude sur la conduction motrice et sensitive chez 64 patients en ischémie (d'effort à critique). La conduction sensitive a été altérée avec une corrélation en fonction de l'aggravation des atteintes ischémiques tandis que la conduction motrice n'a subi que des réductions mineures. L'atteinte de l'activité des fibres autonomes confirmerait le lien entre l'ischémie et l'altération du système nerveux autonome.

4.3.2 Physiopathologie

Au début des années 2000, deux études ont été publiées pour rechercher le mécanisme des douleurs neuropathiques dans l'ischémie de membre.

Weinberg (9) en 2001 a réalisé une étude sur 19 patients en ischémie permanente afin de décrire la neuropathie ischémique. Tous les patients étaient douloureux avec la présence de symptômes tels que des douleurs de repos (58%) et des signes de neuropathie comme la brûlure (42%), l'engourdissement (58%), les paresthésies (37%), l'hyperesthésie (63%) et l'hyperalgésie (74%). Seul 3 patients ne présentaient pas de douleurs neuropathiques. Les électromyogrammes montraient un défaut de conduction nerveux sural et tibial. Il en a conclu qu'il existait une neuropathie sensorielle associée à l'ischémie et que le mécanisme devait être une axonopathie distale affectant les fibres nerveuses de toutes tailles.

Chroni (10) en 2002, réalise une étude sur la conduction nerveuse chez 40 patients en ischémie. Il ne retrouve que des troubles de conduction sensorielle mineurs. La différence

avec Weinberg vient peut-être du recrutement, car Chroni a eu un recrutement plus large. Effectivement, dans cette étude, les patients les plus atteints étaient ceux en ischémie critique. Pour ces deux études, les auteurs n'ont pas eu recours aux questionnaires dédiés aux douleurs neuropathiques.

Ruger (7) a publié en 2008 dans la revue Pain une étude sur la nature et les caractéristiques de la douleur dans l'ischémie d'effort et l'ischémie critique. 102 patients en ischémie d'effort ou critique selon la classification de Leriche et Fontaine ont été inclus. Les auteurs ont utilisé des questionnaires validés pour affirmer la douleur (MPQ) puis un deuxième questionnaire pour rechercher une douleur neuropathique, le S-LANSS (sans la partie examen clinique). Le questionnaire NPSI était ensuite réalisé s'il y avait des douleurs neuropathiques. Les patients en ischémie critique étaient logiquement plus douloureux que ceux en ischémie d'effort et présentaient plus de douleurs neuropathiques. Les auteurs pensent qu'il y aurait un changement de mécanisme dans l'apparition des douleurs neuropathiques entre les deux stades d'ischémie. La composante neuropathique semble même plus importante que celle nociceptive chez les patients en ischémie critique. Enfin le mécanisme physiopathologique pouvant expliquer ces douleurs neuropathiques dans l'ischémie serait le suivant :

⇒ la limitation de la perfusion distale empêche les échanges de métabolites qui s'accumulent ; les tissus soumis à une ischémie sont en hypoxie et en acidose. Il y aurait aussi un mécanisme de dysrégulation du système sympathique (phénomène de sensibilisation centrale).

Lang en 2006 et 2015 (50,51) a réalisé une étude sur 45 patients en ischémie (d'effort à critique) pour connaître l'atteinte sensitive à l'aide du test sensoriel quantitatif (QST). Le test (QST) a mis en évidence des anomalies de détection thermoalgique, une augmentation du seuil de vibrations mécaniques, une allodynie et une sensation de chaleur. Une analyse en sous-groupe a montré les mêmes résultats pour les patients non diabétiques. Le QST pourrait être un bon examen afin de déterminer les anomalies sensibles chez les artériopathes (le QST montre les atteintes des petites fibres sensibles). Les auteurs n'ont pas eu recours au questionnaire de la douleur neuropathique.

4.3.3 Traitement

Simovic en 2001 (52) publie une étude sur les effets de la thérapie vasculaire du gène du facteur de croissance endothéliale phVGF165 sur la neuropathie ischémique chez les patients

avec une ischémie critique. Ce traitement pourrait permettre de diminuer les douleurs neuropathiques.

Deev en 2014 (53) mène une étude sur la même thérapie associée à une revascularisation et montre une amélioration de la TcPO₂, du périmètre de marche et de la douleur.

Ces traitements sont encore à l'essai.

Autres traitements :

La stimulation médullaire semble peu efficace sur les douleurs neuropathiques du patient en ischémie. (54) Le cathéter péri nerveux de naropéine (anesthésie locorégionale) permet une prise en charge à moyen terme des douleurs neuropathiques (risque d'infection de 9%) et en ambulatoire. Le cathéter permet également une meilleure prise en charge de la plaie. (55)

Enfin, pour éviter les douleurs chroniques post amputation (membre fantôme), il est nécessaire d'optimiser la prise en charge antalgique péri opératoire. (56)

4.4 QUATRIEME PARTIE : problématiques.

L'ischémie critique est l'évolution la plus sévère de l'artériopathie des membres inférieurs. Cette pathologie n'est pas rare.

D'après Ruger et al (7), l'ischémie critique touche 0,26% des hommes et 0,24% des femmes dans la population générale de 40 à 70 ans. 5 à 10% des AOMI vont évoluer en ischémie critique (8). Le diagnostic peut se faire précocement (IPS). L'évolution de la microcirculation permet d'affiner le diagnostic pour lequel on ne recommande plus l'utilisation de la classification de Leriche et Fontaine.

La principale problématique de cette pathologie est la douleur. En effet, le motif de consultation le plus fréquent est la douleur de décubitus. Les patients subissent alors des douleurs chroniques invalidantes et qui altèrent réellement leur qualité de vie. La revascularisation n'est pas possible à chaque fois, c'est pourquoi la prise en charge de la douleur doit être optimisée et améliorée.

La douleur liée à l'ischémie paraît multifactorielle. Plusieurs études ont été publiées sur le sujet, avec l'utilisation d'outils d'exploration neurophysiologique pour rechercher une neuropathie associée. Peu d'études en revanche ont été réalisées à partir des questionnaires validés pour le diagnostic de douleurs neuropathiques. Le Dr Barbot (11) a étudié la prévalence de ces douleurs à partir du DN4 sur une population de 28 patients en ischémie critique. Un total de 11 patients présentait ce type de douleurs. On peut donc penser à une douleur chronique mixte chez certains patients en ischémie critique. Les médicaments antalgiques habituels n'ont que peu d'effet sur ce type de douleur. Il serait donc intéressant de savoir si les antidépresseurs ou les antiépileptiques utilisés dans les douleurs neuropathiques amélioreraient le confort et la qualité de vie des patients en ischémie critique ayant un DN4 positif.

Il n'existe pas de recommandations sur la recherche de douleur neuropathique dans l'ischémie critique ou sur l'utilisation de médicaments spécifiques. Lorsqu'une douleur neuropathique est diagnostiquée à l'aide du questionnaire DN4, le suivi et l'évolution de ces douleurs se fait à l'aide d'une échelle de douleur standard (EN ou EVA). Il serait intéressant de savoir si le DN4 peut aussi être un outil pour le suivi des douleurs neuropathiques et s'il se négative à l'aide de traitements spécifiques (antidépresseurs ou antiépileptiques).

Nous avons donc choisi d'étudier les douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique chronique à l'aide du questionnaire DN4. Nous avons voulu savoir quelle était la fréquence de ces douleurs dans notre population. Et enfin, nous avons étudié l'efficacité de la prégabaline (Lyrica®) sur les douleurs neuropathiques liées à l'ischémie critique des membres inférieurs.

5 Matériel et Méthode

5.1 MATERIEL

5.1.1 Etude

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique et interventionnelle réalisée dans le service de médecine vasculaire, au CHU Saint-André à Bordeaux, entre le 1^{er} avril 2014 et le 6 juillet 2015.

5.1.2 Population

Critères d'inclusion :

Les patients admis à l'hôpital Saint-André de Bordeaux (département 33) en service de médecine vasculaire entre le 1^{er} avril 2014 et le 6 juillet 2015 pour une ischémie critique chronique des membres inférieurs (unilatérale ou bilatérale), selon les critères de la conférence de consensus de 1991 rappelés ci-dessous.

Critères d'exclusion :

Les patients en ischémie critique des membres inférieurs ne pouvant pas répondre au questionnaire DN4 en raison de troubles des fonctions supérieures, d'incompréhension de la langue ou de refus.

Le consentement oral était recueilli auprès de chaque patient.

5.1.3 Diagnostic d'ischémie critique des membres inférieurs.

Selon le consensus européen (32,33), au moins un des critères hémodynamiques suivants devait être présent pour confirmer le diagnostic d'ischémie critique :

- PSO < 30 mmHg mesurée par laser doppler sur un appareil Périmed avec le logiciel Périsoft PF 5050.
- TcPO2 < 10 mmHg réalisée sur l'appareil Périmed avec une électrode de Clark (système Périflux)
- Pression de cheville < 50 mmHg mesurée avec un doppler et un brassard à tension.

Les mesures de PSO et TcPO2 étaient réalisées aux explorations fonctionnelles vasculaires par des infirmières entraînées. Les résultats étaient lus et confirmés par un médecin du

service. La mesure de la pression de cheville était réalisée par un des médecins du service aux explorations vasculaires.

5.1.4 Evaluation de la douleur neuropathique.

Le DN4 est un questionnaire permettant le dépistage des douleurs neuropathiques d'origines périphériques et centrales. Il a été validé dans des études internationales (4,20). Le questionnaire comprend 10 items répartis en 2 questions d'interrogatoire et 2 questions d'examen clinique. (annexe 1, page 69). Lorsque le patient était inclus dans l'étude avec son accord, le questionnaire DN4 était fait au premier jour d'hospitalisation (J0) puis au 3^{ème} jour d'hospitalisation et enfin au 6^{ème} jour. Chaque DN4 était complété par un interne en médecine ou un médecin du service. Il était systématiquement associé à une évaluation de la douleur par l'échelle visuelle analogique (EVA). Le questionnaire DN4 et l'EVA étaient réévalués de manière systématique à J3 et J6. Le DN4 était positif lorsqu'il était égal ou supérieur à 4 réponses positives sur 10.

5.1.5 Mise en place du traitement par prégabaline (DCI)

La prégabaline est un antiépileptique recommandé (grade A) en première intention dans les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales (2). La prégabaline a l'autorisation de mise sur le marché pour ces deux indications. Les doses initiales recommandées sont de 75 à 150 mg réparties en deux prises journalières et avec une augmentation de palier de 75 mg à 150 mg tous les 3 jours jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée de 600 mg par jour (5). Les doses doivent être adaptées à la fonction rénale et à l'âge. Les effets indésirables fréquents sont les vertiges, les nausées, la somnolence, l'asthénie, la sécheresse buccale, les céphalées, les œdèmes périphériques et la prise de poids. (27) L'information était donnée aux patients avant la mise en place du traitement. Le coût moyen journalier est de 2,29 euros. La prégabaline était l'antiépileptique référencé par la pharmacie de l'hôpital Saint André de Bordeaux.

Lorsqu'un patient présentait un DN4 positif à J0, un traitement par prégabaline était mis en place en plus des traitements antalgiques habituels de palier 1 à 3 si nécessaire. Lorsque le DN4 était négatif à J0, les patients ne recevaient pas de prégabaline mais les traitements antalgiques de palier 1 à 3 pouvaient être mis en place si nécessaire. Lorsqu'un patient présentait un DN4 positif à J3 ou J6, la dose de prégabaline était introduite si le DN4 était négatif à J0. Si le traitement était déjà en place, la posologie était alors adaptée. Lorsque le

DN4 restait négatif à J3 ou J6, les patients ne recevaient pas de prégabaline. Pour les patients traités par prégabaline et dont le DN4 devenait négatif à J3 ou J6, le traitement était poursuivi à la dose initiale efficace (*Figure 1*).

Un algorithme sur la dose recommandée de prégabaline était à la disposition des prescripteurs dans le service de médecine vasculaire de l'hôpital Saint André (*Figure 1*) ainsi qu'un tableau d'adaptation des doses à la fonction rénale.

La fonction rénale était évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule MDRD. Pour un DFG > 60ml/min, les doses n'étaient pas adaptées. Pour un DFG compris entre 30 et 60 ml/min, la dose initiale journalière était de 75 mg jusqu'à une dose maximale de 300 mg après augmentation progressive. Pour un DFG compris entre 15 et 30 ml/min, la dose initiale journalière était de 25 à 50 mg jusqu'à une dose maximale de 150 mg après augmentation progressive. Pour un DFG < 15ml/min, la dose initiale journalière était de 25 mg jusqu'à une dose maximale de 75 mg après augmentation progressive.

Les doses devaient également être adaptées aux personnes âgées (>75 ans) avec des demi-doses à l'initiation du traitement et une augmentation par palier de 25 mg.

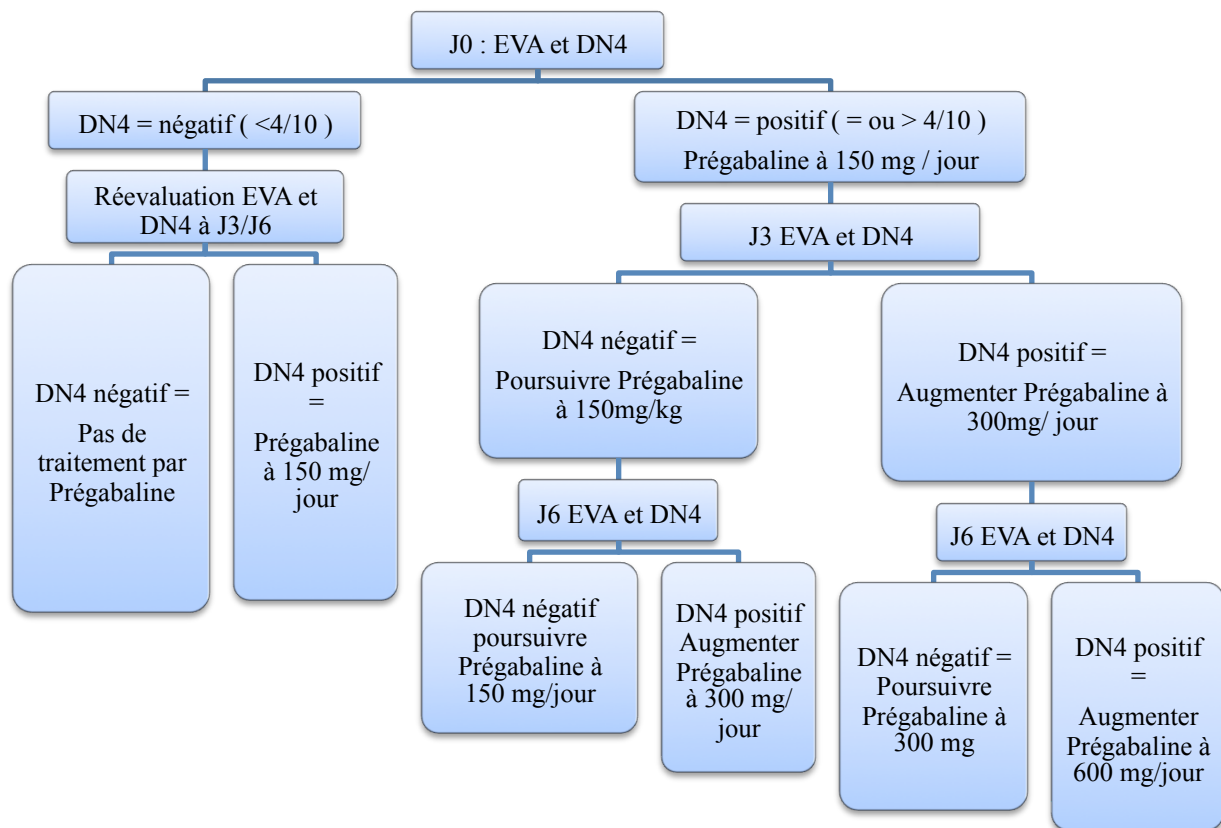


Figure 1. Algorithme de mise en place et d'adaptation du traitement par prégabaline selon l'HAS 2007 et l'étude de Martinez et al (3,17).

5.1.6 Données démographiques recueillies au cours de l'étude

Les caractéristiques cliniques des patients inclus étaient recueillies à l'entrée :

- Age et sexe
- Motif d'hospitalisation et étiologie de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- Antécédents ischémiques ; hospitalisation pour ischémie, amputation, amputation majeure (cuisse ou jambe), cure d'Iloprost
- Présence de trouble(s) trophique(s)
- Facteurs de risques cardiovasculaires : tabac, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle
- Présence d'une insuffisance rénale
- Traitements antalgiques avant hospitalisation : palier 1 à 3.
- Traitement antidépresseur avant hospitalisation
- Traitement antiépileptique avant hospitalisation
- Traitement Prégabaline et la dose avant l'hospitalisation
- Traitement antiagrégant plaquettaire et anticoagulant avant l'hospitalisation

Les données hémodynamiques (PSO, TcPO₂ et pression de cheville) étaient recueillies.

Lorsque les patients sortaient du service de médecine vasculaire de l'hôpital, les données suivantes étaient recueillies :

- Traitements antalgiques de sortie : palier 1 à 3.
- Traitement antiépileptique de sortie : prégabaline avec doses journalières
- L'arrêt du traitement par prégabaline
- Traitement par antiagrégant plaquettaire et anticoagulant à la sortie
- La mise en place d'un KT de naropéine pendant l'hospitalisation
- Cure d'Iloprost pendant l'hospitalisation
- Infection et antibiothérapie pendant l'hospitalisation
- Traitement par revascularisation pendant l'hospitalisation ou prévu à la sortie
- Amputation pendant l'hospitalisation ou prévue à la sortie
- Décès pendant l'hospitalisation
- Durée d'hospitalisation

5.2 METHODE

5.2.1 Recueil des données

Les données étaient recueillies par les internes ou les médecins du service sous forme de questionnaires papier. Les données ont ensuite été retranscrites sur Word 2008 puis sur tableur Excel 2008.

Tous les patients ayant accepté l'étude étaient inclus avec un numéro et leurs initiales.

5.2.2 Analyses statistiques

L'ensemble des données de l'étude sont exprimées en moyennes avec l'écart-type, la minima, la maxima et en sommes ou pourcentages. Nous avons utilisé un test des rangs signés de Wilcoxon pour comparer les moyennes de DN4 entre J0 et J6 avec un risque de première espèce alpha à 0,05% et une puissance de test 1-béta à 0,9% et une hypothèse nulle. Le même test a été utilisé pour comparer les valeurs moyennes des EVA entre J0 et J6.

Le test de Wilcoxon a été réalisé à l'aide du logiciel BiostaTGV, mis en ligne par l'Inserm et l'Université de la Sorbonne. Les autres statistiques ont été effectuées sur tableur Excel 2008.

5.3 CRITERE DE JUGEMENT

5.3.1 Principal

- Fréquence des douleurs neuropathiques dans notre population
- La négativation du questionnaire DN4 (<4) à J3 et/ou J6.

5.3.2 Secondaires

- La négativation de l'EVA (<3) à J3 et/ou J6.
- Traitement par prégabaline à la sortie.
- Effets secondaires de la prégabaline.
- Facteurs associés à un DN4 positif.

6 Résultats de l'étude

6.1 POPULATION

6.1.1 Nombre de patients

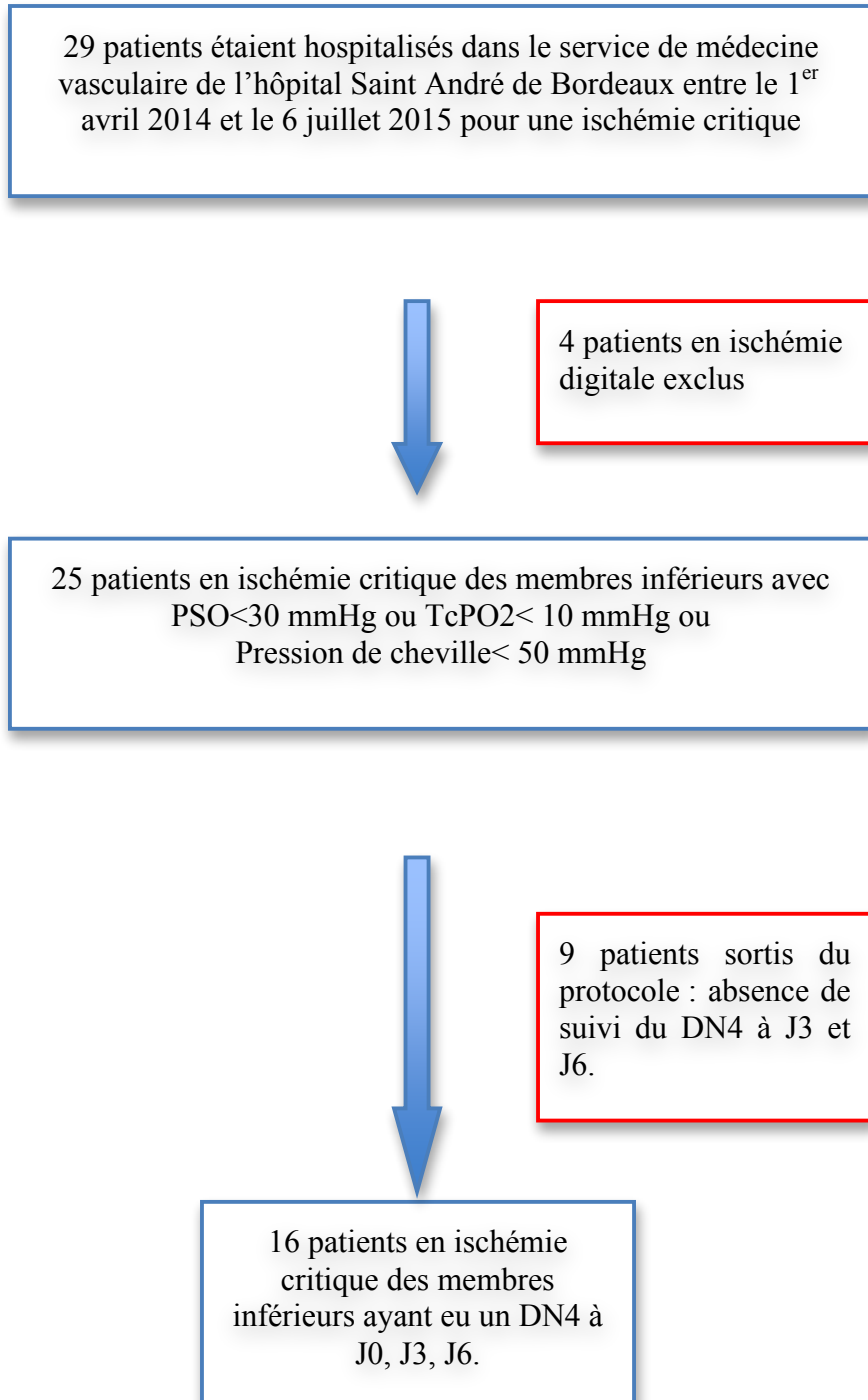


Figure 2. Diagramme de flux.

6.1.2 Caractéristiques de la population étudiée

| Caractéristiques | Population étudiée (n=25) | Population suivie (n=16) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Age (moyenne, écart-type, max/min) | 65,2 +/- 18,23 ; 95 - 30 | 61,6 +/- 19,57 ; 92-30 |
| Hommes (n, %) | 20 (80) | 14 (87,5) |
| Femmes (n, %) | 5 (20) | 2 |
| Antécédent d'ischémie aux membres inférieurs (n, %) | 16 (64) | 9 (56,25) |
| Antécédent d'amputation (n, %) | 5 (20) | 4 (25) |
| Amputation majeure (n, %) | 2 | 1 (25) |
| Antécédent de cure d'Iloméline (n, %) | 5 (20) | 5 (31,25) |
| Facteurs de risques cardiovasculaires : (n, %) | | |
| Tabac | 10 (40) | 6 (37,5) |
| Diabète | 6 (24) | 3 (18,75) |
| Dyslipidémie | 13 (52) | 8 (50) |
| HTA | 13 (52) | 7 (43,75) |
| Insuffisance rénale avec DFG < 30 ml/min (n, %) | 1 (4) | 0 |

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée.

6.1.3 Caractéristiques des patients en ischémie critique

| Caractéristiques | Population étudiée (n=25) | Population suivie (n=16) |
|--|------------------------------|--------------------------|
| Etiologie : (n) | | |
| Athérome | 19 | 10 |
| Maladie Buerger | 2 | 2 |
| Autres | 4 | 4 |
| Trouble trophique à l'entrée (n,%) | 22 (88) | 13 (81) |
| Hémodynamique : (n,%) | | |
| PSO < 30 mmHg | 16 (64) | 13 (81) |
| TcPO2 < 10 mmHg | 5 (20) | 3 (19) |
| Pression de cheville < 50 mmHg | 9 (36) | 4 (25) |
| Echographie doppler artérielle des membres inférieurs : (n) | | |
| Sténose / occlusion / thrombose | 11 / 7 / 7 | 8/4/4 |
| Localisation : | | |
| Sus gonale | 16 | 9 |
| Sous gonale | 9 | 7 |
| IPS (n) | | |
| < 0,9 | 11 | 8 |
| < 0,4 | 4 | 4 |
| non mesurable | 10 | 4 |
| Autre imagerie (n) | | |
| angioTDM | 9 | 5 |
| angioIRM | 1 | 1 |
| artériographie | 1 | 1 |
| aucune | 14 | 9 |

Tableau 2. Caractéristiques de l'ischémie critique dans la population étudiée.

6.2 RESULTATS PRINCIPAUX

6.2.1 Fréquence des douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique à J0

A J0, il y avait **17 patients avec un DN4 > 4 soit 68% de la population**. Le DN4 moyen était de **4,29** avec un écart type de +/- 1,98, un maximum à 9/10, un minimum à 1/10 et une médiane à 4.

Concernant la population suivie (n=16), il y avait 9 patients avec un DN4 > 4 soit 56 % de la population. Le DN4 moyen était de 3,68 avec un écart type de +/- 1,58, un maximum à 6/10, un minimum à 1/10 et une médiane à 4.

6.2.2 Evolution des douleurs neuropathiques sous prégabaline (n=16)

A J0, la valeur moyenne du DN4 était 3,68 +/- 1,57 (maximum = 6, minimum = 1, médiane = 4). A J3, la valeur moyenne du DN4 était 2,93 +/- 1,43 (maximum = 6, minimum = 1, médiane = 3). A J6, la valeur moyenne du DN4 était 2,43 +/- 1,09 (maximum = 4, minimum = 1, médiane = 2,5) (*Figure 4*).

Entre J0 et J6, il y avait une diminution statistiquement significative du DN4 ($p=0,031$).

Les patients avec un DN4 positif à J0 (9/16 soit 56,25%) ont tous été traités par prégabaline. Parmi eux, 4 patients avaient toujours un DN4 positif à J3 et 3 patients (18,75%) avaient toujours un DN4 positif à J6. Deux patients ont présenté secondairement un DN4 positif (J3 et J6) et un traitement par prégabaline a donc été introduit. Un seul patient avait un DN4 positif à J0, J3 et J6 malgré le traitement par prégabaline. (*Figure 3*)

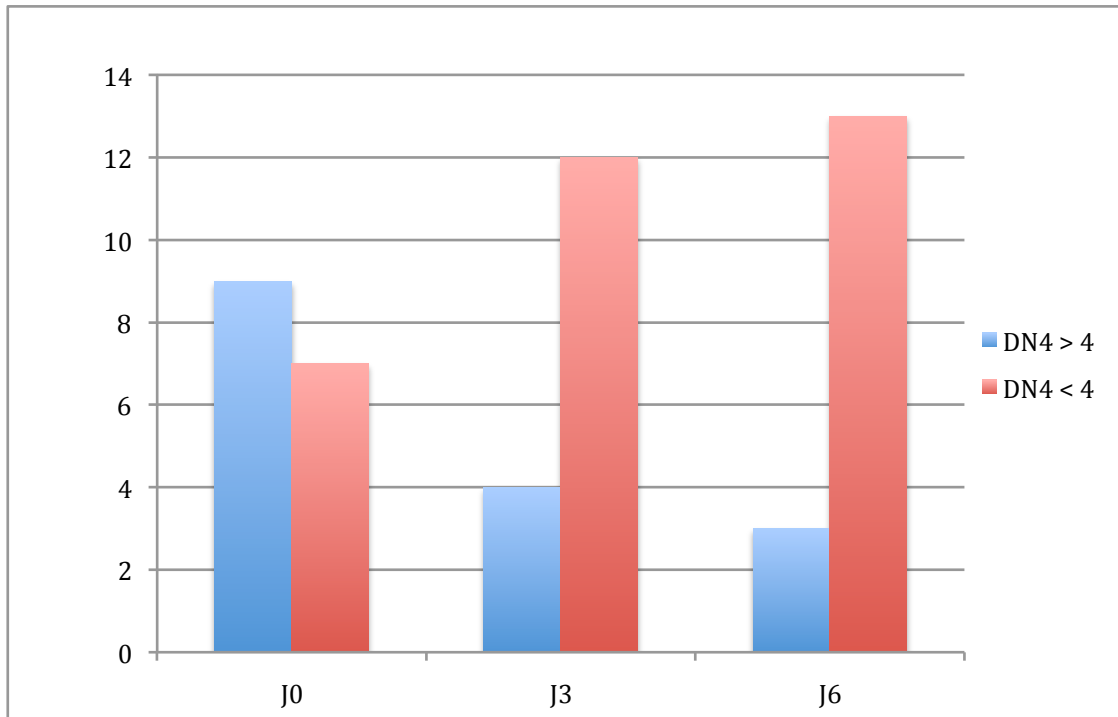


Figure 3. Evolution du DN4 (positif > 4 ou négatif < 4) à J0, J3 et J6 chez les 16 patients suivis.

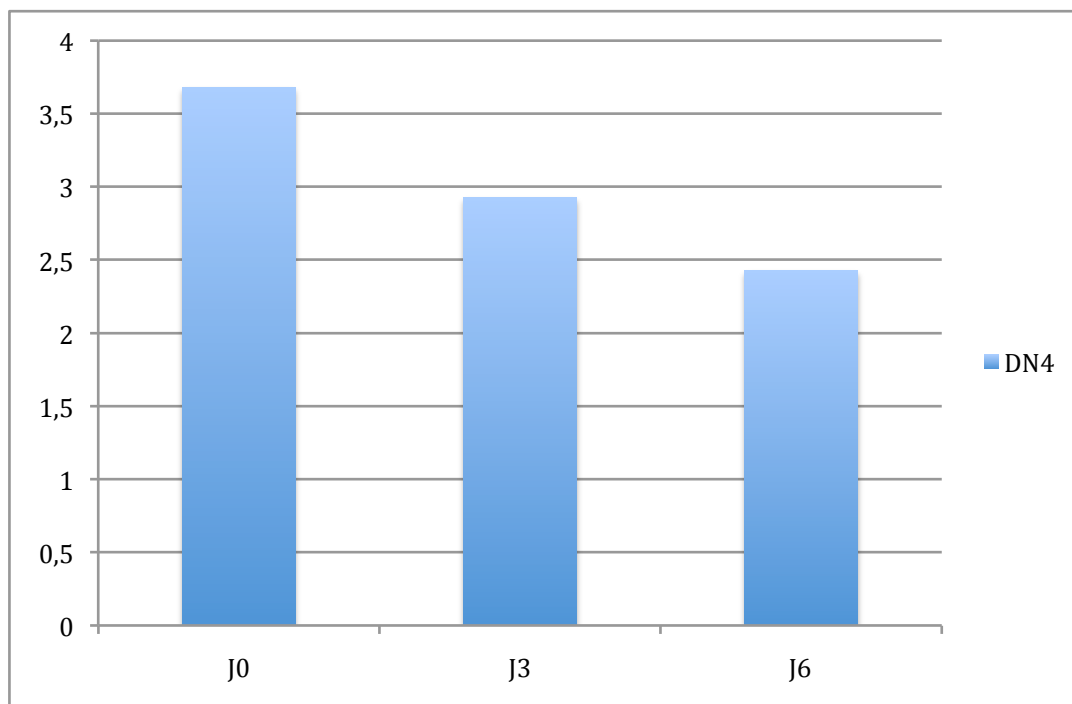


Figure 4. Valeurs moyennes du DN4 à J0, J3 et J6 chez les 16 patients suivis.

6.3 RESULTATS SECONDAIRES

6.3.1 Intensité de la douleur évaluée par l'EVA dans l'ischémie critique

L'EVA à J0 était supérieure à 3/10 pour 20 patients (80%). L'EVA moyenne était 4,52 avec un écart type de +/- 2,83, un maximum à 9/10, un minimum à 0/10 et une médiane à 5.

L'EVA à J0 pour la population suivie jusqu'à J6 (n=16) était supérieure à 3 pour 13 patients (81%). L'EVA moyenne était 4,81 avec un écart type de +/- 2,88, un maximum à 9/10, un minimum à 0/10 et une médiane à 5,5.

6.3.2 Suivi de l'EVA à J0, J3 et J6

Entre J0 et J6, il y avait une diminution statistiquement significative de l'EVA ($p=0,002$).

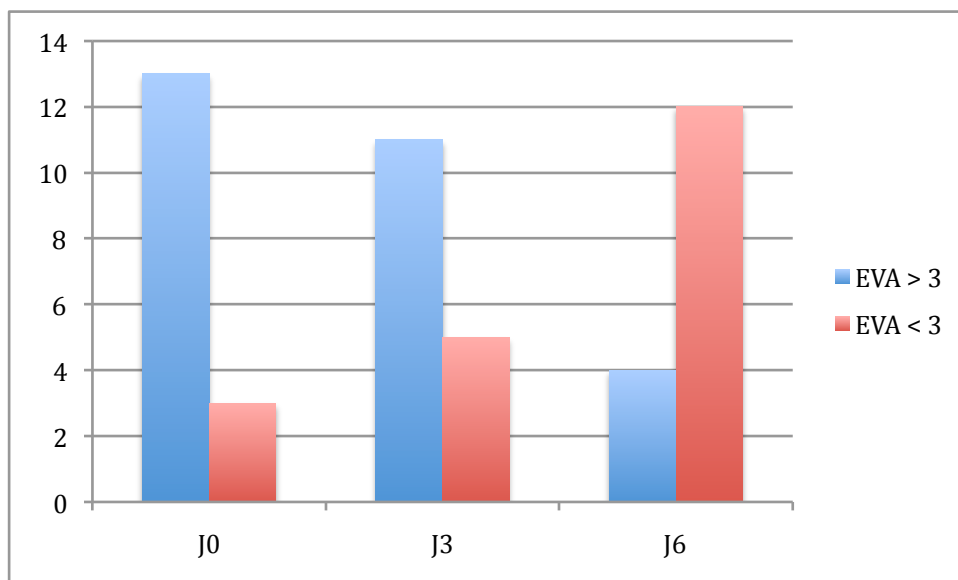


Figure 5. Suivi de l'EVA à J0, J3 et J6 chez les 16 patients suivis.

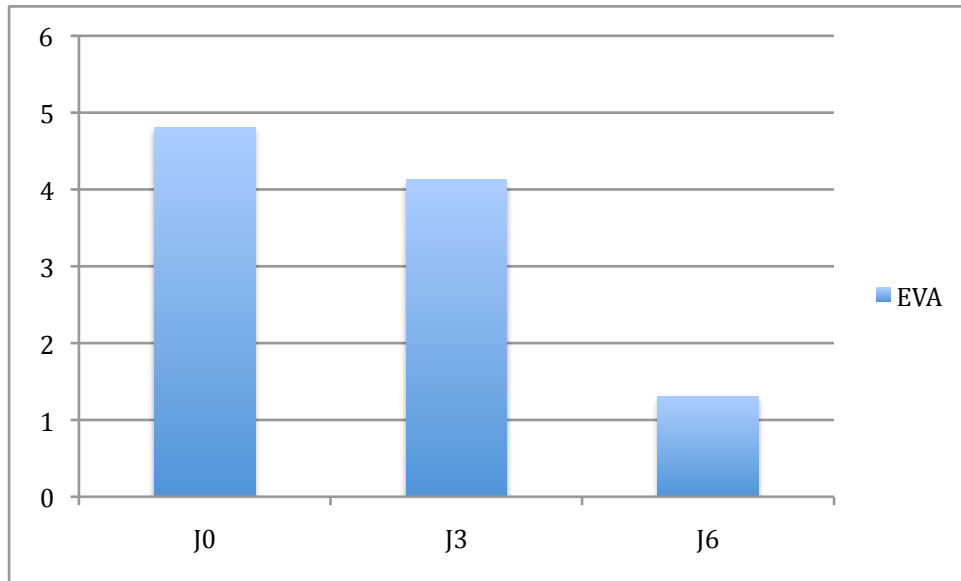


Figure 6. Valeurs moyennes de l'EVA à J0, J3 et J6 chez les 16 patients suivis.

6.3.3 Données sur le traitement par prégabaline

A l'inclusion, sur les 25 patients en ischémie critique, **8 patients étaient déjà traités par prégabaline** avec une dose moyenne journalière de 243,75 mg +/- 159 mg et une médiane de 150 mg/jour. Sur ces 8 patients, 4 d'entre eux ont ensuite été suivis à J0, J3 et J6.

Lors de leurs sorties, il y avait **21 patients traités par prégabaline** à dose moyenne journalière de 308,3 mg +/- 169 mg avec une médiane à 300 mg. Dans la population où le DN4 a pu être réalisé à J0, J3 et J6 (n=16), 12 patients sont sortis avec de la prégabaline à dose moyenne journalière de 289,58 mg +/- 138,77 mg avec une médiane de 262,5 mg.

Aucun patient n'avait arrêté son traitement lors de son hospitalisation. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans les observations pour cette étude.

6.3.4 Autres traitements associés

| | A l'entrée | A la sortie |
|---------------------------|------------|-------------|
| Antalgiques (n,%) | | |
| Palier I | 9 (36%) | 24 (96%) |
| Palier II | 4 (16%) | 5 |
| Palier III | 7 (28%) | 16 (64%) |
| Antidépresseurs | 4 (16%) | |
| Antiépileptiques | | |
| prégabaline | 8 | 21 (84%) |
| Autre | 1 | 1 |
| Traitement anticoagulant | 1 | 5 |
| Antiagrégant plaquettaire | 18 (72%) | 23 (92%) |

Tableau 3. Traitements à l'entrée et à la sortie chez les 25 patients.

Dans les autres traitements antalgiques proposés, 5 patients sur 25 ont bénéficié de cathéters péri-nerveux de naropéine.

Concernant le traitement de l'ischémie critique, 22 patients ont bénéficié au cours de l'hospitalisation de cures d'Iloprost, 4 ont eu une revascularisation et 6 ont dû être amputés.

6.4 FACTEURS ASSOCIES aux douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique

| | DN4 positif (n=17) | DN4 négatif (n=8) |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Age (moyenne, ET) | 65,8 +/- 17 | 63,8 +/- 22 |
| Hommes | 12 (70%) | 8 (100%) |
| Femmes | 5 | 0 |
| Antécédent ischémique (n,%) | 13 (76%) | 3 (37%) |
| Antécédent cure Iloprost | 5 (30%) | 0 |
| FDR CV (n,%) | | |
| Tabac | 9 (52%) | 1 (12%) |
| Diabète | 2 (11%) | 4 (50%) |
| Dyslipidémie | 10 (58%) | 3 (37%) |
| HTA | 8 (47%) | 5 (62%) |
| Maladie athéromateuse (n) | 15 | 4 |
| Maladie Buerger (n) | 1 | 1 |
| Autre (n) | 1 | 3 |
| Troubles trophiques (n,%) | 16 (94%) | 6 (75%) |
| <u>EDAMI (n,%)</u> | | |
| Sténose/occlusion/thrombose | 7 / 6 / 3 | 4 / 1 / 3 |
| Sus gonale / sous gonale | 12 (70%) / 5 (30%) | 4 (50%) / 4 (50%) |
| EVA>3 à J0 (n, % ; moyenne,ET) | 15 (88%) ; 4,88 +/- 2,4 | 5 (62%) ; 3,75 +/- 3,6 |
| <u>Antalgiques (entrée et sortie)</u> | | |
| I (n,%) | 7 (41%) puis 17 (100%) | 2 (25%) puis 7 (87%) |
| II (n,%) | 4 (23%) puis 4 (23%) | 0 puis 1 (12%) |
| III (n,%) | 7 (41%) puis 12 (70%) | 0 puis 4 (50%) |
| <u>Antiépileptiques (n,%)</u> | | |
| Avant DN4 | 6 (35%) | 2 (25%) |
| Après DN4 | 17 (100%) | 4 (50%) |
| Infection (n,%) | 14 (82%) | 6 (75%) |
| Iloprost (n,%) | 14 (82%) | 8 (100%) |
| Revascularisation (n,%) | 4 (23%) | 0 |
| Amputation (n,%) | 3 (17%) | 3 (37,5%) |
| KT naropéïne (n,%) | 4 (23%) | 1 (12,5%) |
| Durée d'hospitalisation | 22,17 +/- 6,6 jours | 27,7 +/- 4,23 jours |

Tableau 4. Comparaison des facteurs associés à l'ischémie critique entre les groupes DN4 positif et DN4 négatifs.

7 Discussion

7.1 COMMENTAIRES sur les RESULTATS

7.1.1 Population

La population de cette étude était constituée de 80% d'hommes avec un âge moyen de 65 ans. L'ischémie critique des membres inférieurs était d'origine athéromateuse dans 76% des cas et sans autre étiologie associée. 22 patients présentaient un trouble trophique en lien avec l'ischémie. Le diagnostic d'ischémie critique était retenu sur la pression systolique d'orteil dans 64% des cas. L'échographie doppler artérielle des membres inférieurs mettait en évidence des sténoses (11/25) de localisation sus gonale (16/25). Les études épidémiologiques sur l'AOMI (8,57), montrent que la prévalence est identique dans les deux sexes et qu'elle augmente avec l'âge (0,39% entre 60 et 69 ans). Notre étude comporte plus d'hommes que la moyenne retrouvée dans les autres études. L'âge et les étiologies correspondent à la population générale. Les différentes études réalisées sur la neuropathie ischémique comprenaient des populations en ischémie intermittente et en ischémie critique. Les douleurs neuropathiques semblant plus fréquentes chez les patients en ischémie critique, nous avons donc choisi d'exclure les patients en ischémie intermittente dans notre étude.

7.1.2 Résultats principaux

L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence des douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique chronique des membres inférieurs à l'aide du questionnaire DN4. Il y avait plus d'un patient sur deux avec un DN4 positif à leur entrée dans le service. La fréquence dans notre étude était de 68% pour la population à J0. Il n'y a eu qu'une seule étude sur la prévalence des douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique des membres inférieurs à l'aide du DN4, menée en 2014 par le Dr Barbot. Dans cette étude la prévalence était de 39% (11). La population de cette étude (n=28) avait une moyenne d'âge plus jeune que la nôtre et comportait plus de patients atteints de la maladie de Buerger (n= 8) ; elle incluait également les patients en ischémie digitale que nous avons exclus de notre étude. Les études de Ruger et de Grone (7,58), avaient utilisé un questionnaire S-LANSS sur des populations en ischémie intermittente ou critique mais ne mentionnaient pas la prévalence des douleurs neuropathiques.

Sur les 16 patients que nous avons pu suivre sur une période de 6 jours, 9 présentaient des douleurs neuropathiques à J0 (56%). Sur ces 9 patients traités par prégabaline, 8 ont eu un DN4 négatif à J6, un seul restait positif. La négativation du DN4 entre J0 et J6 était donc statistiquement significative ($p=0,031$). L'étude de Morris-Stiff (59) réalisée en 2010 avait suivi 17 patients en ischémie critique pendant 28 jours après l'ajout de la gabapentine. Il y avait une réduction de la douleur (mesurée par une échelle d'auto-évaluation) passant de 9 à 5 sur 10 de manière significative. Dans leur étude, 16 patients étaient améliorés par le traitement antiépileptique et 15 patients ne présentaient plus de douleurs nocturnes.

Dans notre étude l'EVA des patients a été améliorée passant de 13 patients à 4 patients sur 16 avec une EVA > 3 entre J0 et J6. Les patients recevaient plusieurs traitements antalgiques sur cette période en plus de la prégabaline si nécessaire. 21 patients sont sortis avec un traitement par prégabaline, 24 avec un antalgique de palier I et 16 avec un antalgique de palier III.

7.1.3 Analyse du groupe avec DN4 +

Comparativement au groupe DN4 négatif, les caractéristiques de la population étaient similaires avec notamment les mêmes proportions de facteurs de risques cardiovasculaires et donc de patients diabétiques. Les études de Ruger et Grone ainsi que celle du Dr Barbot (7,11,58) avaient montré que le diabète est un facteur indépendant de la neuropathie ischémique. La population de notre étude avec un DN4 positif présentait plus d'antécédents ischémiques (76% vs 37%), plus d'antécédents de cure d'Iloédine® (30% vs 0%), une proportion plus importante de troubles trophiques (94% vs 75%) et plus d'infections locales (82% vs 75%) que le groupe DN4 négatif. L'EVA était plus élevée dans le groupe DN4 positif (4,88 vs 3,75) et les patients sortaient avec des antalgiques de palier plus élevé (70% vs 50%). Le taux d'amputation était similaire dans les deux groupes, il y avait plus de revascularisation chez les patients ayant un DN4 positif (23% vs 0%) dont les lésions étaient plus souvent proximales. La durée d'hospitalisation était comparable mais les cures d'Iloédine® durant 21 à 28 jours en moyenne ne permettaient pas de tirer une conclusion sur cet élément.

7.1.4 Cas intéressants

Un seul patient n'a pas négativé son DN4 entre J0 et J6 mais en fin d'hospitalisation les valeurs de l'EVA et du DN4 de ce patient étaient respectivement de 1/10 et 0/10. Il ne présentait pas d'antécédent ischémique. L'origine de sa maladie était athéromateuse avec un

tabagisme actif à 50 PA, il avait un trouble trophique du 1^{er} orteil gauche surinfecté. L'échographie doppler avait mis en évidence une occlusion des artères jambières gauches. Il a eu une PCA de morphine, de la prégabaline à 150 mg/jour, un cathéter de naropéïne et une revascularisation. Il n'y a pas eu d'Iloprost.

Une patiente est décédée au cours de cette étude. La cause du décès était en lien avec la pathologie ischémique. Elle avait de multiples antécédents ischémiques périphériques et une cardiopathie ischémique. Elle présentait des troubles trophiques bilatéraux et était traitée par antalgiques de palier III, prégabaline à 150 mg/jour (augmenté pendant l'hospitalisation) et soins locaux. A J6, elle avait une EVA à 5 et un DN4 à 3.

Deux patients ont présenté un DN4 positif secondairement à J3. Le premier patient avait une péri artérite noueuse avec un trouble trophique du 2^e orteil droit. Il a eu une amputation trans-métatarsienne. Le deuxième patient avait une maladie athéromateuse avec un diabète déséquilibré (HbA1c à 15%) et présentait également un trouble trophique du 2^e orteil droit avec occlusion de l'artère poplitée. Les DN4 de ces deux patients étaient négatifs à leur sortie.

Chez les patients qui avaient un antiépileptique en traitement d'entrée, il s'agissait de la prégabaline pour les 8 patients et la gabapentine en plus pour l'un d'entre eux. Lorsque le DN4 était positif à J0, les doses avaient été augmentées chez tous les patients sauf pour le patient sous prégabaline et gabapentine pour qui les doses ont été diminuées et rééquilibrées. Pour tous ces patients, le DN4 s'est négativé après adaptation des doses.

7.2 VALIDITE DE L'ETUDE

7.2.1 **DN4 avec EVA**

Avant l'étude de la prévalence par DN4, il n'y avait aucune étude ayant recherché les douleurs neuropathiques à l'aide de ce questionnaire. Ruger et Grone ont utilisé le questionnaire S-LANSS (questionnaire sur les douleurs neuropathiques sans l'examen clinique), ainsi que le NPSI pour spécifier le type de douleurs neuropathiques. Les autres études avaient recours aux différents outils d'explorations fonctionnelles neurologiques tels que le test sensoriel quantitatif, l'électromyogramme ou encore la mesure de la densité nerveuse intra épidermique par biopsie cutanée. Le DN4 a été validé en plusieurs langues pour les études internationales (4,20) ; il a une spécificité de 89,9 % et une sensibilité de 82,9% dans le dépistage des douleurs neuropathiques, supérieures aux autres questionnaires. Il était disponible en français pour notre étude. Les différents questionnaires (DN4 compris)

n'ont pas été testés dans la population des patients présentant des douleurs d'ischémie mais plutôt chez les douloureux chroniques. Cependant, il n'existe pas de recommandations concernant le suivi de la douleur neuropathique par le questionnaire DN4. Dans ce cadre, notre étude semble suggérer qu'il pourrait être un outil intéressant permettant d'adapter les doses d'antalgiques. L'échelle visuelle analogique est recommandée pour le suivi de la douleur nociceptive et neuropathique. Dans notre étude, les résultats du DN4 concordent avec ceux de l'EVA, témoin de la diminution des douleurs dans l'ischémie critique des membres inférieurs. Une étude avait suivi les douleurs de l'ischémie critique sous gabapentine à l'aide d'une échelle d'auto-évaluation similaire (59).

7.2.2 La neuropathie ischémique

Il existe encore peu d'études qui se sont intéressées au sujet. La douleur est pourtant un enjeu majeur dans la prise en charge de l'ischémie critique des membres inférieurs. Lacroix (48) en 1996 a mis en évidence des anomalies à l'électromyogramme chez les patients en ischémie d'effort. Les anomalies étaient d'autant plus graves que l'ischémie était sévère.

En 2001, Weinberg et Simovic (9) sont allés plus loin en mettant en évidence une neuropathie sensorielle ischémique qui serait due à une axonopathie distale affectant les fibres nerveuses de toutes tailles. Les manifestations neuropathiques seraient masquées par l'atteinte ischémique des autres tissus.

L'étude de Ruger (7) en 2008 est la première à utiliser un questionnaire. Dans notre groupe DN4 positif, la maladie ischémique semblait plus avancée que dans l'autre groupe (*Tableau 4*). Les douleurs neuropathiques seraient donc corrélées avec le degré de sévérité de la maladie artérielle périphérique et se développeraient avec son aggravation. Les douleurs neuropathiques seraient prépondérantes chez les patients en ischémie critique par rapport aux ischémies d'effort et sous-entendraient une modification physiologique de la douleur. L'atteinte musculaire est souvent mentionnée par les patients en ischémie d'effort tandis que la sensation de brûlure superficielle est souvent rapportée par les patients en ischémie critique. En 2006, Lang (50,51) a réalisé une étude sur 45 patients en ischémie modérée à critique avec le test sensoriel quantitatif. Il a mis en évidence des anomalies de détection thermo-algique et une augmentation du seuil de vibrations mécaniques marquant une désafférentation des fibres alpha-béta, ainsi qu'une allodynie et la sensation de chaleur marquant un phénomène de sensibilisation centrale.

Grone (58) en 2014 a réalisé une étude similaire à Lang et al, avec étude du QST chez 40 patients en ischémie à différents stades. Il a également réalisé un questionnaire S-LANSS et une biopsie cutanée pour mesurer la densité nerveuse intra épidermique. Les conclusions sont les mêmes que dans les autres études, il met en évidence des douleurs neuropathiques avec une neuropathie sensorielle indépendante du diabète et dont l'origine serait une atteinte nerveuse intra épidermique pour laquelle la densité diminue considérablement chez les patients en ischémie critique.

Notre étude est donc en accord avec celles présentées ci-dessus. Nous avons mis en évidence la présence de ces douleurs neuropathiques pour lesquelles un traitement adapté permettait une nette amélioration. Le DN4 ne permet pas de nous orienter sur l'origine précise de la douleur neuropathique. Nous n'avons pas réalisé d'explorations fonctionnelles neurologiques chez ces patients. Comme dans l'étude de Morris-Still (59,60) les douleurs ont été améliorées sous anti-épileptique.

7.2.3 L'efficacité de la prégabaline.

La prégabaline est un antiépileptique validé dans les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.(2,5,27). Il s'agit par contre de la première étude pour laquelle il est utilisé comme traitement dans les douleurs de neuropathie ischémique. Aucun patient n'a arrêté le traitement par prégabaline au cours de l'hospitalisation. Il n'y a pas eu d'effets secondaires graves rapportés lors de cette étude. Le traitement a dû être adapté pour un patient qui avait deux anti-épileptiques et présentait des signes de dépendance. Tous les patients de notre étude traités par prégabaline ont eu une amélioration significative du DN4 à J3, J6 ou avant leur sortie d'hospitalisation avec une amélioration globale de l'EVA associée. Cette étude tend donc à montrer une efficacité de la prégabaline dans cette indication. La prégabaline avait été choisie en raison de sa disponibilité à l'hôpital, de sa facilité d'utilisation et d'effets secondaires modérés comparés aux autres traitements.

7.3 LIMITES DE L'ETUDE

7.3.1 Population

Le faible nombre de sujets dans notre étude limite sa puissance et donc l'extrapolation de nos résultats à la population cible. Nous avons utilisé un test non paramétrique de Wilcoxon pour permettre une comparaison des moyennes et une puissance d'étude suffisante. Les patients recrutés pour cette étude présentaient des douleurs associées à des troubles trophiques. Ils

étaient en ischémie critique sévère et seul le traitement médicamenteux était généralement possible. Ces patients avaient un pronostic local et général plus grave que la population générale. Il y avait également plus d'hommes que dans la population générale.

Bien que la période d'inclusion dans notre étude ait duré quinze mois, le recrutement a été difficile pour plusieurs raisons. Les patients en ischémie critique sont moins nombreux et nécessitent parfois une prise en charge en chirurgie rapidement. S'agissant d'un service de médecine universitaire, les internes étaient chargés du recrutement et avec un changement tous les 6 mois de cet effectif, plusieurs patients n'ont pas été inclus ou le recueil n'a pas été fait entièrement. Le service ayant nécessité des travaux et des changements itératifs d'endroits, les dossiers de recueil ainsi que les arbres décisionnels n'ont pas été suivis systématiquement.

7.3.2 Facteurs confondants

La douleur de l'ischémie critique est multifactorielle. Comme il a été rapporté dans plusieurs études, l'ischémie a pu masquer la neuropathie. Les facteurs de risques cardiovasculaires étaient répartis de manière homogène et le diabète semble être un facteur indépendant de la neuropathie ischémique. Le diabète peut néanmoins masquer certaines douleurs du fait de sa propre neuropathie périphérique. Les troubles trophiques surinfectés induisent des douleurs plus importantes avec une hypersensibilité pouvant abaisser le seuil douloureux. Les patients qui avaient déjà subi des amputations au préalable pouvaient présenter des douleurs du membre fantôme.

7.3.3 DN4

Le DN4 a été validé pour les douleurs neuropathiques mais principalement dans les douleurs chroniques (post AVC, zona, cancer...). Il n'a pas été testé dans cette indication. L'item froid douloureux pourrait porter à confusion car les extrémités des patients en ischémie sont généralement froides mais cette plainte n'apparaît pas spontanément chez les patients décrivant leur douleur (contrairement à la sensation de brûlure). Du fait d'un manque de données, les différents items du DN4 n'ont pu être mis dans les résultats et interprétés. Le DN4 est actuellement recommandé pour le dépistage et non pour le suivi. Cependant, l'utilisation de l'EVA comme témoin a permis de montrer une concordance avec les résultats du DN4 dans le suivi de ces douleurs. Il n'y a pas de lien établi entre un DN4 élevé et l'intensité de la douleur neuropathique. Le DN4 ne permet pas d'orienter cette douleur sur

une étiologie précise, le questionnaire NPSI aurait pu être utile mais n'a pas été réalisé. Le DN4 a été réalisé par des internes et des médecins du service de médecine vasculaire avec des intervenants différents. Le DN4 reste cependant simple d'utilisation et reproductible.

7.3.4 Prégabaline

La prégabaline n'a pas été étudiée pour cette indication. Elle a été étudiée dans d'autres pathologies avec une atteinte neuropathique (douleurs post zostériennes, diabète, post AVC...). Il semblerait que la neuropathie ischémique soit sensible à ce traitement. La prégabaline n'était pas le seul traitement pour la prise en charge de la douleur ischémique. Les patients avaient des antalgiques de palier I à III avec parfois la mise en place de cathéter de naropéine. Tous ces traitements ont contribué à l'amélioration de la douleur et sont donc des facteurs confondants. Le traitement étiologique par revascularisation ou amputation a permis d'améliorer les douleurs également. La tolérance de la prégabaline a été suivie dans notre service uniquement sur la durée de l'hospitalisation. Le traitement a pu être mal toléré secondairement.

7.3.5 Iloprost

22 patients sur 25 ont eu une cure d'Iloprost. Ce médicament a démontré une efficacité dans la prise en charge médicamenteuse de l'ischémie critique des membres inférieurs avec une amélioration de la douleur et de la cicatrisation. L'Iloprost a contribué à la réussite globale du traitement antalgique et peut donc être un facteur confondant. Cependant la répartition des cures d'ilomédine était équitable entre les sous-groupes DN4 positifs et le groupe DN4 négatif.

7.3.6 Etude de la microcirculation par la TcPO2

Il y avait une différence entre les valeurs de la TcPO2 de notre étude et celles correspondant aux normes établies par la conférence de 1991 pour la définition de l'ischémie critique (33). La TcPO2 était supérieure à 10 mmHg chez 80% des patients. Le diagnostic était le plus souvent établi avec les valeurs de la PSO et l'histoire clinique. Cette discordance peut s'expliquer par la difficulté de mesure et d'interprétation de la TcPO2 sous l'effet de l'œdème et de l'inflammation locale produits par l'ischémie et la surinfection des troubles trophiques. L'examen a pu être mal supporté par certains patients. L'examen TcPO2 est opératoire

dépendant. Nous n'avions pas toutes les valeurs absolues des TcPO₂ et des PSO définissant le stade d'ischémie, d'où leur absence dans les résultats.

7.4 HYPOTHESES

La physiopathologie de la neuropathie ischémique n'est pas entièrement comprise. Elle semble indépendante d'une neuropathie diabétique et constituerait une entité à part entière. Le mécanisme est probablement multifactoriel et se mettrait en place progressivement avec l'aggravation de la microcirculation responsable de l'ischémie des membres inférieurs. L'implication du système nerveux central avait été évoquée par Laghi (49) en 1996 puis Weinberg (9) a évoqué une atteinte axonale. Chroni (10) était d'accord pour dire qu'il existait une atteinte sensorielle mais que l'atteinte axonale devait être vérifiée par électromyogramme. Le test sensoriel quantitatif a permis de montrer que la désafférentation alpha-bêta et la sensibilisation centrale étaient impliquées dans la neuropathie ischémique (50). La densité nerveuse diminuée de l'épiderme chez les patients en ischémie critique pourrait expliquer la neuropathie ischémique par une atteinte des petites fibres sensibles. Il semble que les atteintes motrices soient mineures dans les différentes études.

En lien avec notre étude, il serait intéressant de montrer une corrélation entre le questionnaire DN4 et une atteinte neuropathique à l'électromyogramme ou le test sensoriel quantitatif avec une biopsie cutanée associée montrant la densité nerveuse épidermique. Il serait également intéressant de vérifier la corrélation entre l'étude microcirculatoire et l'intensité des douleurs neuropathiques. Dans la mesure où ce questionnaire n'a pas été réalisé pour la neuropathie ischémique, un nouveau questionnaire adapté permettrait peut-être une meilleure prise en charge.

En supposant que la neuropathie ischémique soit due à l'atteinte des petites fibres sensibles, les traitements locaux comme ceux utilisés dans les douleurs post-zostériennes pourraient avoir un intérêt. Les cathéters péri-nerveux permettent de soulager efficacement la douleur mais restent difficiles à maintenir en ambulatoire et ne sont pas envisageables à long terme. L'apparition de nouvelles thérapies vasculaires par facteur de croissance endothéliale permettra aussi une amélioration des douleurs et de la neuropathie ischémique comme l'ont démontré les études de Simovic (52) en 2001 et de Deev (53) en 2014. Lors de la prise en charge péri-opératoire des amputations, l'ajout de médicament antiépileptique à visée antalgique permettait de diminuer la fréquence des douleurs des membres fantômes (56).

Par ailleurs, le questionnaire DN4 permet de discuter de sa douleur avec le patient, la prenant ainsi en considération et permettant une première approche dans sa prise en charge. La douleur nécessite une prise en charge globale et la prendre en compte apporte alors un soutien psychologique au patient, renforçant l'efficacité du traitement médicamenteux.

7.5 IMPACT de l'ETUDE

L'étude a mis en évidence la présence de douleurs neuropathiques dans la population des patients en ischémie critique avec plus d'un patient sur deux atteint. Contrairement à d'autres études, nous n'avons pas montré que les douleurs neuropathiques étaient plus importantes que les douleurs nociceptives. Les patients étaient améliorés sous traitement antalgique et prégabaline lorsque le DN4 était positif. Cette étude, malgré ses nombreuses limites méthodologiques, tend à montrer l'intérêt du dépistage de la neuropathie ischémique à l'aide du questionnaire DN4 et l'efficacité du traitement par prégabaline dans cette indication. Chez les patients en ischémie critique, la prise en charge de la douleur est primordiale à l'hôpital ou en ambulatoire. Nous avons essayé d'optimiser cette prise en charge à l'aide d'un outil simple et reproductible afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Il serait nécessaire de poursuivre ce travail par des études bien menées comportant plus de patients, contrôlées contre placebo, afin de confirmer cette première impression. Une étude serait également intéressante pour évaluer si la mise en place de prégabaline permettrait de diminuer les doses d'antalgiques de palier III, ce qui n'a pu être réalisé dans notre étude. La prégabaline semble apporter un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de la douleur chez les patients en ischémie critique.

8 Conclusion

Les douleurs des patients en ischémie critique sont complexes et multifactorielles. L'utilisation du questionnaire DN4 a révélé la présence de douleurs neuropathiques chez ces patients atteints d'ischémie critique chronique des membres inférieurs. Celui-ci paraît être un outil intéressant pour le dépistage et le suivi de ces douleurs. Malgré les limites de notre étude, elle tend à montrer l'efficacité du traitement par prégabaline dans la prise en charge de la douleur neuropathique dans cette population de patient atteint d'ischémie critique. La prise en charge de la douleur de ces patients constitue un enjeu majeur, surtout quand la revascularisation est impossible. D'après notre étude, l'utilisation du DN4 et de la prégabaline permettraient d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la douleur dans l'ischémie critique chronique des membres inférieurs, en complément des moyens actuels. Une étude plus importante est nécessaire pour valider les conclusions de notre étude.

9 Bibliographie

1. Douleur [Internet]. [cité 18 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psihiatrie/dossiers-d-information/douleur>
2. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* févr 2010;11(1):3-21.
3. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain.* mars 2011;152(3 Suppl):S74-83.
4. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* mars 2005;114(1-2):29-36.
5. Haute Autorité de Santé - LYRICA [Internet]. [cité 12 juill 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_538415/fr/lyrica
6. Haute Autorité de Santé - Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples) [Internet]. [cité 12 juill 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_598221/fr/prise-en-charge-diagnostique-des-neuropathies-peripheriques-polyneuropathies-et-mononeuropathies-multiples?xtmc=&xtr=8
7. Ruger LJ, Irnich D, Abahji TN, Crispin A, Hoffmann U, Lang PM. Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease. *Pain.* 30 sept 2008;139(1):201-8.
8. Becker F, Loppinet A. [Chronic critical ischemia of the legs. Definition and management]. *Ann Cardiol Angeiol Paris.* avr 2007;56(2):63-9.
9. Weinberg DH, Simovic D, Isner J, Ropper AH. Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia. *Neurology.* 25 sept 2001;57(6):1008-12.
10. Chroni E, Papapetropoulou V, Tsolakis J, Terzis S, Paschalis C, Papapetropoulos T. Chronic ischemic monomelic neuropathy from critical limb ischemia. *Neurology.* 11 juin 2002;58(11):1705; author reply 1705-6.

11. Barbot L. Prévalence des douleurs neuropathiques chez les patients en ischémie critique. toulouse; mémoire de DESC de médecine vasculaire. 2014.
12. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 18 juill 2015]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/lecon65.htm#>
13. Garcia-Larrea L, Magnin M. Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés. Presse Médicale. févr 2008;37(2):315-40.
14. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet. 5 juin 1999;353(9168):1959-64.
15. Ro LS, Chang KH. Neuropathic pain: mechanisms and treatments. Chang Gung Med J. sept 2005;28(9):597-605.
16. Bennett MI, Bouhassira D. Epidemiology of neuropathic pain: can we use the screening tools? Pain. nov 2007;132(1-2):12-3.
17. Lanteri-Minet M. [Diagnosis and principal causes of neuropathic pain]. Presse Med. févr 2008;37(2 Pt 2):341-5.
18. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. mai 2001;92(1-2):147-57.
19. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain. févr 2007;127(3):199-203.
20. Van Seventer R, Vos C, Meerding W, Mear I, Le Gal M, Bouhassira D, et al. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. Eur J Pain. janv 2010;14(1):58-63.
21. Rambaud-Collet C. Influence du DN4 dans la prise en charge de la douleur en médecine générale [médecine générale]. [Nice]: Sophia Antipolis; 2013.
22. Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans G, Mayoral V, Frías X, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. Curr Med Res Opin. juill 2014;30(7):1357-66.
23. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. sept 2010;17(9):1113-e88.

24. Schmit A. Douleurs neuropathiques : physiopathologie, prise en charge et voie de recherche. [pharmacie]. [Nancy]: Henri Poincaré; 2011.
25. Wallin J, Cui JG, Yakhnitsa V, Schechtmann G, Meyerson BA, Linderoth B. Gabapentin and pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Eur J Pain*. 2002;6(4):261-72.
26. Anastassiou E, Iatrou CA, Vlaikidis N, Vafiadou M, Stamatiou G, Plesia E, et al. Impact of pregabalin treatment on pain, pain-related sleep interference and general well-being in patients with neuropathic pain: a non-interventional, multicentre, post-marketing study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(6):417-26.
27. Härmark L, van Puijenbroek E, Straus S, van Grootheest K. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, Web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. *Drug Saf*. 1 mars 2011;34(3):221-31.
28. Prescrire R. Gabapentine, prégabaline : abus et dépendance. *Rev Prescrire*. févr 2012;32(340):116-8.
29. Prescrire R. Prégabaline : douleurs neuropathiques centrales, un soulagement modéré. *Rev prescrire*. oct 2007;27(288):p727.
30. Artériopathie oblitérante | Fédération Française de Cardiologie [Internet]. [cité 19 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.fedecardio.org/votre-coeur/maladies/arteriopathie-oblitterante>
31. Cours: Arthériopathie chronique obstructive des membres inférieurs (ACOMI) [Internet]. [cité 19 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.besancon-cardio.org/cours/90-artheriopathie-des-membres-inferieurs.php>
32. Vircoulon M, Boulon C, Desormais I, Lacroix P, Aboyans V, Bura-Riviere A, et al. Comparison of one-year prognosis of patients classified as chronic critical lower limb ischaemia according to TASC II or European consensus definition in the COPART cohort. *Vasa*. mai 2015;44(3):220-8.
33. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation*. nov 1991;84(4 Suppl):IV1-26.
34. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. janv 2007;45 Suppl S:S5-67.
35. Boissier C, Jaouhari A El, Rivière S, Chambefort V, Féasson S. Ischémie critique des membres inférieurs : apport des explorations hémodynamiques dans le diagnostic et la prise

en charge thérapeutique. *J Mal Vasc.* mars 2009;34(2):107-8.

36. Rouvière O. Ischémie critique des membres inférieurs : explorations morphologiques. *J Mal Vasc.* mars 2009;34(2):108.

37. Borkosky SL, Roukis TS. Incidence of repeat amputation after partial first ray amputation associated with diabetes mellitus and peripheral neuropathy: an 11-year review. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* juin 2013;52(3):335-8.

38. Sauvanier M, Constans J, Skopinski S, Barcat D, Berard A, Parrot F, et al. [Lower limb occlusive arteriopathy: retrospective analysis of 73 patients with onset before the age of 50 years]. *J Mal Vasc.* avr 2002;27(2):69-76.

39. Weis-Muller BT, Rommler V, Lippelt I, Porath M, Godehardt E, Balzer K, et al. Critical chronic peripheral arterial disease: does outcome justify crural or pedal bypass surgery in patients with advanced age or with comorbidities? *Ann Vasc Surg.* août 2011;25(6):783-95.

40. Fichelle JM. [Critical ischemia in patients over 80: waiting or evidence-based surgical treatment?]. *J Mal Vasc.* juin 2012;37(3):124-31.

41. Goodney PP, Nolan BW, Schanzer A, Eldrup-Jorgensen J, Bertges DJ, Stanley AC, et al. Factors associated with amputation or graft occlusion one year after lower extremity bypass in northern New England. *Ann Vasc Surg.* janv 2010;24(1):57-68.

42. Stephan D, Griffon C, Welsch M, Boila S, Fend E. [Non-surgical treatment of critical limb ischemia]. *Ann Cardiol Angeiol Paris.* avr 2007;56(2):70-3.

43. Léger P, Bisceglia T, Pavei A, Jordan C, Sauguet A. Mortalité et sauvetage des membres de 250 patients consécutifs en ischémie critique : étude monocentrique prospective. *J Mal Vasc.* sept 2009;34:S20.

44. Ingen-Housz-Oro S, Couffinhal J-C, Linder J-F, Lacal P, Sigal-Grinberg M. [Critical leg ischaemia of the elderly: diagnosis and medical treatment]. *Ann Dermatol Vénérologie.* févr 2007;134(2):191-7.

45. Demare N, Fornecker C, Griffon C. L'iloprost améliore la qualité de vie dans l'ischémie critique chronique des membres inférieurs. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-Bordeauxfrdatarevues0398049900314-C2373](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/data/revues/0398049900314-C2373) [Internet]. 20 mars 2008 [cité 14 juill 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/125472/resultatrecherche/1>

46. AOMI Recommandations [Internet]. [cité 7 juill 2015]. Disponible sur:

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/AOMI_recos.pdf

47. Veselis RA. Ischemic neuropathy presenting as prolonged epidural anesthesia. *Reg Anesth.* sept 1990;15(5):264-7.
48. Lacroix P, Aboyans V, Fournier S, Salles JY, Cornu E, Laskar M. [Ischemic neuropathy in occlusive lower limb arterial disease at the state of ischemia on effort]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* nov 1999;92(11):1471-5.
49. Laghi Pasini F, Pastorelli M, Beermann U, de Candia S, Gallo S, Blardi P, et al. Peripheral neuropathy associated with ischemic vascular disease of the lower limbs. *Angiology.* juin 1996;47(6):569-77.
50. Lang PM, Schober GM, Rolke R, Wagner S, Hilge R, Offenbacher M, et al. Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease. *Pain.* sept 2006;124(1-2):190-200.
51. Lang PM. [Painful ischemic neuropathy]. *Nervenarzt.* févr 2015;86(2):151-5.
52. Simovic D, Isner JM, Ropper AH, Pieczek A, Weinberg DH. Improvement in chronic ischemic neuropathy after intramuscular phVEGF165 gene transfer in patients with critical limb ischemia. *Arch Neurol.* mai 2001;58(5):761-8.
53. Deev RV, Bozo II, Mzhavanadze ND, Nersesian EG, Chukhralia OV, Shval'b PG, et al. [Efficacy of using VEGF165 gene in comprehensive treatment of patients with stage 2A-3 lower limb chronic ischaemia]. *Angiol Sosud Khirurgiiâ Angiol Vasc Surg.* 2014;20(2):38-48.
54. Pedrini L, Magnoni F. Spinal cord stimulation for lower limb ischemic pain treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* août 2007;6(4):495-500.
55. Bures É, Rivet P, Steiner T, Stoll G, Combret C, Etienne G, et al. De la douleur à la cicatrisation : traitement du patient artéritique à domicile par cathéter périmerveux continu de longue durée. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* sept 2011;12(4):181-8.
56. Ypsilantis E, Tang TY. Pre-emptive analgesia for chronic limb pain after amputation for peripheral vascular disease: a systematic review. *Ann Vasc Surg.* nov 2010;24(8):1139-46.
57. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
58. Gröne E, Üçeyler N, Abahji T, Fleckenstein J, Irnich D, Mussack T, et al. Reduced

intraepidermal nerve fiber density in patients with chronic ischemic pain in peripheral arterial disease. *Pain*. sept 2014;155(9):1784-92.

59. Morris-Stiff G, Lewis MH. Gabapentin (Neurontin) improves pain scores of patients with critical limb ischaemia: an observational study. *Int J Surg Lond Engl*. 2010;8(3):212-5.

60. Woelk CJ. Prise en charge d'une ischémie critique des membres. *Can Fam Physician*. sept 2012;58(9):e491-4.

10 Annexe :

10.1 Questionnaire DN4

| | |
|---|---|
|  | Société Française de Rhumatologie Critères diagnostic |
|---|---|



NOM :
DATE :

Questionnaire DN4

Intérêt

Estimer la probabilité d'une douleur neuropathique

Calcul

Veillez répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par «oui» ou par «non».
En sachant que :

- **Oui** = 1 point et **Non** = 0 point.
- Valeur seuil pour le diagnostic de douleur neuropathique : **4/10**
- Spécificité : **81,2 %** Sensibilité : **78 %**

Question 1 (interrogatoire) : la douleur présente-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

| | Oui | Non |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1 - Brûlure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2 - Sensation de froid douloureux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3 - Décharges électriques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 2 (interrogatoire) : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

| | Oui | Non |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| 4 - Fourmillements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5 - Picotements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6 - Engourdissement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7 - Démangeaisons | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 3 (examen) : la douleur est-elle localisée dans le territoire ou l'examen met en évidence :

| | Oui | Non |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8 - Hypoesthésie au tact | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9 - Hypoesthésie à la piquûre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Question 4 (examen) : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

| | Oui | Non |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10 - Le frottement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Score total du patient : / 10

Référence

Bouhassira D, Altal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lanteri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005, 114 :29-36.

[Fermer la fenêtre]

10.2 Grades de recommandations

| Grade des recommandations | Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature |
|--|---|
| A Preuve scientifique établie | Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées. |
| B Présomption scientifique | Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes. |
| C Faible niveau de preuve scientifique | Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale). |

10.3 Traitements recommandés dans la douleur neuropathique

| Traitements | Ndp | Grade de recommandation | AMM en analgésie chez l'adulte | Recommandation |
|---|-----|--|--|--|
| Antidépresseurs tricycliques | | | | |
| Amitriptyline | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies, études négatives dans la douleur neuropathique du VIH) | AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte | Recommandé en 1 ^{re} intention |
| Imipramine | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies) | AMM douleur neuropathique | Recommandé en 1 ^{re} intention |
| Clomipramine | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies) | AMM douleur neuropathique | Recommandé en 1 ^{re} intention |
| Maprotiline | 2 | B (présomption d'efficacité) | Pas d'AMM | Recommandé en 2 ^{de} intention |
| Antidépresseurs ISRNA | | | | |
| Duloxetine | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique) | AMM douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte | Recommandé en 1 ^{re} intention (polyneuropathie douloureuse du diabète) |
| Venlafaxine | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie sensitive) | Pas d'AMM | Recommandé en 2 ^{de} intention |
| Antiépileptiques | | | | |
| Gabapentine | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans les neuropathies douloureuses du diabète) | AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte | Recommandé en 1 ^{re} intention |
| Prégabaline | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans la radiculopathie lombo-sacrée et la douleur après AVC) | AMM douleur neuropathique périphérique et centrale de l'adulte | Recommandé en 1 ^{re} intention |
| Traitements | Ndp | Grade de recommandation | AMM en analgésie chez l'adulte | Recommandation |
| Opiacés | | | | |
| Tramadol | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique y compris pour l'association avec le paracétamol) | AMM douleur modérée à intense | Recommandé en 2 ^{de} intention ou en 1 ^{re} intention si crises douloureuses ou douleur inflammatoire associée |
| Sulfate de morphine | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies) | AMM douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en particulier douleur d'origine cancéreuse | Recommandé en cas d'échec des traitements précédents ² |
| Oxycodone | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies) | AMM douleur chronique d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible | Recommandé en cas d'échec des traitements précédents ² |
| Emplâtres de lidocaïne | 1 | A (preuve scientifique d'efficacité dans la douleur post-zostérienne mais une étude multicentrique négative) | AMM douleur neuropathique post-zostérienne | Recommandé en 1 ^{re} intention dans la DPZ chez le sujet âgé présentant une allodynie chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués |
| Ndp : niveau de preuve. | | | | |
| ² Les opiacés forts ne constituent pas un traitement de première intention de la douleur chronique non cancéreuse. | | | | |

Tableau 1 : synthèse des traitements médicamenteux de niveau A ou B commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques et libellés des AMM (3)

Le serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

FREQUENCE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES DANS L'ISCHEMIE CRITIQUE
CHRONIQUE DES MEMBRES INFERIEURS ET SUIVI DE CES DOULEURS TRAITEES PAR
PREGABALINE PENDANT 6 JOURS.

Résumé

Introduction : Les patients en ischémie critique chronique des membres inférieurs souffrent de douleurs multifactorielles dont la physiopathologie est mal connue, sans recommandation sur leurs prises en charge thérapeutique. L'objectif de notre étude était de déterminer la fréquence des douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique des membres inférieurs à l'aide du questionnaire DN4 dans notre service de médecine vasculaire du CHU de Bordeaux et de suivre l'évolution de ces douleurs traitées par prégabaline pendant 6 jours.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude prospective mono centrique et interventionnelle réalisée dans le service de médecine vasculaire, au CHU Saint André à Bordeaux, entre le 1^{er} avril 2014 et le 6 juillet 2015. Les patients admis pour une ischémie critique des membres inférieurs (unilatérale ou bilatérale), selon les critères de la conférence de consensus de 1991 étaient inclus et ceux ne pouvant pas répondre au questionnaire DN4 en raison de troubles des fonctions supérieures, d'incompréhension de la langue ou de refus étaient exclus. Chaque patient inclus avait une évaluation du questionnaire DN4 à J0, J3 et J6 pour dépister les douleurs neuropathiques et un traitement par prégabaline était instauré en cas de DN4 positif (>4).

Résultats : 25 patients ont été inclus dans l'étude concernant la fréquence des douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique des membres inférieurs et 16 patients pour le suivi des douleurs à J3 et J6. A J0, il y avait 17 patients avec un DN4 > 4 (68% de la population). La valeur médiane du DN4 était de 4 avec un écart type de +/- 1,98. Entre J0 et J6, il y avait une diminution statistiquement significative de la valeur du DN4 ($p=0,031$) chez les patients traités par Prégabaline.

Conclusion : Cette étude confirme la présence de douleurs neuropathiques dans l'ischémie critique des membres inférieurs. L'utilisation du DN4 et de la prégabaline pourrait permettre d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces douleurs dans l'ischémie critique des membres inférieurs.

Mots clés : AOMI, ischémie critique chronique des membres inférieurs, douleurs neuropathiques, neuropathie ischémique, prégabaline, Lyrica®, questionnaire DN4

Titre anglais : Neuropathic pain frequency in chronic critical ischemia of lower limb and follow up with pregabalin treatment for six days.