



HAL
open science

Utilisation de la capsaïcine dans le traitement de la douleur neuropathique

Marine Plazanet

► **To cite this version:**

Marine Plazanet. Utilisation de la capsaïcine dans le traitement de la douleur neuropathique. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01929409

HAL Id: dumas-01929409

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01929409>

Submitted on 21 Nov 2018

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.

UNIVERSITE DE CAEN NORMANDIE

ANNEE 2017

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par

Marine PLAZANET

SUJET : « Utilisation de la capsaïcine dans le traitement de la douleur neuropathique »

Soutenue publiquement le 18 décembre 2017

JURY :

Pr. Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

PRESIDENT DU JURY

Pr Valérie COLLOT

EXAMINATEUR

Dr. Boris MARIE

EXAMINATEUR

REMERCIEMENTS

A ma présidente de jury et directrice de thèse, Mme Anne-Sophie VOISIN-CHIRET,

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Caen, Basse-Normandie,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre investissement et votre sympathie. Recevez cet ouvrage comme le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A ma directrice de thèse, Mme Valérie COLLOT,

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Caen, Basse-Normandie,

Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et m'avoir suivie et accompagnée tout au long de mon travail, veuillez accepter mes remerciements.

Que ce travail soit le témoignage de ma profonde gratitude.

A Mr Boris MARIE,

Docteur en Pharmacie, titulaire d'officine à Gouville-sur-mer,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.

Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie dans votre équipe dès la 4^{ème} année, lors du stage de professionnalisation et de m'avoir offert mon premier emploi.

Recevez cette invitation en remerciement de tout ce que vous m'avez apporté pendant mes études et du savoir que vous m'avez transmis.

A ma famille,

A mes parents, Evelyne et Jean-François, merci d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenue durant toutes ces années d'études et surtout pendant les révisions ! Plus particulièrement, merci à Maman pour ta présence, ta patience et tes encouragements, pour toutes les fois où tu m'as remonté le moral alors que tu stressais autant que moi ! Merci à Papa, d'avoir pris soin de Narcis en mon absence, je t'en suis infiniment reconnaissante.

A mes sœurs, Anne-Laure et Claire, pour avoir supporté mon caractère pendant les révisions, et d'être présentes à chaque instant, même si la distance d'ici à Bordeaux et Dubaï, ça fait très loin ! Vous me manquez beaucoup.

A mes amis Caennais,

A Aline, merci pour ton soutien dans toutes les épreuves, pour ces longues heures de travail passées à la BU à mes côtés et pour tous les fous-rires!

A Marion, Tuğba, Hélène, Audrey, Charlène et Clément, merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces années d'étude. Et merci à chacun de vous pour les nombreux fous-rires, et les nombreuses soirées qui nous auront bien fait décompresser.

A mes amis de Saint-Love,

Un grand merci à Cécile, qui fut présente à chaque instant et qui n'a jamais baissé les bras. Tu as toujours su trouver les mots pour me remonter le moral dans toutes les épreuves et je t'en suis infiniment reconnaissante.

Un grand merci encore à Fred, Elisa, Adeline, Alex, Amaury, Roald, Julien, Cerise, Laetitia, Romain, Aurélie, Alban, Simon, Agathe et Gaila. Vous avez chacun su apporter à votre manière, un petit quelque chose pour me reconforter et me remotiver. Merci à vous tous pour tous ces moments et ses soirées passés ensemble, vous êtes une véritable deuxième famille.

A Lucie, mon amie d'enfance,

Un grand merci à toi, mon amie depuis toujours, et merci d'être là quoi qu'il arrive. Je te souhaite le meilleur !

A mes collègues,

A toute l'équipe de la pharmacie du Sénéquet, en particulier à Benoît et Boris, un grand merci pour la patience et la disponibilité dont vous avez fait preuve à mes débuts, je vous en suis très reconnaissante.

A mes correctrices,

Merci à Cerise, pour les heures que tu as pu passer à corriger mon travail. Merci à Mamie Marie-Anne, d'avoir apporté tes corrections et ton savoir, c'est toujours un bonheur de venir en vacances en Corrèze.

Table des matières

Introduction	11
Partie 1 : Les douleurs neuropathiques.....	13
1 Généralités.....	13
1.1 Définition de la douleur.....	13
1.2 Physiopathologie.....	15
1.3 Sémiologie.....	35
1.4 Diagnostic et examens complémentaires	40
2 Quelques modèles de douleur neuropathique.....	43
2.1 Les polyneuropathies.....	44
2.2 Les mononeuropathies.....	46
2.3 Les douleurs post-zostériennes.....	47
3 Traitements actuels de la douleur neuropathique.....	48
3.1 Traitements médicamenteux.....	48
3.2 Traitements non médicamenteux.....	56
Partie 2 : La capsaïcine	57
1 Origine et découverte de la capsaïcine	57
1.1 Composé actif du piment.....	57
1.2 Structure et découverte de la capsaïcine.....	59
1.3 Utilisation de la capsaïcine en médecine traditionnelle.....	60
1.4 Famille des vanilloïdes.....	61
2 Mécanisme d'action de la capsaïcine	62
2.1 Découverte, classification et structure biologique des récepteurs TRPV1	62
2.2 Régulation du canal TRPV1.....	65
2.3 Activation de TRPV1 par la capsaïcine	67
2.4 Localisation des récepteurs TRPV1.....	70

3	Utilisation de la capsaïcine en thérapeutique	71
3.1	Les différentes présentations pharmaceutiques	71
4	Place de Qutenza® dans la stratégie thérapeutique	84
4.1	Etudes concernant l'efficacité de Qutenza®	86
4.2	Résultats des études sur la tolérance de Qutenza®.....	93
4.3	Résumé des résultats des études.....	99
4.4	Conclusion sur la place de Qutenza® au sein de la stratégie thérapeutique	100
	Partie 3 : Regard vers l'avenir : les questions qui restent à résoudre	102
1	Etude comparant les traitements par VO et Qutenza®	102
1.1	Présentation de l'étude.....	102
1.2	Présentation des résultats de la méta-analyse concernant l'efficacité	103
1.3	Présentation des résultats de la méta-analyse concernant la tolérance.....	104
1.4	Discussion.....	106
1.5	Conclusion	108
2	Profil de répondeurs à la capsaïcine.....	108
2.1	La notalgie paresthésique.....	108
2.2	Méthode.....	109
2.3	Résultats.....	109
2.4	Discussion.....	111
3	Intérêt de la capsaïcine au delà du traitement des douleurs neuropathiques : perspectives d'utilisation	112
3.1	La capsaïcine utilisée dans la perte de poids	112
3.2	Utilisation de la capsaïcine dans le traitement de la dermatite allergique de contact.....	113
3.3	Utilisation de la capsaïcine pour traiter le syndrome cannabinoïde	114
3.4	L'effet neuroprotecteur de la capsaïcine.....	115
3.5	Propriétés anti-cancéreuses de la capsaïcine	116

4	Molécules dérivées de la capsaïcine actuellement à l'étude.....	116
4.1	Le NEO6860, un antagoniste des récepteurs TRPV1.....	117
4.2	L'olvanil, un agoniste des récepteurs TRPV1.....	118
4.3	Activité anti-invasive de l'arvanil, l'olvanil et la capsaïcine sur des cellules de cancer bronchique à petites cellules	120
	Conclusion.....	124
	Annexes.....	126
	Références bibliographiques.....	131

Table des figures

Figure 1 : Représentation simplifiée du système nerveux central (8)	15
Figure 2 : La moelle épinière (10).....	17
Figure 3 : Coupe transversale de la moelle épinière (11).....	18
Figure 4 : Représentation simplifiée d'un neurone (13).....	19
Figure 5 : Schéma d'une synapse (14).....	20
Figure 6 : Schéma d'un neurone afférent primaire et de ses connexions au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (18)	23
Figure 7 : Schéma général des voies de la douleur (18).....	24
Figure 8 : Représentation schématique de l'inflammation neurogène (20).....	26
Figure 9 : Activités ectopiques des fibres nociceptives (22).....	28
Figure 10 : Représentation schématique de l'inhibition segmentaire (25)	30
Figure 11 : Représentation schématique de la plasticité histologique à l'origine d'allodynie (27)	31
Figure 12 : Les recommandations thérapeutiques des douleurs neuropathiques périphériques (47)	49
Figure 13 : <i>Capsicum annuum</i> (61).....	58
Figure 14 : Formule chimique de la capsaïcine (63)	59
Figure 15 : Structure chimique d'un groupe vanillyle (67)	61
Figure 16 : Structure chimique du zingéron à gauche, de la vanilline au milieu, de l'eugénol à droite.....	62
Figure 17 : Topologie de TRPV1, avec en vert la membrane (62)	64
Figure 18 : Structure de TRPV1 chez le rat en haute résolution déterminée par cryo-EM à gauche et zoom sur le site de liaison de la capsaïcine à droite (62).....	64

Figure 19 : Régulation de TRPV1. Après une lésion tissulaire, les composants de l'inflammation entraînent l'activation de TRPV1 via des messagers secondaires. (68)..	67
Figure 20 : Modélisation de la capsaïcine au niveau du site de liaison du récepteur (62).....	68
Figure 21 : Schéma représentant l'ouverture du canal TRPV1 suite à la liaison de la capsaïcine (62)	68
Figure 22 : Intégration et transmission du message nerveux (70).....	70
Figure 23 : Photo représentant le nécessaire pour une cure : le patch Qutenza, le gel nettoyant, la paire de gants en nitrile, la poche réfrigérée, le guide d'utilisation (75).....	73
Figure 24 : Schéma représentant à gauche : le système réservoir, et à droite : le système matriciel (76).....	74
Figure 25 : Marquage de la zone à traiter (81).....	79
Figure 26 : Pose du patch Qutenza® (81)	80
Figure 27 : Pose de compresse et bandage pour maintenir le patch en place (81).....	82
Figure 28 : A gauche, patient pendant le traitement et à droite, aspect de la peau après le retrait du patch (81).....	82
Figure 29 : Nettoyage avec le gel nettoyant au butylhydroxyanisole de la zone traitée (81) ..	83
Figure 30 : Graphique présentant l'efficacité de Qutenza® chez les patients ayant des douleurs neuropathiques diabétiques dans l'étude STEP de 12 semaines. CAP Qutenza®, PL placebo, * $p < 0,05$ vs. PL (80).....	93
Figure 31 : Graphique représentant l'incidence en pourcentage des effets indésirables locaux dus à l'application de Qutenza® versus patch à 0,04 %. CAP signifie capsaïcine et CON signifie patch placebo. (80)	94
Figure 32 : Photos représentant le Cas 1, 2 et 3, avant (A), pendant (B) et après (C) application du patch de capsaïcine. La zone d'allodynie est délimitée par le marquage au crayon. (93)	111

Figure 33 : A : Structure générale des capsaïcinoïdes ; B : Structure de l'arvanil, de l'olvanil et de la capsaïcine (103) 121

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des fibres nerveuses (17)	22
Tableau 2 : Séméiologie de la douleur neuropathique (34).....	39
Tableau 3 : Résultats des études portant sur l'efficacité de Qutenza® dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes (89)	87
Tableau 4 : Résultats des études portant sur l'efficacité de Qutenza® dans le traitement des douleurs neuropathiques liées au VIH (89).....	89

Introduction

La prise en charge de la douleur est l'une des œuvres fondatrices de la conduite médicale. Le but premier est d'en diminuer l'intensité à un niveau supportable, pour ainsi améliorer la qualité de vie du patient, d'en réduire les répercussions psychologiques, et d'en abaisser l'impact sur le milieu professionnel et social.

Dans ce travail, j'ai choisi de m'intéresser plus particulièrement aux douleurs neuropathiques, dont l'étiologie est très diversifiée, mais la symptomatologie est assez caractéristique.

Les estimations actuelles de la prévalence des douleurs neuropathiques de la population générale varient considérablement. Il faut prendre en compte que ces chiffres sont largement sous-estimés. Il en ressort tout de même que 7 à 8 % des adultes en France souffrent de douleurs chroniques à caractère neuropathique, d'après des études réalisées sur la population générale, ayant utilisé des instruments de dépistage validés¹, d'après l'IASP², avec un pic dans la tranche d'âge allant de 50 à 64 ans. (2)(3)

La douleur neuropathique est considérée comme étant l'un des syndromes de douleur les plus difficiles à gérer, et les résultats sont souvent insuffisants. J'ai pu m'en rendre compte au cours de mon stage hospitalo-universitaire de cinquième année d'études pharmaceutiques réalisé au CHR de Bayeux et où j'ai eu la chance d'être acceptée durant deux matinées au sein du service de la douleur. Au cours de ces deux jours, j'ai assisté aux visites des patients faites par les médecins. C'est également ici que j'ai découvert le patch Qutenza®, utilisé pour traiter ce type de douleur et assister à son application.

¹ Il s'agit de tests permettant de diagnostiquer une anomalie sensorielle ou une lésion nerveuse (1)

² L'IASP est l'association internationale pour l'étude de la douleur.

Ce travail se penchera donc, dans un premier temps, sur les généralités concernant les douleurs neuropathiques : physiopathologie, sémiologie, étiologie et traitements actuels y seront développés. La seconde partie sera dédiée à la capsaïcine, molécule active du patch Qutenza®. On pourra y découvrir son origine, son mode d'utilisation en milieu hospitalier, et son intérêt par rapport aux autres traitements. Enfin, dans la dernière partie seront évoquées les limites, les pistes de traitements que peut nous offrir cette molécule.

Partie 1 : Les douleurs neuropathiques

1 Généralités

1.1 Définition de la douleur

Selon la définition officielle de l'IASP, "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes". (4)

On peut classer la douleur d'aiguë lorsqu'elle débute soudainement, et qu'elle est limitée dans la durée. Il s'agit d'un signal d'alarme. Elle est au contraire dite chronique si elle perdure plus de trois à six mois, que ce soit de manière intermittente ou continue.

On distingue trois types de douleurs (5) :

Premièrement, nous pouvons citer les douleurs par excès de nociception, ou douleurs inflammatoires. Elles sont le plus souvent aiguës et sont la conséquence d'une agression tissulaire. Au niveau de la lésion, des substances inflammatoires sont libérées. Ces dernières induisent une sensibilisation des nocicepteurs à la périphérie, et dans un deuxième temps, une activité centrale anormale de type sensibilisation. L'inflammation peut entraîner une rougeur, un œdème, et une élévation de la température cutanée. Pour traiter ces douleurs, on utilise les antalgiques de palier I et II ainsi que les anti-inflammatoires. Les douleurs arthrosiques, les maladies inflammatoires et les brûlures en sont des exemples.

Ensuite, viennent s'opposer les douleurs neuropathiques. Celles-ci se définissent comme des douleurs associées à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux, d'après l'IASP. Le terme "dysfonctionnement" a été critiqué par beaucoup comme étant trop vague. C'est pourquoi une nouvelle définition, non officielle, a été proposée: « douleur

secondaire à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel ». Elle exclut les douleurs de type psychogène ou idiopathique. (6)

Les douleurs neuropathiques ont des caractéristiques cliniques spécifiques qui les différencient des autres types de douleur (7) :

-Elles ne présentent pas de lésion tissulaire évolutive, ce sont des douleurs chroniques et séquellaires ;

-Il existe un intervalle libre de temps entre la lésion et la douleur, pouvant même aller jusqu'à plusieurs années, s'il s'agit par exemple d'une lésion au niveau du système nerveux central ;

-Elles présentent une topographie douloureuse qui correspond au territoire d'innervation de la lésion nerveuse, entraînant fréquemment un déficit partiel ou complet d'une modalité sensitive de la zone atteinte. C'est ce qu'on appelle les "symptômes négatifs" ;

-La sémiologie clinique stéréotypée comprend des symptômes douloureux élémentaires pouvant être spontanés ou provoqués. C'est ce qu'on appelle « les symptômes positifs ».

Le système nociceptif peut être soit lésé au niveau périphérique (nerf, ganglion, racine, plexus), soit au niveau central (moelle épinière, cerveau). Les antalgiques des trois paliers ainsi que les anti-inflammatoires paraissent moins efficaces que dans les douleurs nociceptives. Le traitement de ces douleurs fait donc appel à d'autres molécules comme les antidépresseurs et les antiépileptiques. Les douleurs neuropathiques sont rencontrées dans certaines maladies comme le diabète, le zona ou la sclérose en plaque.

Bien souvent, les douleurs inflammatoires et les douleurs neuropathiques sont associées. On appelle cela les douleurs mixtes. Elles peuvent siéger soit dans deux territoires distincts, soit dans le même territoire, ce qui peut rendre plus compliqué le diagnostic de douleurs classiques ou neuropathiques.

Enfin, il existe les douleurs dites “dysfonctionnelles” ou “idiopathiques”. Dans cette catégorie, on retrouve par exemple la fibromyalgie, le syndrome du côlon irritable, les céphalées. Ces douleurs auraient pour origine un dysfonctionnement central des contrôles modulateurs de la douleur, et peuvent donc présenter des caractères communs aux douleurs neuropathiques. Ici encore, les traitements analgésiques conventionnels sont inefficaces.

1.2 Physiopathologie

1.2.1 Rappel sur le système nerveux

1.2.1.1 Généralités

Le système nerveux peut être divisé en deux parties :

- Le système nerveux central (Figure 1), qui comprend l'encéphale (constitué du cerveau, du tronc cérébral et du cervelet), protégé dans la boîte crânienne, ainsi que la moelle épinière, protégée par le canal rachidien. Il a pour fonction de recevoir et traiter l'information qui arrive de la périphérie et d'envoyer une réponse.

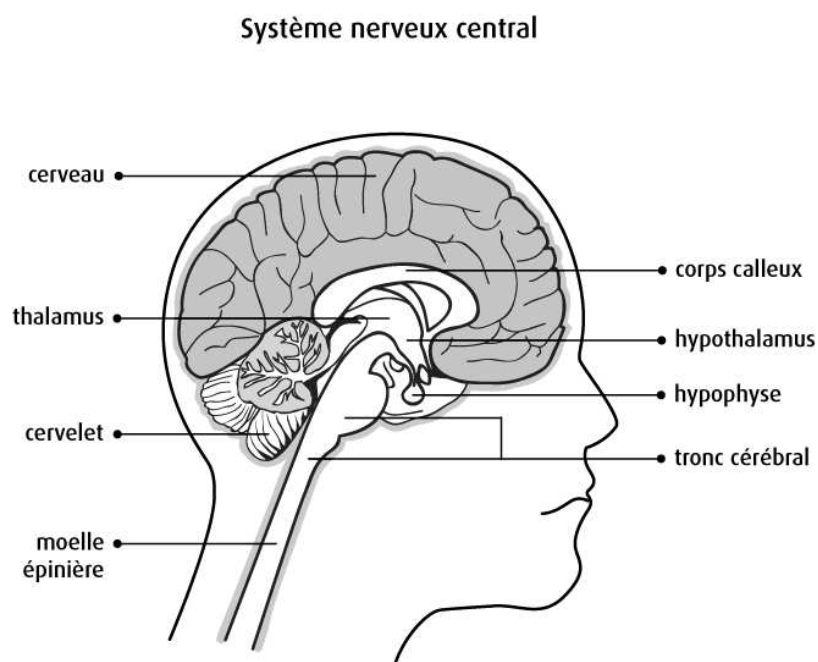


Figure 1 : Représentation simplifiée du système nerveux central (8)

-Le système nerveux périphérique, composé des nerfs crâniens et des nerfs spinaux reliés au système nerveux central qui a pour fonction de transmettre les informations issues des récepteurs périphériques de la sensibilité ou de la douleur jusqu'au système nerveux central et également de transmettre les ordres moteurs émis par les centres nerveux. (9)

1.2.1.2 La substance blanche et la substance grise

L'ensemble du système nerveux central est composé de deux parties différentes dont la teinte est caractéristique de chacune : la substance grise, est formée par les noyaux des neurones et la substance blanche, formée par les axones.

1.2.1.3 La moelle épinière

La moelle épinière (Figure 2) se situe dans le prolongement du tronc cérébral et du bulbe rachidien et se termine au niveau de la première vertèbre lombaire (L1). Elle a une forme de cordon arrondi, mesurant 40 à 45 centimètres et dont le diamètre va de 8 à 10 millimètres. A chaque espace intervertébral sortent des nerfs spinaux. Ils sont constitués d'une racine antérieure, motrice, et d'une racine postérieure, sensitive. A partir de la première lombaire et jusqu'au sacrum, les racines des nerfs spinaux venant de la moelle lombaire occupent l'espace libre du canal rachidien. L'ensemble de ces racines forme « la queue de cheval ».

Sur toute la longueur de la moelle épinière, la substance grise a la forme d'un papillon, entourée par la substance blanche (Figure 3). L'axe gris est formé par les corps cellulaires des neurones. Le passage des grandes voies motrices, sensibles, cérébelleuses, et extra-pyramidales forme la substance blanche.

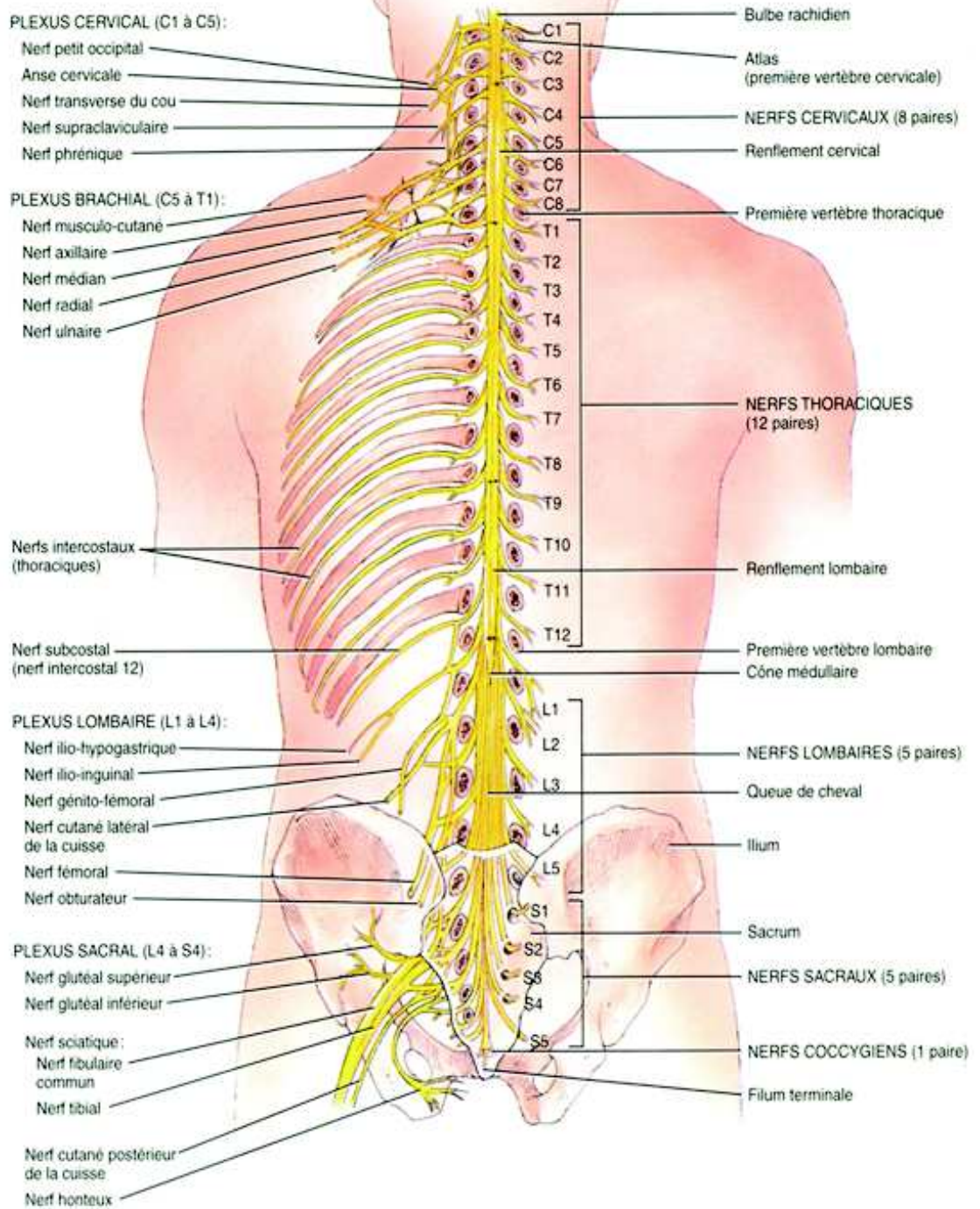


Figure 2 : La moelle épinière (10)

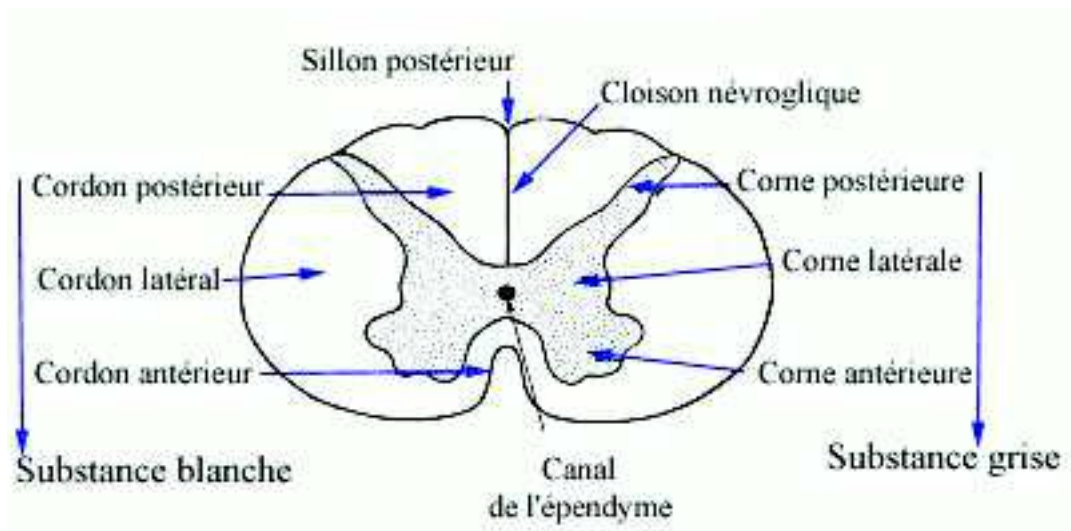


Figure 3 : Coupe transversale de la moelle épinière (11)

Il existe deux voies sensibles : (12)

- La voie ascendante directe de la sensibilité proprioceptive profonde (vibrations, positionnement) et de la sensibilité superficielle tactile épicrotique (sens du toucher), qui se situe au niveau des cordons postérieurs de la moelle.
- La voie ascendante de la sensibilité douloureuse et de la sensibilité thermique, qui traverse le centre de la moelle avant de parcourir les faisceaux ascendants latéraux de la moelle. En cas d'atteinte, il y aura une diminution voire une disparition de la sensibilité à la piqûre, à la douleur, au chaud et au froid de manière croisée : c'est-à-dire du côté opposé à la lésion.

La moelle épinière est aussi un centre neurovégétatif en contact avec le système nerveux sympathique. Elle se divise en segments nommés « métamères ». A chaque segment prend naissance un groupe de racines antérieures motrices et de racines postérieures sensibles. A chaque métamère correspond un territoire musculaire appelé « myotome » et un territoire cutané appelé « dermatome ». Cependant, un muscle peut être constitué de plusieurs myotomes car les territoires se chevauchent. (12)

1.2.1.4 Les neurones

Les neurones sont des cellules nerveuses spécialisées dans la réception, l'intégration et la transmission des informations. Cette cellule nerveuse n'est jamais isolée : elle se situe au sein d'un réseau multiple de neurones. Le neurone se compose d'un corps cellulaire qui contient le noyau, de dendrites (prolongements ramifiés, courts et nombreux) et d'un axone qui est le prolongement le plus long, présentant des boutons terminaux aux extrémités (Figure 4).

La transmission nerveuse se fait au moyen de plusieurs neurones qui sont en communication les uns avec les autres grâce à leurs dendrites, ou au moyen de l'articulation d'un axone avec les dendrites de cellules voisines.

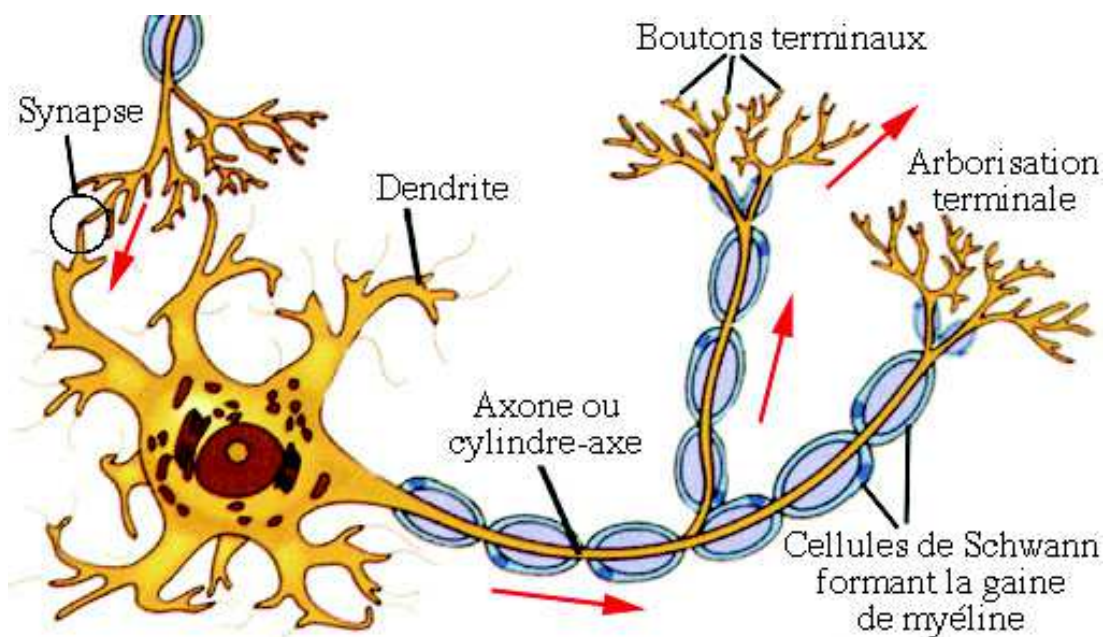


Figure 4 : Représentation simplifiée d'un neurone (13)

L'espace situé entre deux cellules neuronales formant une zone de contact est appelé « synapse » (Figure 5). Il peut également s'agir de l'espace compris entre un neurone et son site effecteur (par exemple la jonction musculaire). La synapse assure le transfert des signaux entre les cellules. Nous retrouvons des synapses électriques (rare chez l'homme) qui sont en

contact direct les unes avec les autres, permettant une propagation rapide des signaux électriques entre les deux cellules, et des synapses chimiques qui utilisent des messagers nommés neurotransmetteurs. Les synapses peuvent également être mixtes. Elles se retrouvent entre deux axones, entre axones et dendrites ou encore entre dendrites. (12)

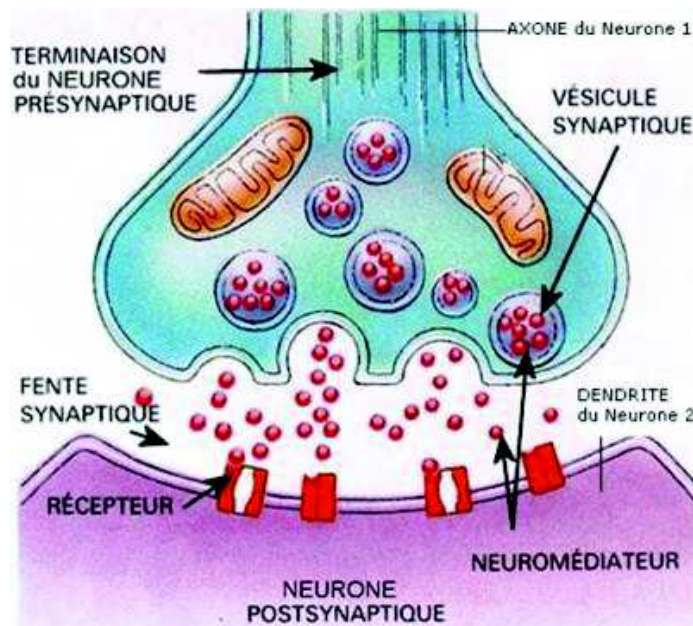


Figure 5 : Schéma d'une synapse (14)

1.2.1.5 Les cellules gliales

Les cellules gliales forment le tissu de soutien du système nerveux. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins et apportent les nutriments essentiels au bon fonctionnement métabolique du système nerveux. Il en existe différents types : les astrocytes, les oligodendrocytes, la microglie et les cellules épendymaires. (12)

1.2.1.6 Les voies sensorielles

Les informations de la sensibilité consciente atteignent le cortex cérébral au moyen de deux grandes voies : la voie lemniscale et la voie extra-lemniscale. La première, également appelée système de la sensibilité profonde, est constituée de fibres nerveuses volumineuses

myélinisées qui se regroupent pour former un faisceau qui emprunte les cordons postérieurs de la moelle. Cette voie lemniscale véhicule les informations reçues par les mécanorécepteurs : la sensibilité musculaire, tendineuse, viscérale et la partie fine et précise de la sensibilité tactile. La seconde voie appelée système spinothalamique. Elle véhicule la sensibilité thermique (chaud et froid), la douleur et une partie de la sensibilité tactile (la partie imprécise et grossière). Ce système est constitué de petites fibres nerveuses qui sont peu voire pas myélinisées.

Ces deux systèmes présentent une organisation commune : les voies sensibles véhiculent l'information à partir du récepteur jusqu'au cortex cérébral au moyen d'un réseau comprenant trois neurones et deux relais. Ces derniers sont constitués par le regroupement des corps cellulaires des neurones d'ordre supérieur. Le corps cellulaire du premier neurone forme un ganglion (spinal ou d'un nerf crânien). Les extrémités des dendrites du premier neurone forment des récepteurs. L'axone issu du ganglion pénètre dans la moelle spinale par la racine dorsale pour les nerfs rachidiens ou dans le tronc cérébral pour les nerfs crâniens.

Le niveau du premier relais est variable. En revanche, l'emplacement du deuxième relais est constant : il se situe toujours au niveau du thalamus. Ce dernier est à l'origine du troisième neurone, appelé neurone thalamo-cortical. (15)

1.2.1.7 Voies de la douleur somatique

Les nocicepteurs sont des neurones qui répondent de manière sélective aux stimuli induits par les lésions tissulaires. Ils sont constitués par des fibres A δ et C dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau 1. Les fibres A δ sont pour la plupart des mécanonocicepteurs intervenant dans les douleurs aiguës localisées. Les fibres C sont des nocicepteurs polymodaux, c'est-à-dire qu'ils répondent aux stimuli mécaniques, thermiques et chimiques. Ils sont impliqués dans les douleurs sourdes et mal localisées.

Nous retrouvons les terminaisons nerveuses libres de ces fibres sur toute la surface du corps, dans les muscles, les tendons et les viscères. Ces neurones sont également appelés neurones afférents primaires : ils conduiront l'information issue d'une stimulation nociceptive de nature mécanique, chimique, ou thermique jusqu'à la corne postérieure de la moelle (Figure 6). Leur corps cellulaire forme les ganglions rachidiens.

Les neurones secondaires, aussi appelés neurones spinothalamiques, prennent le relais des nocicepteurs et des fibres A β (fibres du toucher et de la pression) au niveau de la corne dorsale de la moelle et projettent vers le cerveau. Au niveau spinal, des interneurons excitateurs ou inhibiteurs (GABAergiques), la microglie et des fibres inhibitrices descendantes des régions supraspinales peuvent moduler le signal nerveux. (16)

Tableau 1 : Caractéristiques des fibres nerveuses (17)

Fibres	Myélinisation	Diamètres (μm)	Vitesse de conduction (m/s)	Fonction
A α	Forte	10 - 25	60 - 100	Fibres motrices
A β	Moyenne	4 - 12	20 - 100	Fibres sensibles : toucher et pression
A γ	Moyenne	4 - 8	20 - 80	Fibres proprioceptives
A δ	Faible	1 - 6	5 - 25	Douleur, température
B	Faible	< 3	3 - 15	SNA, fibres préganglionnaires

C	Néant	0,3 - 2	0,2 - 2,5	Douleur, température, SNA, fibres postganglionnaires
---	-------	---------	-----------	---

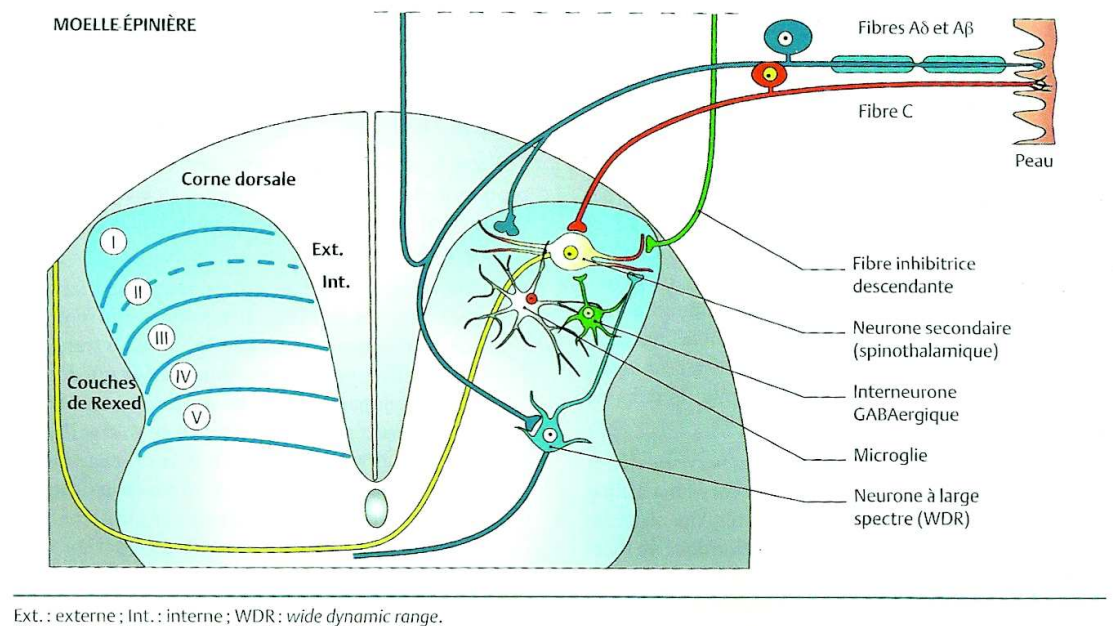


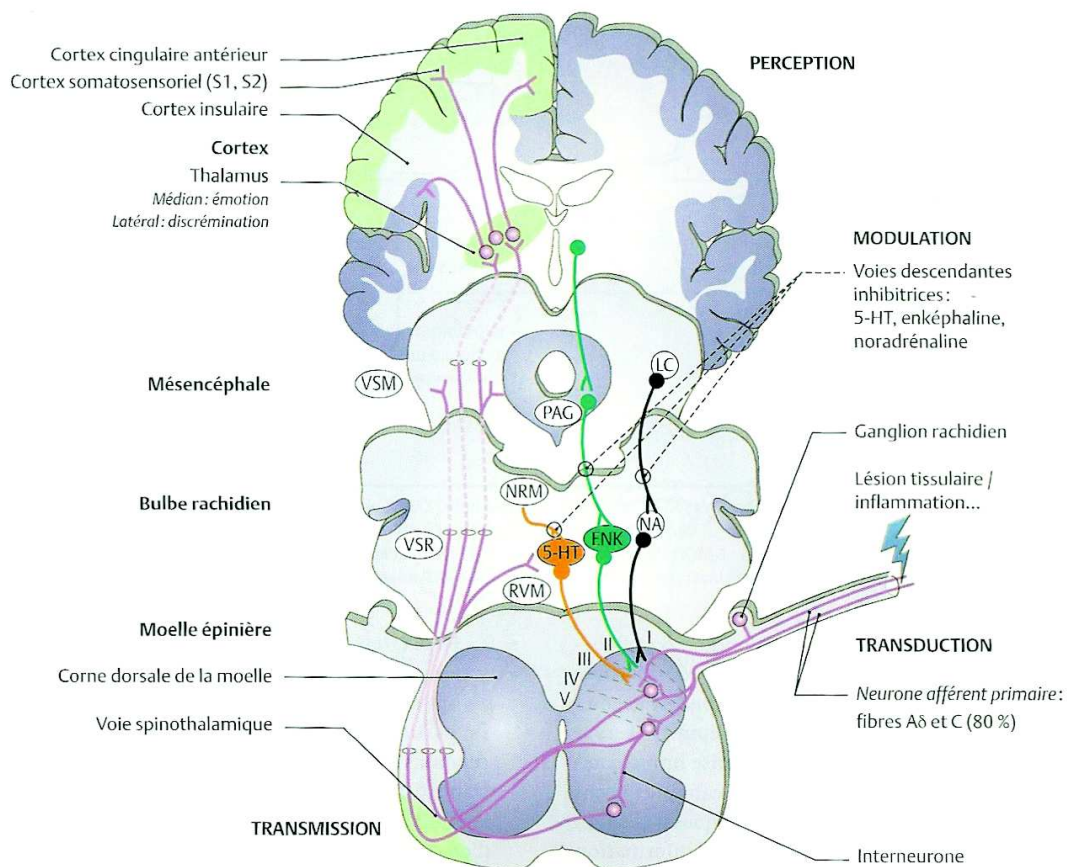
Figure 6 : Schéma d'un neurone afférent primaire et de ses connexions au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (18)

Depuis le message douloureux périphérique jusqu'à la perception de la douleur se déroule une cascade électrique et chimique pouvant se décomposer en quatre étapes (Figure 7): (16)

- La transduction : le stimulus nociceptif est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière sous forme d'information nociceptive ;
- La transmission : le potentiel d'action nociceptif est véhiculé jusqu'à la corne dorsale de la moelle où il sera transmis au neurone de deuxième ordre spinothalamique. Ce dernier passe sous le canal de l'épendyme pour ainsi croiser et former la voie spinothalamique en position ventrolatérale de la

moelle. L'information est acheminée jusqu'au thalamus, où aura lieu la transmission avec les neurones de troisième ordre ;

- La modulation : elle regroupe les mécanismes qui vont moduler le message nerveux des nocicepteurs au niveau spinal et central ;
- La perception de la douleur : elle a lieu quand l'information nociceptive arrive au cerveau par les voies thalamocorticales. Le neurone de troisième ordre ou thalamocortical amène les informations nociceptives dans les différentes régions du cortex somatosensoriel et aussi dans quelques structures limbiques. Ce sont ensuite les centres supérieurs de la douleur qui réalisent la complexité de l'équilibre entre les composantes sensorielles/discriminatives, et affectives/émotionnelles de la douleur.



5-HT : sérotonine ; ENK : enképhaline ; LC : locus caeruleus ; NA : noradrénaline ; NRM : noyau du raphé magnus ; PAG : substance grise périaqueducale ; RVM : moelle rostroventromédiale ; VSM : voie spinomésencéphalique ; VSR : voie spinoréticulée.

Figure 7 : Schéma général des voies de la douleur (18)

1.2.2 Mécanismes périphériques de la douleur neuropathique

1.2.2.1 Sensibilisation des nocicepteurs

Habituellement, la sensibilisation des nocicepteurs a lieu suite à une lésion d'un tissu autre que le tissu nerveux. Cependant, on la retrouve dans certaines lésions neurologiques (les douleurs post-zostériennes précoces en sont un exemple).

Cette sensibilisation des nocicepteurs est due au réflexe d'axone (aussi appelé inflammation neurogène): suite à une lésion, des neuropeptides algogènes (par exemple la substance P, le CGRP¹, la neurokinine A) sont libérés en périphérie. Ils circulent par voie antidromique le long des fibres nociceptives activées. Ils vont être libérés au niveau du tissu lésionnel mais aussi en périphérie de la lésion, ce qui entrainera une vasodilatation directe, une extravasation plasmatique et un œdème, mais aussi la dégranulation des mastocytes qui vont sécréter de l'histamine, amplifiant la vasodilatation et la formation de prostaglandines au niveau local (Figure 8).

Les substances libérées augmentent donc l'inflammation au niveau lésionnel. Cela va entrainer des modifications des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs. (19)

¹ CGRP signifie calcitonin gene-related peptide

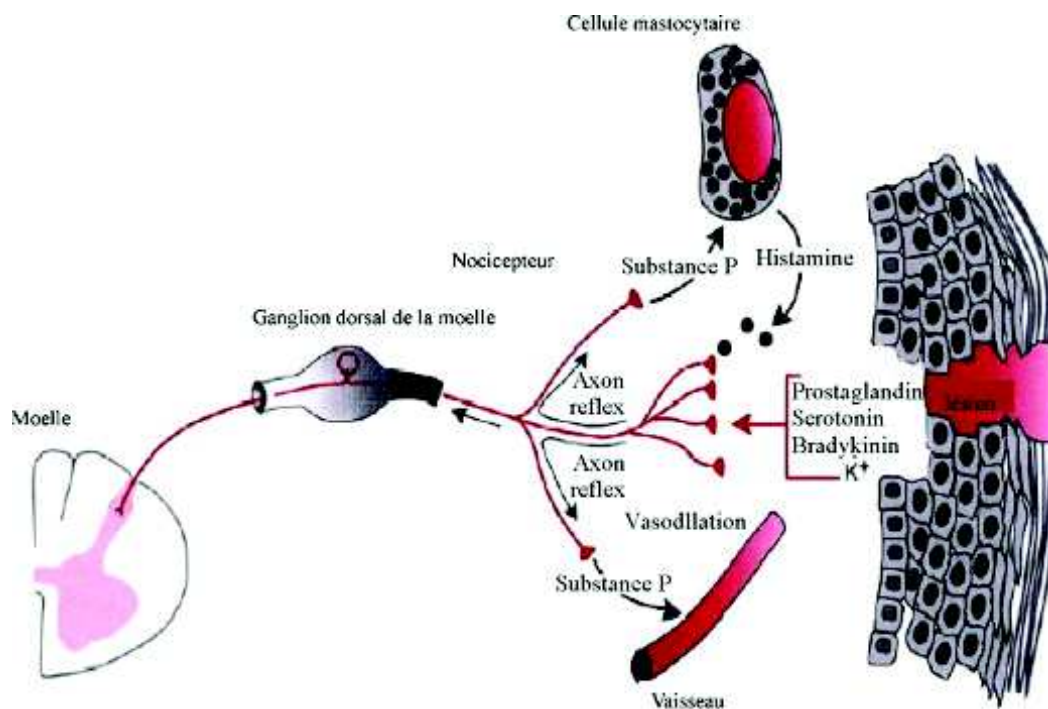


Figure 8 : Représentation schématique de l'inflammation neurogène (20)

1.2.2.2 Activités ectopiques des petites fibres nociceptives

Les activités ectopiques apparaissant sur les petites fibres nociceptives représentent le mécanisme le plus caractéristique des douleurs neuropathiques. Elles sont responsables de douleurs paroxystiques. Parfois, elles peuvent avoir lieu sur des grosses fibres myélinisées des mécanorécepteurs, entraînant des sensations paresthésiques.

Ces activités neurogènes naissent au niveau d'une zone située au delà de la terminaison libre de la fibre. Plus précisément, elles peuvent se produire (Figure 9) :

- Sur le trajet de l'axone, au niveau des plaques de démyélinisation (que l'on observe dans la sclérose en plaque) pour les fibres A δ , ou alors au niveau de bourgeons de régénération ;
- Sur le corps cellulaire qui forme le ganglion.

Ces activités ectopiques présentent différentes étiologies qui peuvent être (Figure 9) :

- Extrinsèques, par exemple lors d'une compression radiculaire. C'est le cas dans la névralgie sciatique, la névralgie du trijumeau, ou encore lors d'une compression tronculaire (notamment dans certaines tumeurs et dans le syndrome du défilé¹) ;
- Intrinsèques, lors de névromes post-traumatiques, ou alors post-chirurgicaux, de micronévromes rencontrés dans le diabète, ou encore lors d'une hyperactivité cellulaire suite à une amputation ou un zona.

Le déclenchement de ses douleurs peut être comparé à une « explosion ». Elles peuvent être:

- Spontanées ;
- Provoquées de manière mécanique au toucher du foyer générateur, au toucher de zones gâchettes (névralgie du trijumeau) ou suite à des stimulations thermiques ou chimiques.

Au niveau de la membrane cellulaire, cette hyperactivité neuronale est causée par une augmentation du nombre de canaux sodiques et une modification de leur répartition, entraînant alors une augmentation de l'excitabilité membranaire. (21)

¹ Le syndrome du défilé correspond à une compression artérielle, veineuse ou nerveuse pouvant avoir lieu au niveau du passage cervico-thoracique ou thoraco-brachial.

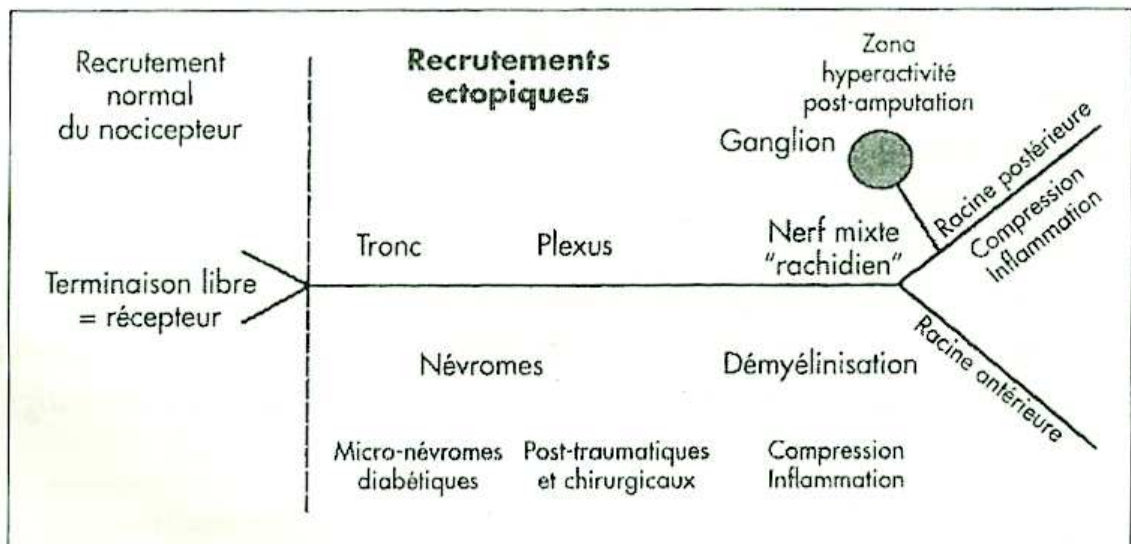


Figure 9 : Activités ectopiques des fibres nociceptives (22)

1.2.2.3 Interactions entre fibres ou mécanisme d'excitation croisée

Dans le cas d'interactions entre fibres nociceptives, la perturbation de ces dernières fait suite à un état dysfonctionnel des grosses fibres myélinisées. On peut les classer en deux groupes distincts :

- L'entraînement : les petites fibres A δ et C présenteraient une activité secondaire répétitive et asynchrone qui serait transmise par les grosses fibres par apposition axonale. On retrouve ce dysfonctionnement dans les manifestations compressives (syndrome du défilé par exemple);
- L'éphapse : il s'agit d'un court-circuit provoqué par un attouchement latéral entre l'axone d'une grosse fibre et celui d'une petite fibre. Cela entraînerait une transmission de l'influx nerveux de la grosse fibre des mécano-détecteurs vers la petite fibre dont l'excitation provoquerait une sensation douloureuse (allodynie). Ce phénomène serait rencontré dans des cas d'affections démyélinisantes (évolution défavorable des syndromes de compression : syndromes canaux, névralgie sciatique ou vasculaire), au cours de neuropathies "médicales" (diabète, S.I.D.A) ou encore à la suite d'une lésion suivie de la constitution d'un névrome. (23)

1.2.3 Mécanismes centraux de la douleur neuropathique

1.2.3.1 Mécanismes au niveau de la corne dorsale

-Perte de l'inhibition segmentaire

La perte de l'inhibition segmentaire peut être le résultat de **lésions de grosses fibres myélinisées** (fibres A α et A β). Ici, le mécanisme est central, au niveau spinal exactement, bien qu'il prenne naissance au niveau périphérique. Ainsi, les grosses fibres A α et A β étant lésées, ne pourraient plus contrôler l'activité des neurones nociceptifs. Il y aurait donc ce qu'on appelle un "échappement" entraînant une hyperactivité des fibres C et des neurones spinaux. Cela se traduirait par une douleur (fond permanent) à type de brûlure, mais aussi une perte de la sensibilité (tactile légère).

La perte de l'inhibition segmentaire peut aussi avoir lieu suite à la **lésion des interneurones inhibiteurs**. Leur fonction peut être endommagée par une présence excessive d'acides aminés excitateurs (glutamate et aspartate). Cela pourrait être la cause d'une hyperactivité des fibres C (primitive ou faisant suite à un dysfonctionnement des fibres A α et A β) ou bien le résultat d'une diminution de concentration de l'acide gamma-aminobutyrique (G.A.B.A). En temps normal, le G.A.B.A active les interneurones enképhalinerigiques qui eux, vont inhiber les neurones nociceptifs spinaux. Une hyperactivité des fibres C est également responsable d'une inhibition des interneurones enképhalinerigiques. Il n'y aura donc plus aucun rétro-contrôle négatif exercé sur les neurones nociceptifs spinaux, entraînant donc une libération abusée d'acides aminés excitateurs, venant altérer encore la fonction des interneurones inhibiteurs (Figure 10). (24)

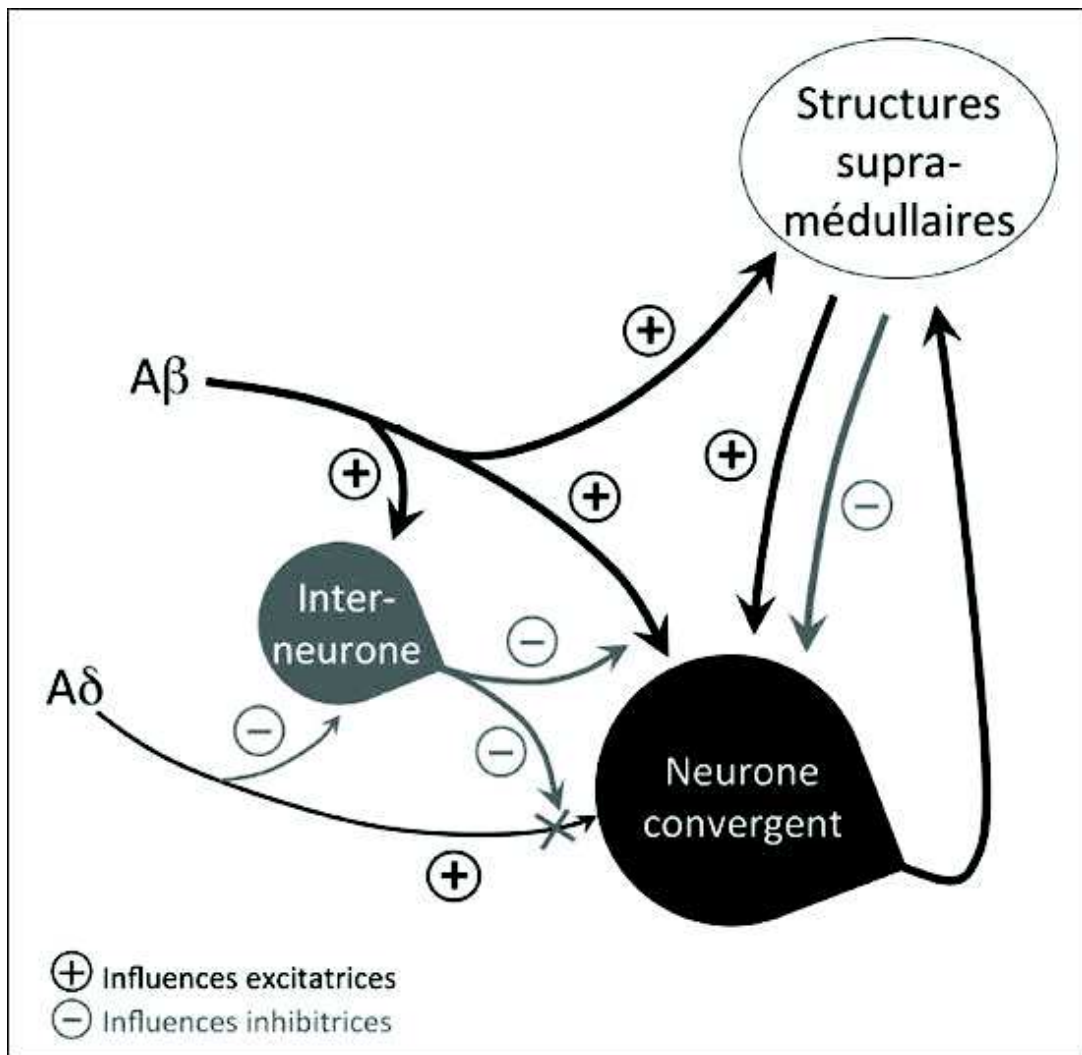


Figure 10 : Représentation schématique de l'inhibition segmentaire (25)

-Phénomène de plasticité fonctionnelle

Ce phénomène de plasticité fonctionnelle est rencontré dans certaines pathologies inflammatoires. Il entraînerait un remaniement de la fonction des grosses fibres Aα et Aβ. Ces dernières délivreraient en plus ou à la place des acides aminés excitateurs, de la substance P. Cela entraînerait, au même titre que les fibres nociceptives, une douleur. (26)

-Phénomène de plasticité histologique

Ce phénomène concerne les branches naissant sur le côté des fibres longues (A α et A β). La terminaison de ces fibres se trouve habituellement dans les couches III et IV¹ (Figure 11) de la corne dorsale. Cependant, en cas de lésion des fibres A δ et C, des collatérales des fibres longues peuvent naître au niveau des couches nociceptives I et II, venant ainsi remplacer les fibres nociceptives qui ne sont plus fonctionnelles. En conséquence, les messages venant des mécanorécepteurs seront véhiculés par des neurones spinaux nociceptifs, entraînant alors une douleur type allodynie. (26)

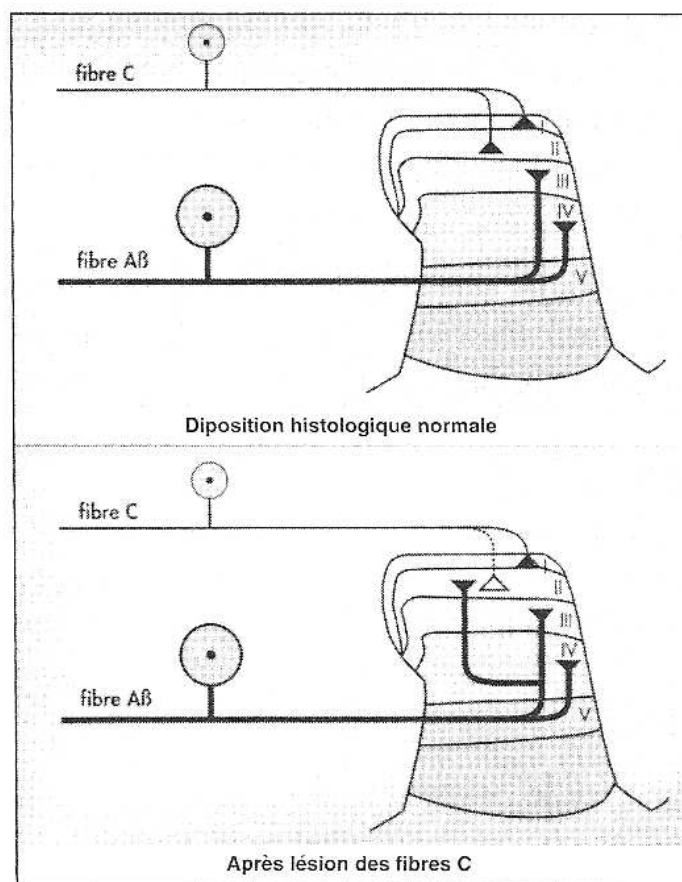


Figure 11 : Représentation schématique de la plasticité histologique à l'origine d'allodynie (27)

¹ La moelle épinière est caractérisée par sa structure laminaire. C'est en 1952 que REXED numérotait de I à X les différentes lames cellulaires qui composent la substance grise de la moelle épinière

1.2.3.2 Mécanismes centraux au delà de la corne dorsale

-Mécanismes centraux relatifs à la voie qui transmet la douleur

Suite à une lésion du système au niveau des voies médullaires, du tronc cérébral ou alors des structures supérieures, il peut y avoir une cicatrisation anormale. Cette dernière peut entraîner l'apparition de douleurs spontanées parallèlement à la récupération sensorielle qui ne suit pas un schéma physiologique. Ainsi, au niveau de la corne dorsale peut apparaître selon ce même schéma des néo-connections entre les systèmes lemniscal et spinothalamique, se manifestant par une allodynie.

De manière plus précise, prenons l'exemple des patients atteints de douleurs d'un membre fantôme. Il a été constaté chez ces derniers d'importants remaniements de la représentation somatotopique au niveau du cortex. (28)

-Mécanismes relatifs aux contrôles « descendants »

Peu d'informations sur l'implication des mécanismes de contrôles descendants venant du tronc cérébral dans les douleurs neuropathiques sont disponibles. Cependant, il a été constaté que les médicaments mono-aminergiques utilisés pour traiter les douleurs neuropathiques miment l'activité neurochimique de ces contrôles. Il est donc juste de penser qu'une carence en mono-amines puisse être à l'origine de douleurs physiques et psychologiques. (29)

1.2.4 Rôle du système sympathique

Il a été observé dans certaines conditions pathologiques comme dans des syndromes douloureux régionaux complexes et dans les algies vasculaires, qu'il existait en plus de la

douleur, des manifestations du système sympathique. Des troubles vaso-moteurs, sudoro-moteurs et des troubles trophiques en sont des exemples. (30)

Habituellement, dans les conditions physiologiques, les terminaisons nerveuses périphériques sont insensibles aux catécholamines. Toutefois, en cas de section ou de lésion nerveuse partielle, il est possible d'observer au niveau des ganglions rachidiens ou au niveau des bourgeons de régénération, l'expression anormale de récepteurs aux catécholamines. Ces terminaisons nerveuses peuvent alors être activées par la stimulation des fibres sympathiques ou bien par l'administration de noradrénaline. Il est possible de réduire ces effets par sympathectomie ou en administrant de la phentolamine. Ces derniers seraient pour la plupart d'entre eux médiés par des récepteurs adrénergiques de type α_2 . Des remaniements histologiques ayant lieu au niveau des ganglions rachidiens peuvent également mener les afférences somatiques à interagir de manière anormale avec le système sympathique. Les fibres sympathiques innervant les vaisseaux sanguins des ganglions façonnent de nouveaux prolongements appelés « sprouting » qui entourent les corps cellulaires des fibres des nerfs lésés, sans qu'il y ait pour autant de contact synaptique réel avec ces cellules. Les conséquences physiopathologiques que peuvent entraîner ces modifications structurelles concernant majoritairement les fibres et corps cellulaires de gros calibre ne sont pas encore totalement connues. Chez l'homme, plusieurs observations permettent de conclure que les catécholamines ont un rôle dans certains syndromes douloureux. Par exemple, chez des patients dont la douleur a été réduite par sympathectomie ou par des blocs sympathiques, la réapparition de douleur et d'hyperalgésie suite à l'application de noradrénaline dans le territoire en question a été constatée.

Il faut préciser que l'activité du système sympathique présentée comme mécanisme physiopathologique responsable des causalgies et algodystrophies fait l'objet de débats et

controverses. Par exemple, la similarité entre la sémiologie du syndrome « ABC »¹ et celle des causalgies et algodystrophies qui vient mettre en doute l'intervention du système sympathique dans les douleurs neuropathiques. Ainsi, les douleurs spontanées et provoquées décrites chez ces patients découleraient de phénomènes de sensibilisation des nocicepteurs et aussi d'inflammation neurogène, excluant l'intervention du système sympathique. Ce concept de douleurs générées ou entretenues par le système sympathique est remis en cause car il repose uniquement sur l'efficacité des blocs sympathiques. Les tests diagnostiques ont été critiqués notamment à cause de l'absence de contrôle par injection d'un placebo. Or des études plus récentes chez des personnes atteintes de ce type de syndrome montrent une absence de différence significative d'efficacité entre les blocs sympathiques et les blocs placebo. (31)

1.2.5 Sensibilisation centrale

La sensibilisation centrale est le terme qui peut définir tous les mécanismes précédents que nous avons développés pour générer de manière probable voire certaine des douleurs neuropathiques.

Sur le plan clinique, la sensibilisation se manifeste sous forme d'hyperalgésie et/ou d'allodynie, qui rend compte de l'excitabilité des neurones.

Nous suggérons que ce mécanisme a été reconnu à la suite de douleurs nociceptives intenses ou alors prolongées (durant certains états inflammatoires) ou encore répétitives (sommation temporelle). Cependant, l'observation d'une similitude entre l'hyperalgésie secondaire à ces états et les dysfonctionnements neurologiques, laisse supposer des processus identiques ou du moins en partie (sensibilisation des nocicepteurs) et même spécifiques (foyers ectopiques) mais débouchant à des résultats identiques.

¹ « ABC » pour Angry Back-firing C fibers.

C'est ainsi que les récepteurs de type N.M.D.A.¹ seraient recrutés :

- au cours de la nociception au moyen de l'activité du glutamate et de la substance P ;
- lors d'une lésion nerveuse par le VIP, le neuropeptide Y et la dynorphine dont la concentration est augmentée.

Aussi, le système N.M.D.A peut être inhibé par certaines substances. Cela entraînerait un soulagement du caractère hyperalgésique des douleurs provoquées chez des personnes qui souffrent de neuralgie, la douleur sera ainsi réduite à une intensité dite « normalgésique ». Il en est ainsi pour deux médiateurs biochimiques de la transmission de l'influx nerveux dans les neurones nociceptifs spinaux : les P.K.C² et les inhibiteurs de la NO-synthétase. Egalement, des observations à propos de la réduction du comportement en lien à une lésion nerveuse périphérique ont été faites chez la souris transgénique n'exprimant plus le gène de la P.K.C γ . (32)

1.3 Sémiologie

Le possible caractère neuropathique d'une douleur est stéréotypé la plupart du temps. En effet, il associe :

- des symptômes élémentaires positifs correspondant à des douleurs pouvant être spontanées ou provoquées lors d'une stimulation ;
- des symptômes élémentaires négatifs correspondant à des déficits élémentaires négatifs, situés au même endroit que la douleur.

Bien souvent, il est difficile pour le patient de préciser la typologie et la topographie de la douleur, ou même de les évoquer. Par exemple, un patient n'a pas forcément conscience d'un déficit sensitif discret. Ce n'est qu'avec un interrogatoire adapté et un examen rigoureux de la sensibilité somatique que nous pourrions diagnostiquer des douleurs neuropathiques. (33)

¹ N.M.D.A. signifie N-méthyl-D-aspartate

² P.K.C signifie protéine kinase C.

1.3.1 Les douleurs spontanées

Les douleurs spontanées peuvent être continues ou paroxystiques.

1.3.1.1 Les douleurs spontanées continues

Les douleurs spontanées dites continues sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques. Elles sont décrites comme des douleurs à type de brûlure superficielle. Lorsque la douleur est ressentie plus profondément au niveau segmentaire, elle s'exprime de diverses manières : à type d'étau, de compression, de broiement, d'arrachement. (33)

1.3.1.2 Les douleurs spontanées paroxystiques

Les douleurs spontanées paroxystiques sont principalement décrites comme des décharges électriques brèves, brutales et fulgurantes, durant une fraction de secondes. Elle est comparable à une électrisation par le courant alternatif domestique. La plupart du temps, cette douleur traverse un membre ou une partie de membre en partant de la ceinture vers la distalité. Nous parlons de douleur déclenchée et non pas spontanée lorsque la sensation fait suite à un ou plusieurs stimuli.

Les douleurs spontanées paroxystiques peuvent aussi être décrites comme des coups de poignard ou un élancement bref intense durant plusieurs secondes, et concernant une partie d'un membre.

En résumé, ces douleurs paroxystiques font leur apparition bien souvent en salves, sur une durée qui peut aller jusqu'à plusieurs minutes et se manifester plusieurs fois au cours d'une journée. (33)

1.3.2 Les douleurs provoquées

1.3.2.1 L'allodynie

L'allodynie est une douleur qui est provoquée par une stimulation qui n'est normalement pas douloureuse. Elle est le plus souvent qualifiée comme un électrisation

superficielle non durable. L'allodynie mécanique est dite « dynamique » lorsque la douleur est provoquée par un effleurement ou un frottement cutané. Moins fréquemment, elle sera appelée allodynie mécanique « statique » quand une douleur fera suite à une pression douce et superficielle au niveau cutané et musculaire. De manière plus rare encore, l'allodynie thermique au chaud ou au froid sera le terme employé pour une douleur engendrée par une exposition à la chaleur ou au froid. La douleur provoquée par le frottement du drap sur le dos du pied chez les diabétiques présentant un mal perforant plantaire est un exemple d'allodynie. (33)

1.3.2.2 L'hyperalgésie

L'hyperalgésie est une douleur anormalement intense provoquée par une stimulation douloureuse. Autrement dit, c'est une augmentation de la perception douloureuse faisant suite à un stimulus nociceptif. En cas d'hyperalgésie, il y a une diffusion spatiale de la douleur bien au-delà de la zone stimulée, et une diffusion temporelle allant de quelques secondes à plusieurs minutes après la stimulation.

- L'hyperpathie est un terme qui a tendance à disparaître par manque de rigueur et est remplacé par le terme d'hyperalgésie. Il s'agit d'une sensation douloureuse apparaissant de manière retardée par rapport au stimulus pouvant être nocif ou non (allodynique). Cette sensation douloureuse sera exagérée en intensité (nous parlerons d'hyperalgésie), voire explosive. Elle pourra persister après l'arrêt du stimulus et se manifester sur un territoire dit hypo-esthésique.

- L'hyperesthésie est également un terme en voie de disparition suite à la généralisation du terme hyperalgésie. Il s'agit en quelque sorte d'une hyperalgésie mais d'une intensité moindre. Nous pouvons la définir comme une sensibilité anormalement élevée aux stimulations sensibles. (33)

1.3.3 Les sensations anormales non douloureuses

Les sensations anormales non douloureuses comme les picotements et les fourmillements sont appelées paresthésies. Il s'agit de sensations gênantes mais non douloureuses. Si ces sensations ont un caractère désagréable, on les qualifie de dysesthésie. Ainsi, des patients les décrivent comme des sensations de « multiples petites piqûres d'aiguilles » ou encore des « piqûres d'ortie » apparaissant de manière permanente ou périodique. D'autres les décrivent comme des sensations de prurit segmentaire intense, comme des démangeaisons qui peuvent varier au sein d'une même journée, jouant sur la qualité de vie, et entraînant des lésions de grattage.

Ces diverses sensations anormales sont très souvent spontanées, permanentes ou encore épisodiques, mais peuvent aussi être engendrées par des stimulations tactiles.

Pour finir, certains patients parlent d'engourdissements gênants et désagréables, mais non douloureux, pouvant être accompagnés d'insensibilité, de sensation de froideur. Ce sont là des phénomènes subjectifs en lien avec l'hypoesthésie secondaire à la lésion nerveuse, apparaissant sur le même territoire que la douleur, mais qui ne sont pas caractéristiques de celle-ci. (33)

1.3.4 Le déficit sensitif

Les territoires neurologiques présentant des symptômes élémentaires de la douleur neuropathique peuvent également présenter un déficit sensitif. Ce dernier est appelé hypoesthésie. Quand le déficit sensitif est total, on parle d'anesthésie. Cela peut concerner le tact fin superficiel, c'est-à-dire la peau et les poils, ou être plus profond au niveau des muscles. Peut également être concernée la sensibilité douloureuse cutanée ou profonde, et la sensibilité thermique, la sensibilité vibratoire (on parle de pallesthésie) ou encore la sensibilité proprioceptive articulaire (arthrokinesthésie). La plupart du temps, ce sont des atteintes de la sensibilité douloureuse et/ou thermique au niveau superficiel issues de lésions au niveau des

fibres nerveuses sous-cutanées de petit diamètre, c'est-à-dire les fibres A δ et C. Pour détecter ce type de trouble, des tests à l'aide d'épingle sont réalisés ou alors en pinçant la peau pour la sensibilité douloureuse, ou à l'aide de tubes contenant de l'eau chaude (30°-35°) ou froide (15°-20°) pour la sensibilité thermique. Une lésion des fibres de gros diamètre de type A β entrainera plutôt une déficience de la sensibilité tactile superficielle non douloureuse ou de la sensibilité proprioceptive (palesthésie et arthrokinesthésie). L'exploration du tact fin superficiel se fait à l'aide d'un coton de petite taille, un diapason à base fréquence est employé pour l'exploration de la pallesthésie, la manipulation de certaines articulations yeux fermés pour le patient permet d'explorer l'arthrokinesthésie. (33)

Le tableau suivant résume la sémiologie caractéristique de la douleur neuropathique.

Tableau 2 : Sémiologie de la douleur neuropathique (34)

Douleur spontanée		Douleur provoquée	
Continue	Paroxystique	Allodynie	Hyperalgésie
<ul style="list-style-type: none"> • Superficielle : <ul style="list-style-type: none"> - Brûlure • Profonde : <ul style="list-style-type: none"> Etai 	<ul style="list-style-type: none"> • Décharges électriques • Coup de poignard • Elancements brefs 	<ul style="list-style-type: none"> • Dynamique • Statique • Thermique 	<ul style="list-style-type: none"> • Chaud • Froid • Piquûre

1.3.5 Les signes associés

Des signes non caractéristiques des douleurs neuropathiques peuvent être associés aux symptômes douloureux élémentaires que nous allons développer ci-dessous.

1.3.5.1 Les troubles neuro-végétatifs

Des phénomènes trophiques, vasomoteurs, sudoraux, œdème, atrophie cutanée, érythème, cyanose, hyperkératose, hypo- ou hyperthermie cutanée sont des exemples de troubles neuro-végétatifs qui peuvent s'associer aux symptômes élémentaires de la douleur neuropathique. Ils apparaissent principalement de manière distale par rapport à la lésion nerveuse. (33)

1.3.5.2 Les signes neurologiques non sensitifs

Un déficit moteur, une hypo- ou aréflexie ostéotendineuse, une spasticité, une fasciculation ou bien des crampes sont des exemples de signes neurologiques non sensitifs pouvant s'ajouter au syndrome douloureux neuropathique et au déficit sensitif. (33)

1.4 Diagnostic et examens complémentaires

L'interrogatoire et l'examen clinique du patient vont permettre de constater une douleur neuropathique. Lors du diagnostic, il est fondamental de retrouver sur un même territoire systématisé sur le plan neurologique un ou plusieurs symptômes douloureux évocateurs et un déficit sensitif. Puis, cette analogie séméiologique doit être en lien avec une lésion avérée d'une structure nerveuse, dont le territoire qu'elle innerve doit correspondre à la topographie du ou des symptômes douloureux et du déficit sensitif. Les examens complémentaires ne seront d'utilité que pour déterminer la potentielle lésion en cause si cette dernière n'est pas connue. Attention, l'inverse n'est pas toujours vrai : l'identification d'une douleur neurologique ne permet pas toujours de diagnostiquer la nature neuropathique d'une douleur. Effectivement, la notion d'une telle lésion n'a d'intérêt uniquement si elle présente la même topographie que le ou les symptômes douloureux et le déficit sensitif. Autre point auquel il faut faire attention lors du diagnostic : les douleurs non neuropathiques peuvent être présentes dans une pathologie neurologique. Par exemple, des douleurs nociceptives sont

présentes dans certaines pathologies neurologiques comme la sclérose en plaque et dans certains cancers. Enfin, le caractère neuropathique d'une douleur est habituellement rencontrée dans des états douloureux chroniques, mais peut parfois être décrit dans des accès aigus de pathologies comme dans la radiculalgie zostérienne. (35)

1.4.1.1 Questionnaire DN4¹

Le questionnaire DN4 (Annexe 1) est un outil d'aide au diagnostic de la douleur neuropathique. Il a vu le jour en 2005 et c'est le seul questionnaire ayant été complètement validé par un groupe d'experts français. (36) Il est constitué de 10 items dont 7 sont des questions adressées directement aux patients et 3 sont réservés à l'examen clinique réalisé par le praticien. Un score d'au moins 4 sur 10 suppose une caractéristique neuropathique d'un syndrome douloureux avec une spécificité d'environ 90% et une sensibilité d'environ 83%. Une version simplifiée (Annexe 2) de ce test comprenant 7 items est réalisable en 15 minutes et permet de supposer la nature neuropathique d'un syndrome douloureux (avec un score d'au moins 3 sur 7) de manière suffisamment approfondie. (37) Il existe une limite à ce test : celui-ci ne permet pas de confirmer de manière exclusive la nature neuropathique d'une douleur.

1.4.1.2 L'électroneuromyographie (EMG)

L'électroneuromyographie permet d'étudier l'activité nerveuse périphérique des fibres myélinisées de gros diamètre de la voie lemniscale. Elle n'étudie pas l'activité des petites fibres, mais permet avant tout de situer la lésion (au niveau d'un tronc par exemple) et d'en déterminer la nature (démýélinisation par exemple). Il peut être réalisé en 15 à 30 minutes et apportera des données sur la topographie de la lésion neurologique située au niveau périphérique. (38)

¹ ND4 signifie Douleur Neuropathique en 4 questions

1.4.1.3 Les potentiels évoqués sensitifs (PES)

L'examen des potentiels évoqués sensitifs tout comme l'électroneuromyographie étudie les fibres sensibles myélinisées de gros calibre superficielles et profondes de la voie lemniscale et en exclue les fibres de petite taille de la voie extra-lemniscale. Il consiste à stimuler un tronc nerveux qui contient beaucoup de fibres lemniscales au moyen d'un courant électrique délivré par une électrode de surface de manière répétée. Il est ensuite établi une moyenne des réponses électriques obtenues à divers endroits des voies lemniscales. Cet examen est assez contraignant car il demande 2 voire 3 heures de temps pour 4 membres. Les PES et l'EMG sont complémentaires dans l'étude de la voie lemniscale. (38)

1.4.1.4 Le thermotest

Le thermotest étudie les voies extra-lemniscales et permet de rendre compte d'une atteinte éventuelle des petites fibres sensibles comme par exemple dans les polyneuropathies avec un EMG normal. Ce test est réalisé au moyen d'une thermode qui délivre des stimulations froides ou chaudes en-dessous ou bien au-dessus du seuil de la douleur que l'on applique sur la peau. Il permet de repérer un éventuel déficit de la sensibilité thermique cutanée là où est localisée la douleur. Il permet de plus de savoir de manière précise si il y a une hyperalgésie ou une allodynie à l'endroit où se trouve la douleur. (38)

1.4.1.5 Les potentiels évoqués nociceptifs (PEN)

La méthode des potentiels évoqués nociceptifs étudie les voies de la sensibilité cutanée extra-lemniscale, thermique et douloureuse et confirme une éventuelle atteinte de ces derniers en particulier quand l'EMG et les PES sont normaux. Ici, on s'intéresse à la réponse du système nerveux face à une stimulation par laser. (38)

1.4.1.6 Réflexologie

Durant le test de réflexologie, on stimule de manière électrique le nerf sural qui engendre un réflexe nociceptif. L'intensité de ce réflexe est fonction de la douleur qui est elle-même fonction de l'amplitude du courant. Le seuil d'apparition du réflexe est le même que celui de l'apparition de la douleur qui est le même pour chaque individu, c'est-à-dire de l'ordre de 10 mA. Toute fois, la tolérance peut changer d'une personne à l'autre et même au sein d'un même individu d'un moment à un autre. Les résultats montrent donc l'élément psychologique de la douleur. En résumé, l'étude du réflexe nociceptif en flexion permet d'objectiver l'intensité d'une douleur ressentie par un patient. Elle permet également de détecter des hypoalgésies. (39)

1.4.1.7 L'imagerie médicale

L'IRMf¹ ainsi que le PET-Scan² permettent la mise en évidence de diverses structures cérébrales, surtout corticales, activées suite à une stimulation sensitive qu'elle soit douloureuse ou non. (38)

Des images pathologiques montreront une hypoperfusion du thalamus contro-latéral en cas de douleurs spontanées, une hyperactivité thalamique en cas de douleurs provoquées. (40)

2 Quelques modèles de douleur neuropathique

Quand un processus lésionnel apparaît sur une structure somato- ou viscéro-sensitive, une douleur neuropathique peut apparaître. Les étiologies sont très diverses, c'est pourquoi, dans cette partie, nous n'en développerons que quelques unes.

¹ IRMf signifie Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

²PET-Scan signifie tomographie par émission de positons

2.1 Les polyneuropathies

Les polyneuropathies ont une origine périphérique. La plupart du temps, les lésions se trouvent au niveau des fibres de petit calibre peu voire pas myélinisées. Plus précisément, la lésion se trouve quasiment toujours au niveau des axones, c'est pourquoi on les nomme « polyaxonopathies ». De temps en temps, il est observé des polyradiculonévrites : ce sont des atteintes au niveau radiculaire. De même la pathogénie peut s'étendre dans certains cas jusqu'à la moelle.

La symptomatologie de ces polyneuropathies apparaît de manière bilatérale et symétrique. Les symptômes sont ressentis au niveau de l'extrémité des membres inférieurs le plus souvent. Les douleurs spontanées sont caractérisées par un fond douloureux permanent à type de brûlure. Il est peu fréquent de rencontrer des paroxysmes douloureux. De même, il est plus rare de retrouver des paresthésies ou des dysesthésies car elles sont souvent suite à des lésions démyélinisantes. L'hyperalgésie est souvent rencontrée, surtout à la chaleur. Une atteinte des fibres A δ et C se traduira par une hypoesthésie thermo-algésique. Si la lésion se trouve au niveau des fibres A β , cela conduira à une hypoesthésie touchant le tact épicrotique. Si ce sont les fibres A α qui sont touchées, il y aura une atteinte de la sensibilité profonde consciente. (41)

2.1.1 La polyneuropathie diabétique

La polyneuropathie diabétique est la représentation la plus retrouvée dans les atteintes neurologiques chez le diabétique. Les lésions sont retrouvées principalement au niveau des axones.

Pendant longtemps, la symptomatologie douloureuse reste silencieuse. Puis, elle apparaît de manière abondante et diverse dans ce qu'on appelle la phase d'état :

- Fond douloureux à type de brûlure superficielle ;
- Douleurs profondes ;

- Paroxysmes ;
- Paresthésie ;
- Hyperalgésie.

Ces symptômes apparaissent dans un premier temps au niveau des pieds bilatéralement et symétriquement. Des troubles neuro-végétatifs pourront être associés des troubles neuro-végétatifs : anhydrose des pieds, mal perforant plantaire. Puis d'autres organes pourront être atteints entraînant une tachycardie de repos. Si l'hyperglycémie n'est pas corrigée, la symptomatologie peut alors s'étendre à l'ensemble du corps.

Les formes distales symétriques de polyneuropathie diabétiques auraient pour origine principale des troubles métaboliques. Par exemple une accumulation de sorbitol qui est un alcool osmotiquement actif présenterait un effet toxique. En effet, en entraînant un stress hypertonique au niveau cellulaire, il conduirait à l'apoptose.

Le maintien d'une normoglycémie permettra de limiter l'évolution des lésions au niveau des axones. (42)

2.1.2 La polyneuropathie liée au S.I.D.A

30 à 35 % des patients atteints du S.I.D.A présenteraient une polyneuropathie. Celle-ci serait due à des atteintes des petites fibres.

La symptomatologie se reflète par une allodynie mécanique statique rendant insoutenable l'appui du pied et la marche.

De plus, certains médicaments anti-viraux utilisés dans le traitement du S.I.D.A comme les analogues nucléosidiques (zalcitabine) peuvent entraîner des polyneuropathies dues à l'inhibition de la synthèse de l'A.D.N mitochondrial. Elles sont réversibles à l'arrêt du traitement. (43)

2.2 Les mononeuropathies

2.2.1 Les douleurs du membre fantôme

Suite à une amputation d'un membre (cela peut aussi concerner un sein, un œil), une grande partie des patients présente une hallucinose, c'est-à-dire qu'ils ressentent leur membre perdu comme s'il était toujours là, allant même jusqu'à en oublier la perte. Par exemple, des amputés de la main essayent d'attraper un objet avec le membre fantôme. Les suites d'une amputation peuvent engendrer d'autres types d'hallucinations : les patients amputés d'un membre mais qui ressentent encore seulement l'extrémité de celui-ci, donnant l'impression d'un flottement, d'un détachement du corps en sont un exemple. Dans la guérison, nous pouvons observer le phénomène de « télescopage » du membre fantôme, quand la perception de celui-ci va petit à petit se « rétrécir » en partant de la zone proximale. La perception des extrémités va perdurer en dernier.

Toutefois, seulement deux tiers des patients amputés vont ressentir une douleur au niveau du membre amputé. L'évolution et la localisation de cette douleur sont similaires à l'évolution de la perception du membre fantôme. Dans certains cas, la douleur peut être un frein au processus de télescopage. Dans les cas les plus graves, un pic douloureux peut donner au patient la sensation du membre en ses dimensions initiales.

La douleur ressentie sur le membre fantôme est normalement un processus transitoire pour une grande partie des amputés. Toute fois, un faible pourcentage allant de 5 à 10 % des amputés ressentirait des douleurs intenses pouvant perdurer des années.

Des douleurs neuropathiques par désafférentation caractérise la symptomatologie des douleurs du membre fantôme. Lorsque l'on ausculte le moignon, il n'y a pas de présence d'une masse qui pourrait être à l'origine d'une douleur fulgurante. Par contre, la présence de « zones gâchettes », pour la plupart situées au niveau du moignon peuvent provoquer des douleurs sur le membre amputé.

Des facteurs périphériques peuvent expliquer la douleur au niveau du membre fantôme tel que :

- Une tension musculaire présente au niveau du moignon entraîne des crampes sur le membre fantôme ;
- Une hypovascularisation du moignon va provoquer une baisse de la température cutanée, provoquant des douleurs à type de brûlure au niveau du membre fantôme ;
- Des décharges ectopiques en provenance du corps cellulaire ganglionnaire de la racine dorsale entraînent également des douleurs du membre fantôme.

Des facteurs centraux peuvent également expliquer la douleur au niveau du membre fantôme. Ainsi, il existe une corrélation entre la douleur ressentie sur le membre fantôme et les modifications corticales. (44)

2.3 Les douleurs post-zostériennes

Les douleurs post-zostériennes font partie des douleurs chroniques les plus redoutables. Elles font l'objet de divers mécanismes qui nécessitent chacun un traitement particulier. La mise en place d'un traitement préventif étiologique par des anti-viraux et symptomatique par des antalgiques dès l'apparition de l'éruption semble être bénéfique.

Cette pathologie fait suite à une primo-infection par le VZV¹. Puis le virus reste à l'état de latence au niveau du ganglion rachidien de la racine postérieure ou de son homologue crânien. Il peut être réactivé en cas d'affaiblissement des défenses immunitaires ou chez les plus de 50 ans, se multiplie et chemine le long du neurone sensitif jusqu'à la peau entraînant des lésions vésiculeuses, des lésions de la gaine de myéline et des douleurs neuropathiques. D'une manière générale, l'éruption disparaît au bout d'une dizaine de jours

¹ VZV signifie Virus varicelle-zona

s'il n'y a pas de surinfection. En revanche, les douleurs que l'on qualifiera alors de « post-zostériennes peuvent perdurer de six mois à un an.

La localisation des douleurs se trouve au niveau intercostal, au niveau des membres et surtout au niveau ophtalmique.

Les symptômes sont divers et variés et les douleurs peuvent être spontanées à type de brûlures superficielles ou fulgurantes. Les patients peuvent également présenter des paresthésies ou dysesthésies pouvant être spontanées ou provoquées (allodynie, hyperalgésie). Ils peuvent également présenter des signes déficitaires (hypoesthésie, hypoalgésie). (45)

3 Traitements actuels de la douleur neuropathique

3.1 Traitements médicamenteux

3.1.1 Les recommandations thérapeutiques

La plupart du temps, les douleurs neuropathiques sont traitées par une association de différents médicaments (Figure 12). Les associations de médicaments antalgiques de mécanisme d'action différents permettent une synergie ou alors un effet additif des traitements. En pratique, on partira sur une monothérapie au départ, mais si elle s'avère insuffisante dans le soulagement de la douleur, on proposera une association de molécules à mécanisme d'action différent. (46)

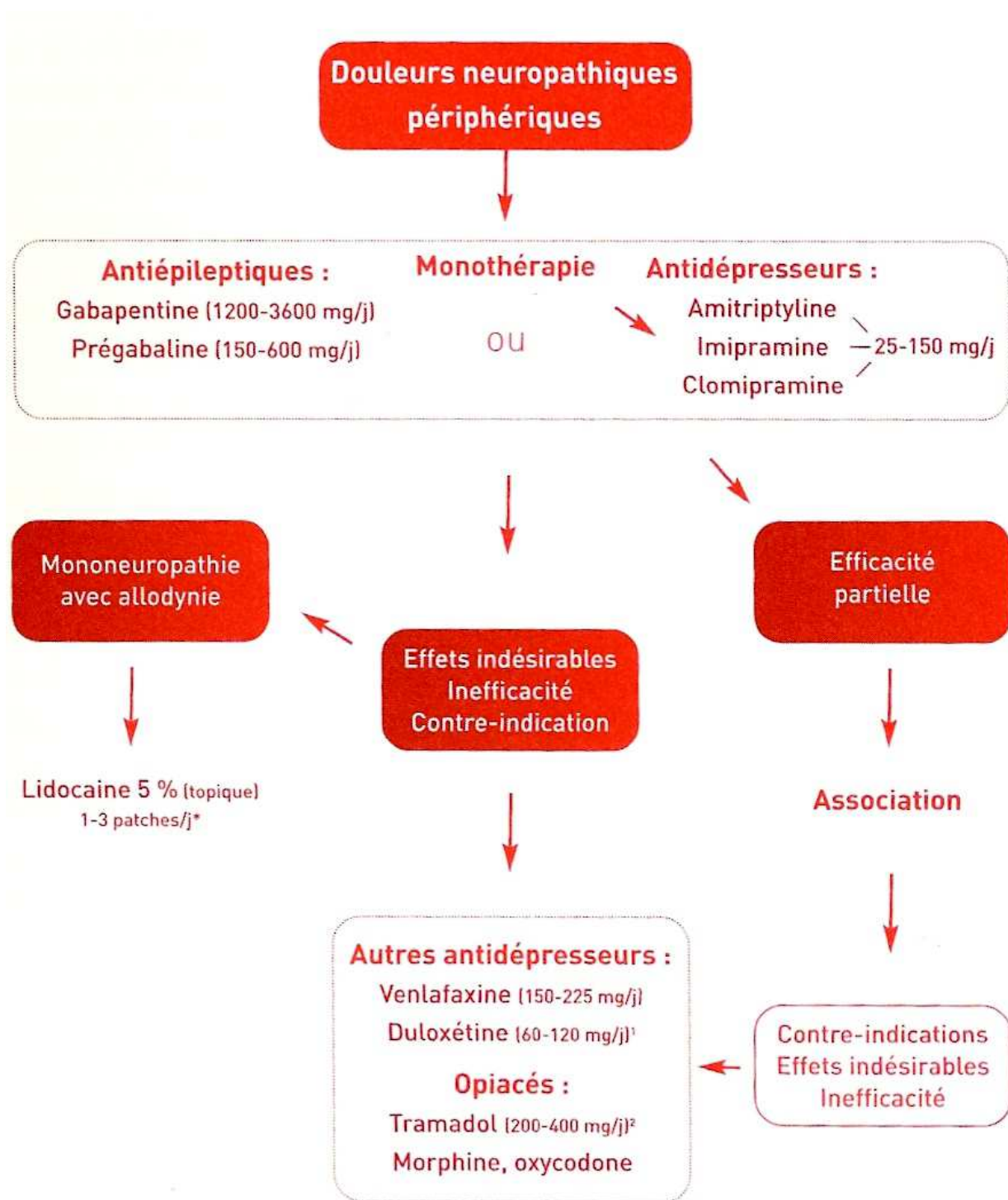


Figure 12 : Les recommandations thérapeutiques des douleurs neuropathiques périphériques (47)

3.1.2 Les antidépresseurs

3.1.2.1 Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques, aussi appelés « dérivés de l'imipramine » ou « imipraminiques », ont été les premières molécules employées dans le traitement des douleurs neuropathiques. (48) Leur mécanisme d'action repose sur un blocage de la recapture des monoamines (sérotonine et adrénaline) et par inhibition des canaux sodiques renforçant les contrôles inhibiteurs descendants vers la corne postérieure de la moelle. (49)

Parmi ces tricycliques mixtes, nous pouvons citer :

- L'amitriptyline (Laroxyl®) qui possède une AMM¹ dans les algies rebelles ;
- L'imipramine (Tofranyl®) ayant une AMM dans les douleurs neuropathiques ;
- La clomipramine (Anafranyl®) dont l'AMM concerne également les douleurs neuropathiques. (50)

Leur effet analgésique apparaît plus rapidement que l'effet antidépresseur et avec des doses plus faibles. (51) Ainsi, les doses peuvent aller de 75 à 100 mg/jour, avec une instauration progressive par paliers de 3 à 7 jours en commençant par 10 à 25 mg/jour. (50)

L'instauration progressive des doses a pour but de limiter l'apparition des effets secondaires très fréquents qui altèrent bien souvent l'observance. Ces effets indésirables sont dits anticholinergiques et adrénolytiques (sécheresse buccale, constipation, sueurs nocturnes, troubles du rythme cardiaque, troubles mictionnels, hypotension, troubles visuels), centraux (sédation, tremblements) et endocriniens (prise de poids). (52)

L'utilisation de ces molécules est contre-indiquée en cas de glaucome, troubles prostatiques, et surtout troubles cardio-vasculaires. (52)

¹ AMM signifie Autorisation de mise sur le marché

3.1.2.2 Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Les IRSNA représentent la nouvelle génération des antidépresseurs. Ils ont l'avantage de présenter beaucoup moins d'effets secondaires. Plus particulièrement, les effets cardiovasculaires sont négligeables. (50)

Parmi ces molécules, nous pouvons citer :

- La venlafaxine (Effexor®), qui a prouvé récemment son efficacité dans le traitement de la douleur neuropathique à des doses allant de 150 à 225 mg/jour mais qui n'a pour le moment pas encore l'AMM dans cette indication ; (50)

- La duloxétine (Cymbalta®), qui a démontré son efficacité à des doses allant de 60 à 120 mg/jour et une sécurité d'emploi dans la douleur neuropathique diabétique périphérique de l'adulte, et a donc obtenue une AMM dans cette indication. (52)

Des méta-analyses ont cependant démontré une efficacité moindre de ces deux dernières molécules par rapport aux tricycliques. Une étude comparative vient renforcer cette affirmation et démontre qu'il y a plus de répondeurs à l'imipramine qu'à la venlafaxine. Il n'y a pas d'étude qui compare l'efficacité de la duloxétine par rapport aux tricycliques. (50)

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, sécheresse de la bouche, somnolence, vertiges, poussées tensionnelles obligeant un contrôle de la tension artérielle. (50)

L'hypertension artérielle, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale sévère sont des contre-indications à l'utilisation de la duloxétine et la venlafaxine. (52)

3.1.3 Les antiépileptiques

3.1.3.1 La gabapentine et la prégabaline

La gabapentine (Neurontin®) est un antiépileptique de seconde génération. Elle possède une AMM dans les douleurs neuropathiques périphériques tels que les neuropathies diabétiques et les douleurs post-zostériennes (seulement cette dernière indication bénéficie d'un remboursement) (52). Quant à la prégabaline (Lyrica®), molécule encore plus récente, l'AMM concerne les douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte. (53) Elles ont une structure relativement similaire et agissent essentiellement en bloquant les canaux calciques qui ont un rôle dans la naissance des activités ectopiques. (53)

Des études multicentriques concernant les douleurs post-zostériennes et les neuropathies diabétiques ont démontré l'effet bénéfique de ces deux molécules sur la douleur, le sommeil mais aussi la qualité de vie des patients. (53)

Leur efficacité s'étend sur les douleurs du membre fantôme, les douleurs neuropathiques du cancer, les douleurs d'origine médullaire. (53)

La posologie pour la gabapentine sera initiée à la dose de 100 mg 3 fois par jour pour atteindre une dose efficace allant de 1200 à 3600 mg par jour. (52) (53)

Pour la prégabaline, l'instauration de traitement se fera à la dose de 150 mg par jour en 2 à 3 prises, la posologie efficace allant de 150 à 600 mg/jour. (52) (53)

Parmi les effets indésirables, nous pouvons citer une somnolence, des vertiges, une sécheresse buccale, une asthénie, une prise de poids, des œdèmes périphériques. (53)

Ces deux molécules ne présentent pas d'interactions médicamenteuses, leur conférant une bonne sécurité d'emploi. (52)

3.1.3.2 La carbamazépine

La carbamazépine fait partie des antiépileptiques de première génération. Elle agit en antagonisant les canaux sodiques induisant au niveau de la lésion nerveuse une inhibition des

décharges ectopiques et probablement, de la libération locale des peptides, concourant à renforcer le stimulus douloureux. (54) C'est pourquoi elle détient une AMM dans les douleurs neuropathiques. Toutefois, c'est surtout dans les névralgies du trijumeau qu'elle a démontré son efficacité. (54) D'ailleurs, son utilisation est de plus en plus restreinte aux névralgies faciales à cause de son rapport bénéfice/risque jugé insuffisant. Ce qui explique pourquoi elle ne figure pas dans les recommandations. (54)

Une surveillance biologique est nécessaire car elle induit une toxicité hématologique. Elle entraîne aussi des troubles digestifs, des vertiges, une somnolence, une confusion, des troubles cognitifs au long terme. (52)

La carbamazépine est un inducteur enzymatique et est donc à l'origine de nombreuses interactions comme avec les contraceptifs hormonaux, le lithium, la miansérine, la simvastatine, l'érythromycine, le jus de pamplemousse et le millepertuis. (52)

Il en va de même pour la phénytoïne (Di-Hydan®) qui n'est pas citée dans les recommandations et est réservée dans la névralgie du trijumeau. (54)

3.1.3.3 La lamotrigine

La lamotrigine (Lamictal®) fait partie des antiépileptiques de deuxième génération. Cette molécule ne dispose pas d'AMM dans les douleurs neuropathiques. (54) Toutefois, des études montrent une efficacité particulière dans les douleurs faisant suite à un AVC, également dans la névralgie du trijumeau et dans les neuropathies toxiques du S.I.D.A. Par contre, cette molécule semble être inactive d'après les résultats de trois études multicentriques dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique. (53) Il est nécessaire de bien respecter la posologie de 200 à 400 mg par jour répartis en deux prises et une titration lente sur deux mois lors de l'installation du traitement pour éviter les effets secondaires rares

mais pouvant être graves (syndrome de Lyell¹, épidermolyse). (53) La lamotrigine présente un rapport bénéfice/risque qui est favorable. (53)

3.1.3.4 Le clonazépam

Le clonazépam (Rivotril®), est une benzodiazépine très fréquemment prescrite dans le traitement des douleurs neuropathiques, probablement car elle possède des effets myorelaxants, sédatifs et anxiolytiques. (53) Cependant, cette molécule n'a pas d'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques. De plus, il n'y a pas d'étude à ce jour démontrant une efficacité dans cette indication. (54) Enfin, cette molécule n'est pas dépourvue d'effets secondaires et entraîne une sédation et une dépendance physique et psychique. (53)

3.1.3.5 Les autres antiépileptiques

Le topiramate (Eptomax®), le lévétiracétam (Keppra®), le zonisamide (Zonegran®) sont des antiépileptiques ne possédant pas d'AMM dans les douleurs neuropathiques mais qui sont parfois prescrits par des spécialistes dans cette indication en cas d'échec des spécialités de première et seconde intention. Elles font également l'objet d'étude sur l'efficacité dans la douleur neuropathique. (54)

3.1.4 Les opiacés et le tramadol

Les opiacés forts tel que la morphine, la méthadone et l'oxycodone peuvent être utilisés pour traiter les douleurs neuropathiques mais ils ne font pas partie des traitements de première et de deuxième intention. (55) Leur usage devra rester très limité et leur prescription sera faite par des spécialistes car ils présentent un risque de dépendance accrue et de nombreux effets indésirables comme la somnolence, des nausées et une constipation. (55)

¹ Le syndrome de Lyell correspond à un état dermatologique potentiellement léthal et induit dans de nombreux cas par un médicament (AINS par exemple), entraînant une réaction du système immunitaire et aboutissant à la nécrose des kératinocytes comme dans une brûlure thermique ou chimique.

Les opiacés faibles tel que la codéine sont régulièrement prescrits en association aux antidépresseurs ou antiépileptiques. (55)

Le tramadol est un agoniste faible des récepteurs morphiniques et inhibe également la recapture de la sérotonine. (55) Il est efficace sur les douleurs neuropathiques d'origine périphérique aux doses allant de 300 à 400 mg par jour. (56) Il présente des effets indésirables tels que des nausées, constipation, céphalées, somnolence, vertiges, sécheresse buccale, troubles de la miction. (56) Les formes à libération prolongée sont souvent mieux tolérées. (56)

3.1.5 Les anesthésiques locaux

3.1.5.1 La lidocaïne

Des compresses adhésives imprégnées de lidocaïne à 5 % (Versatis®) sont indiquées dans le traitement des douleurs post-zostériennes. Elles sont également utilisées hors AMM dans le traitement de lésions nerveuses périphériques associées à une allodynie. (56)

La lidocaïne agit en bloquant les canaux sodiques et supprime donc les décharges ectopiques. La forme patch présente aussi un effet protecteur mécanique sur l'allodynie. (56)

Il est possible d'utiliser un à trois emplâtres simultanément sur une période maximale de 12 heures par jour. (52)

L'efficacité de ces patchs reste modérée par rapport au placebo, ce qui est probablement dû à l'effet protecteur mécanique sur l'allodynie de ce dernier. (56)

En revanche, ce patch offre une très grande sécurité d'emploi, tout particulièrement chez le sujet âgé, ou si le patient a d'autres traitements concomitants, la diffusion de la lidocaïne restant locale. (56) De plus, il n'y a pas besoin de titration. Les principaux effets indésirables sont locaux : brûlures, érythème, prurit au site d'application. (52)

3.2 Traitements non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux représentent un vaste domaine thérapeutique. La plupart du temps, ils viennent compléter les traitements médicamenteux. Certains nécessitent d'être réalisés au sein de structures adaptées et par des spécialistes.

3.2.1 La neurostimulation

3.2.1.1 La neurostimulation transcutanée

La neurostimulation transcutanée a pour modèle la « théorie du portillon », également appelée théorie du « gate-contrôle » que nous avons développé plus haut. Cette technique est non invasive, simple, pouvant être réalisée par le patient à domicile.

Cette méthode peut être employée dans des douleurs neuropathiques d'origine périphérique : sciatalgie chronique, douleur post-zostérienne, lors de lésions tronculaires ou plexiques distales par exemples.

Il est nécessaire que les douleurs à traiter soient localisées, dont le territoire est innervé par un nerf stimuable.

3.2.2 Autres

Une multitude d'autres approches peuvent être employées selon l'origine de la douleur neuropathique. Parmi elles, nous pouvons citer la mésothérapie, l'approche psychologique, les techniques neurochirurgicales.

Partie 2 : La capsaïcine

1 Origine et découverte de la capsaïcine

1.1 Composé actif du piment

La capsaïcine est une molécule issue du piment, le fruit d'une plante appartenant au genre *Capsicum*, famille des Solanacées. Il s'agit d'une plante annuelle originaire d'Amérique du sud et des Antilles. (57) L'arrivée du piment en Europe a eu lieu au XVIème siècle, grâce aux grands voyageurs, notamment Christophe Colomb, qui en ramena à la cour du Portugal. (57)

Le genre *Capsicum* a été instauré par Tournefort¹ en 1719. (57) Il existe de nombreuses variétés et espèces. Parmi elles, on peut retrouver (57) :

- *Capsicum annuum* (Figure 13)
- *Capsicum baccatum*
- *Capsicum chinense*
- *Capsicum frutescens*
- *Capsicum pubescens*

Capsicum annuum et *Capsicum frutescens* sont deux espèces très similaires et certains scientifiques ne considèrent pas qu'il s'agisse de deux espèces différentes. (57)

Capsicum annuum est une plante herbacée annuelle de hauteur allant de 20 à 40 cm. Les feuilles sont vertes, ovales voire lancéolées, avec des nervures marquées et plus claires. Les fleurs sont solitaires, axillaires, les pétales sont au nombre de six. Les fruits sont charnus, de forme très variable mais souvent pointue. Ils peuvent être dressés ou alors pendants. Ils

¹ Joseph Pitton de Tournefort est né en 1656 et mort en 1708. Il était un botaniste français. (58)

sont de couleur jaune, orange, rouge, violet ou vert selon la maturité et selon la variété. Leur saveur peut être douce ou forte. (59)

Seules certaines variétés de piments contiennent de la capsaïcine. Par exemple, le red chili, le red rawit et le green rawit issus de *Capsicum annuum* contiennent respectivement 0,83 %, 1,85 % et 2,11 % de capsaïcine. (60)

Le green paprika, le yellow paprika et le red paprika sont des variétés de *Capsicum annuum*. Elles ne contiennent pas de capsaïcine. (60)

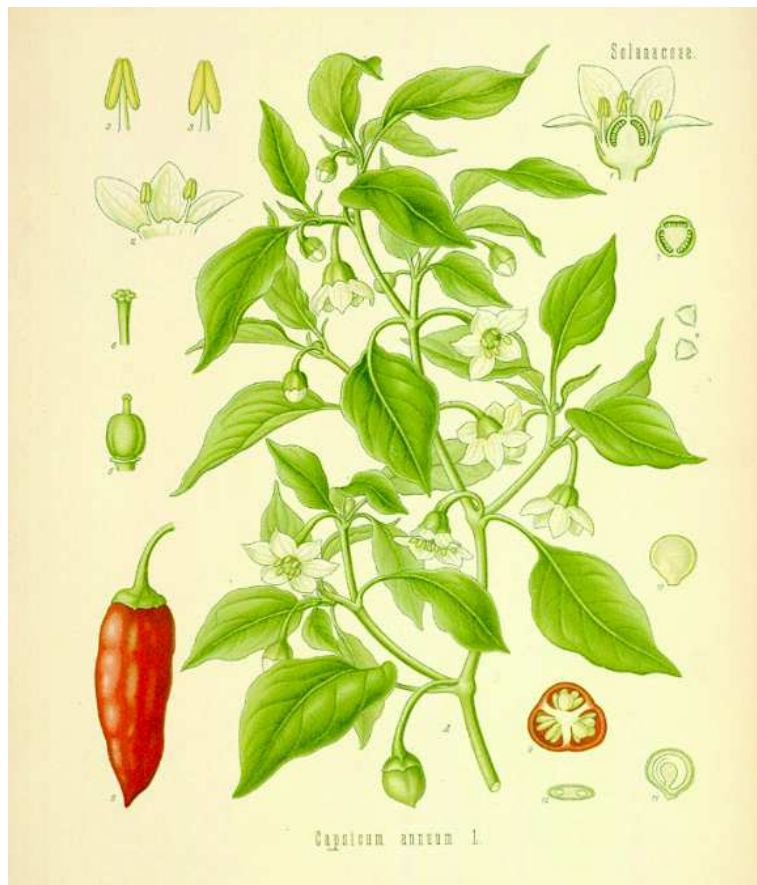


Figure 13 : *Capsicum annuum* (61)

Le piment est constitué de différents éléments chimiques. On y retrouve des caroténoïdes, de la vitamine C, de l'huile végétale, des résines, des minéraux, des protides, des glucides, de l'eau, mais surtout un composant chimique essentiel, la capsaïcine. (57) Cette

dernière est localisée dans le tissu placentaire du fruit. Elle est irritante pour les mammifères et va provoquer une sensation de brûlure des tissus qui y sont en contact. (57)

Pour la plante, la capsaïcine est un métabolite secondaire qu'elle produit, afin de se protéger contre certains herbivores et champignons qui peuvent nuire à sa reproduction ou à son développement. (57)

1.2 Structure et découverte de la capsaïcine

La capsaïcine, de formule chimique 8-méthyl-N-vanillyl-6-nonénamide ($C_{18}H_{27}NO_3$), est apparenté à la famille des alcaloïdes. (60) Elle est composée d'un groupe vanillyle (tête), d'un groupement amide (cou) et d'une longue chaîne carbonée (queue) (Figure 14). (62)

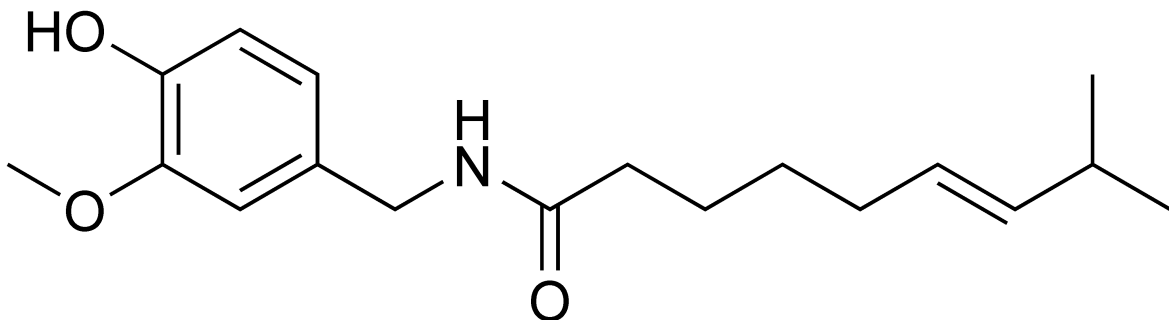


Figure 14 : Formule chimique de la capsaïcine (63)

Elle a été découverte et extraite à partir du fruit de *Capsicum* pour la première fois en 1816 par le pharmacien-chimiste Christian Friedrich Bucholz (1770-1818) qui la nomma « capsicin ». Elle sera isolée sous forme pure en 1898 par Karl Micko. La première synthèse aura lieu un siècle plus tard, en 1930 par E. Spath et S.F Darling. (64)

Des substances similaires à la capsaïcine ont été isolées du piment en quantité plus faible, formant une famille nommée les capsaïcinoïdes. On y retrouve par ordre de concentration décroissante la capsaïcine, la dihydrocapsaïcine, la nordihydrocapsaïcine, l'homodihydrocapsaïcine et l'homocapsaïcine. (64)

1.3 Utilisation de la capsaïcine en médecine traditionnelle

Le piment est principalement connu en alimentation pour donner de l'épice ou de la chaleur ajoutée aux plats. C'est la capsaïcine qui, en contact avec les muqueuses, donne cette sensation de chaleur. (57)

Le piment est également utilisé en médecine traditionnelle. Les usages par voie orale ou locale sont multiples (57) (65) :

En ophtalmologie :

- Dans les pays chauds, son utilisation sous forme de suc étendu d'eau servait à traiter l'ophtalmie ;
- Au Congo, le jus des feuilles du piment de Cayenne est recommandé en collyres pour traiter les conjonctivites ;

En ORL :

- Le docteur Henri Leclerc¹ recommandait l'usage des piments mélangés à une pommade pour soigner les bourdonnements d'oreille ;

Dans les troubles digestifs :

- Dans les pays chauds le piment était utilisé par voie orale en tant que sialagogue et pour favoriser la digestion ;
- Les Maltais l'utilisaient en tant que vomitif ;
- Dans la médecine traditionnelle chinoise, la saveur piquante du piment est associée au gros intestin. Elle amène vers l'extérieur les liquides de l'organisme et favorise donc la digestion ;

Dans la douleur :

- C'est un analgésique dans les douleurs dentaires ;
- Il soulage la sciatique ;
- Au Congo, le fruit est utilisé en friction pour traiter les douleurs articulaires ;

¹ Henri Leclerc (1870-1955) était un médecin français spécialisé dans la phytothérapie. (66)

Dans les infections :

- Il est utilisé en tant qu'antiseptique pour soigner la gangrène ;
- Son pouvoir anti-infectieux soigne également le typhus ;
- Les arabes l'utilisent en tant qu'antidysentérique ;
- Les anglais utilisent son pouvoir anti-infectieux pour traiter la variole, la rougeole et la scarlatine ;

En pneumologie :

- Dans la médecine traditionnelle chinoise, la saveur piquante du piment est associée aux poumons. Le fruit est utilisé comme expectorant ;
- Dans la Grèce antique, Hippocrate recommandait l'usage des piments pour soigner les infections respiratoires.

1.4 Famille des vanilloïdes

La famille des vanilloïdes regroupe les composés chimiques qui contiennent un groupe vanillyle (Figure 15), responsable de l'activité biologique de ces molécules. (65) Ce groupement se compose d'un noyau benzyle substitué par un groupe hydroxyle (phénol) et un groupe méthoxy.

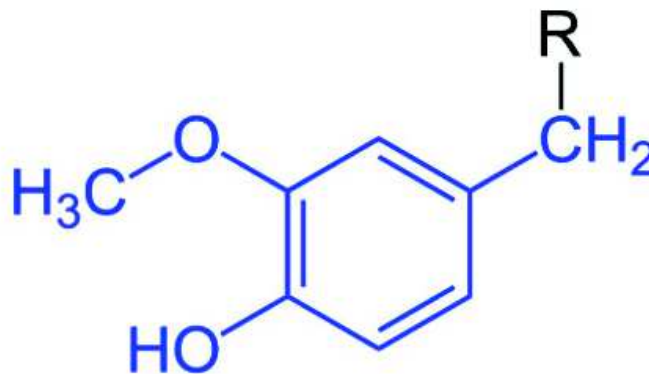


Figure 15 : Structure chimique d'un groupe vanillyle (67)

La vanilline de la vanille fait partie de cette famille, tout comme l'eugénol des clous de girofle et le zingérone du gingembre (Figure 16). (65)

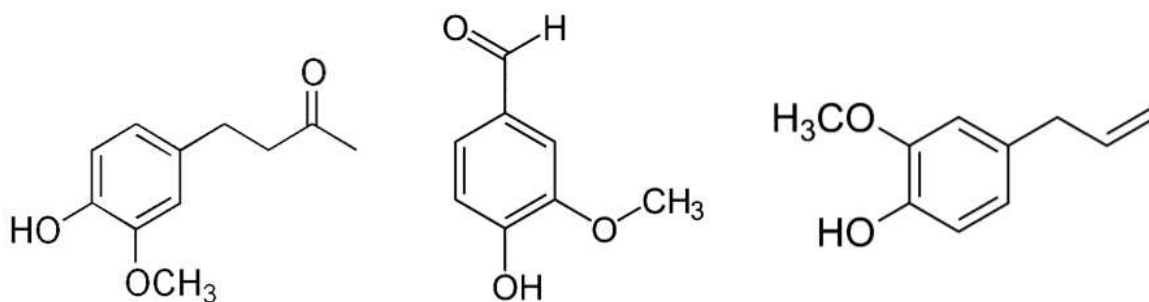


Figure 16 : Structure chimique du zingérone à gauche, de la vanilline au milieu, de l'eugénol à droite

2 Mécanisme d'action de la capsaïcine

2.1 Découverte, classification et structure biologique des récepteurs TRPV1¹

La capsaïcine est un agoniste hautement sélectif du récepteur vanilloïde de type 1 à potentiel de récepteur transitoire (TRPV1). Ce récepteur fait partie de la super famille des TRP (récepteurs thermosensibles). Il est le premier d'une sous-famille de récepteurs canaux ioniques sensibles aux vanilloïdes : les TRPV. (68)

Le premier clonage du gène codant pour TRPV1 a eu lieu en 1997, à partir de la racine ganglionnaire dorsale de rat (62). A ce jour, TRPV1 a été cloné à partir des tissus humains, du cochon de guinée, du lapin, de la souris et du porc. (60)

L'avancée sur la structure biologique de TRPV1 a eu lieu en 2013. C'est au moyen d'une caméra de détection directe et à la technique de cryo-microscopie électronique² qu'on a

¹ TRPV1 signifie Transient Receptor Potential Vanilloid de type 1

² La cryo-microscopie électronique consiste à congeler très rapidement des échantillons sous forme hydratée dans de l'éthane liquide.

pu déterminer la structure sous forme de canal fermé avec une haute résolution (Figure 18). Sera par la suite déterminée la structure ouverte sous forme de résolution atomique. (62)

Le récepteur TRPV1 est un récepteur membranaire de nature protéique. C'est un enchainement de 839 acides aminés. (69) C'est un canal tétramérique constitué de six segments hélicoïdaux transmembranaires formant les sous-unités S1 à S6 (Figure 17), et un récepteur de type canaux cations non sélectif qui laisse principalement passer du calcium, mais également par ordre décroissant du magnésium, du sodium, du potassium. (62) Les ions vont passer au travers d'un pore situé dans un domaine hydrophobe entre le segment S5 et le segment S6. (60) Des sites de phosphorylation pour la protéine kinase A, la protéine kinase C et la protéine kinase Ca^{2+} calmoduline-dépendante sont présents sur toutes les sous-unités du récepteur. Il existe également de nombreux sites de glycosylation. Ces domaines vont jouer un rôle primordial dans la régulation de TRPV1. (68) La capsaïcine, elle, va se lier au niveau du troisième et cinquième domaine transmembranaire (Figure 18) impliquant des résidus tyrosine (acide aminé n°511) et thréonine (acide aminé n°550). (62)

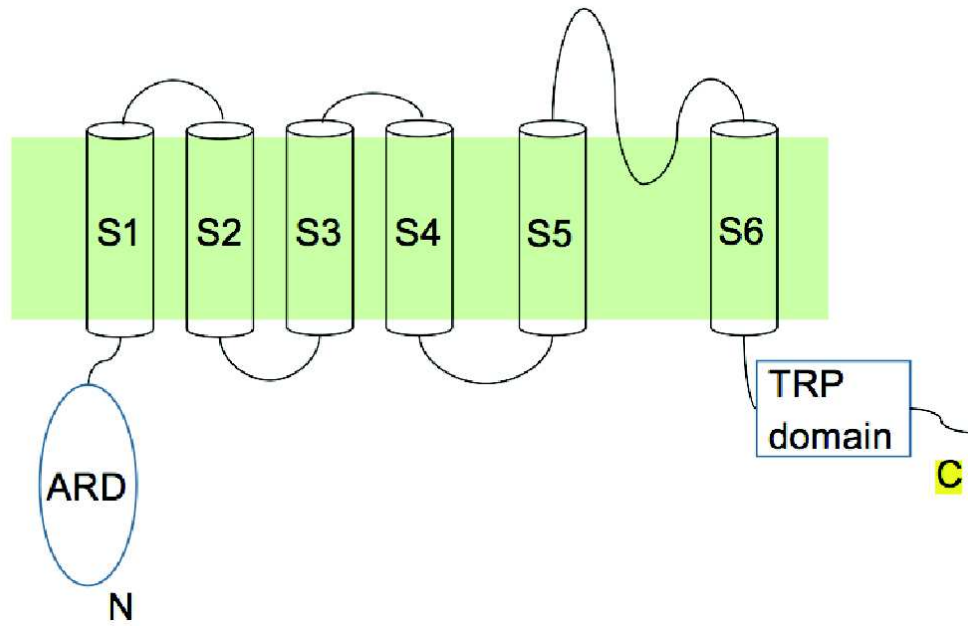


Figure 17 : Topologie de TRPV1, avec en vert la membrane (62)

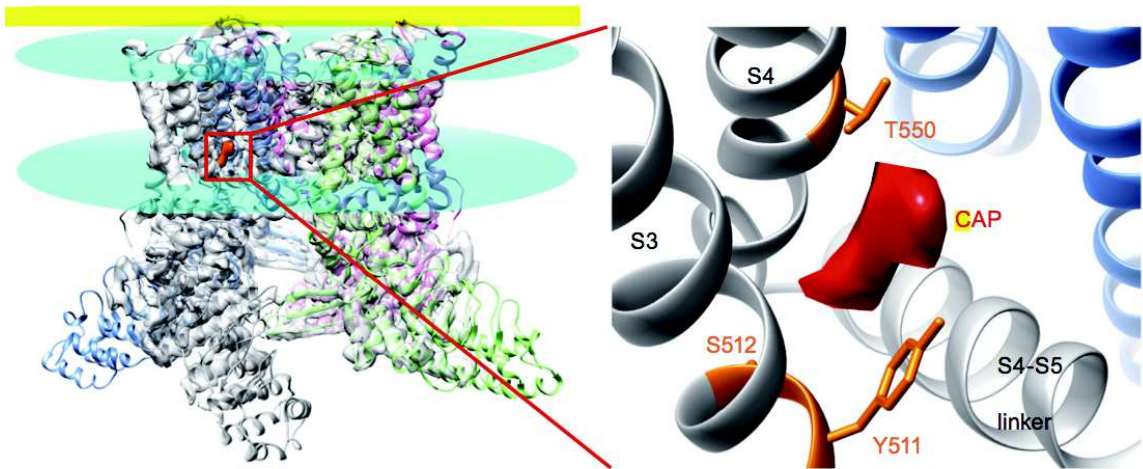


Figure 18 : Structure de TRPV1 chez le rat en haute résolution déterminée par cryo-EM à gauche et zoom sur le site de liaison de la capsaïcine à droite (62)

2.2 Régulation du canal TRPV1

Le canal TRPV1 va être modulé par deux catégories de molécules : celles qui vont provoquer une ouverture du canal, appelées les activateurs et celles qui vont engendrer la fermeture du canal ou qui vont empêcher l'ouverture de celui-ci, les inhibiteurs (Figure 17).

2.2.1 Les agents activateurs

TRPV1 va être activé soit :

- De manière directe par les stimuli physiques et chimiques suivants :
 - La température supérieure à 43°C ;
 - Un pH extra-cellulaire bas ;
 - La liaison de vanilloïdes, notamment la capsaïcine ;
 - La résinifératoxine (RTX), provenant du latex d'*Euphorbia resinifera* ;
 - Les produits de la 12-lipoxygénase;
 - L'anandamide.
- De manière indirecte par :
 - Des facteurs de croissance (NGF) ;
 - Des lipides ;
 - Des molécules de l'inflammation (prostaglandines, bradykinines, leucotriènes, sérotonine, l'histamine, l'ATP...).

Les agents qui agissent indirectement augmentent les chances d'ouverture du canal *via* des messagers secondaires soit par l'abaissement du seuil d'activation par la chaleur, grâce à des phénomènes de phosphorylation par la PKA et la PKC, soit par la levée d'inhibition du phosphatidylinositol-4,5-biphosphate (PIP₂) : C'est la phospholipase C qui va hydrolyser PIP₂. (68)

2.2.2 Les agents inhibiteurs

La liaison entre la capsaïcine et le récepteur TRPV1 peut induire un rétrocontrôle négatif sur ce dernier et donc entraîner sa fermeture. Le calcium qui entre dans le canal va

former un complexe avec la calmoduline qui va inhiber le courant induit par la capsaïcine. C'est une inhibition calcium dépendante.

D'autre part, le courant calcique ainsi que l'exocytose de neuropeptides induits par la capsaïcine peuvent être inhibés par certains cannabinoïdes en présence de calcium. Ce processus se fait au moyen d'une voie de transduction mettant en jeu la calcineurine.

Egalement, l'activation du récepteur SSIR4¹ entraîne une régulation négative de TRPV1, et donc un effet analgésique.

Enfin, les courants induits par TRPV1 peuvent être inhibés suite à l'activation des récepteurs opioïdes μ au cours d'une inflammation au moyen de voies de transduction mettant en jeu des protéines $G_{i/o}$ et l'AMPc. (68)

¹ SSIR4 signifie Somatostatin Receptor 4

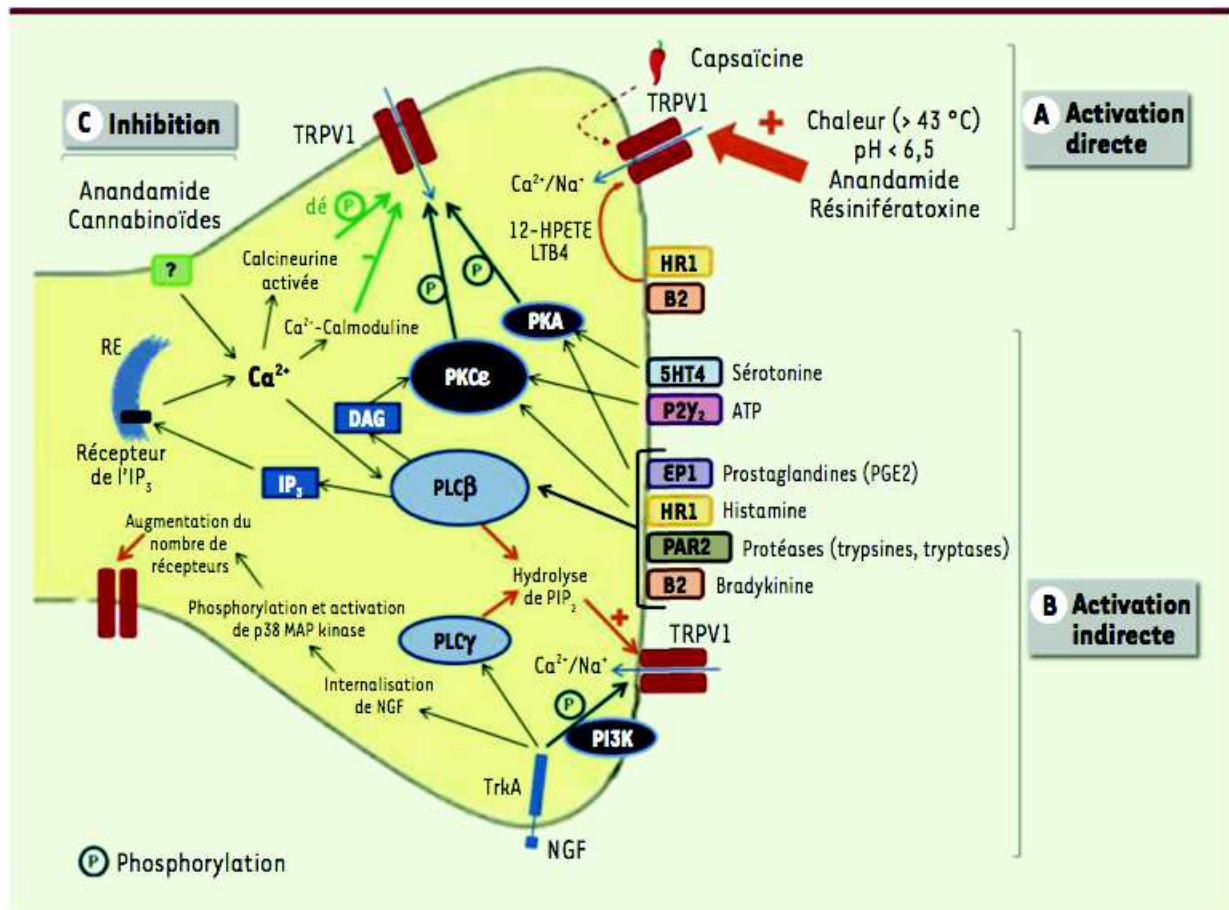


Figure 19 : Régulation de TRPV1. Après une lésion tissulaire, les composants de l'inflammation entraînent l'activation de TRPV1 via des messagers secondaires. L'histamine provoque l'ouverture du canal par des phénomènes de phosphorylation et par la formation de produits de la lipoxygénase (12-HPETE). Les bradykinines ouvrent le canal de manière indirecte en levant l'inhibition induite par PIP₂ et en produisant des métabolites de l'acide arachidonique (12-HPETE et LTB₄). Les protéases activent PAR2 en le clivant et sensibilisent TRPV1 par l'activation et la translocation de PKCε et de PKA. L'ATP au moyen du récepteur purinergique P2Y₂ exerce un rôle dans la thermnociception. Les cannabinoïdes et l'anandamide inhibent le courant induit par l'activation du canal en présence de médiateurs de l'inflammation. L'activité de TRPV1 est potentialisée par la fixation de NGF sur son récepteur TrkA : par phosphorylation via la PI3K, par hydrolyse de PIP₂ et par augmentation du nombre de récepteurs de la membrane via l'activation de p38 MAP kinase. B2 : bradykinin receptor 2 ; CB1 : cannabinoïd receptor 1 ; DAG : diacylglycérol ; 12-HPETE : acide 12-hydroperoxyéicosanoïque ; HR1 : histamine receptor 1 ; 5-HT₄ : hydroxytryptamine (serotonin) receptor 4 ; IP₃ : inositol triphosphate ; LTB₄ : leucotriène B₄ ; NGF : nerve growth factor ; PAR2 : protease activated receptor 2 ; PGE₂ : prostaglandine E₂ ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ; PIP₂ : phosphatidylinositol 4,5-biphosphate ; PKA : protéine kinase A ; PKC : protéine kinase C ; PLC : phospholipase C ; P2Y₂ : P2Y purino-receptor 2 ; RE : réticulum endoplasmique. (68)

2.3 Activation de TRPV1 par la capsaïcine

La longue chaîne acide (la queue) de la capsaïcine et le groupement amide (le cou) vont entrer en contact en premier avec le récepteur TRPV1, au moyen de liaisons de Van der Waals pour la queue, et de liaisons hydrogènes pour le cou. Ensuite, le groupe vanillyle (la tête) va former une liaison hydrogène avec la partie E570 chez l'humain sur le segment S4-S5 (Figure 20). Cela va alors permettre de stabiliser les mouvements extérieurs et cela va

conduire à un changement de conformation et à l'ouverture du canal (Figure 21). Les ions Na^+ et Ca^{2+} entrent alors dans le cytoplasme de la cellule. (62)

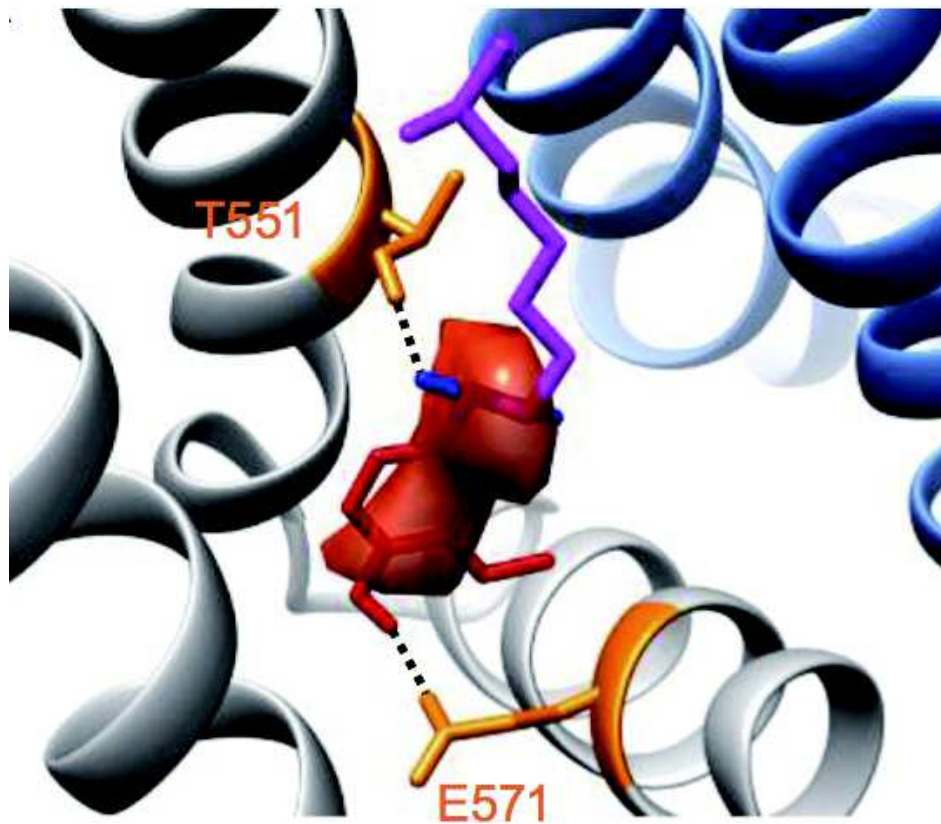


Figure 20 : Modélisation de la capsaïcine au niveau du site de liaison du récepteur (62)

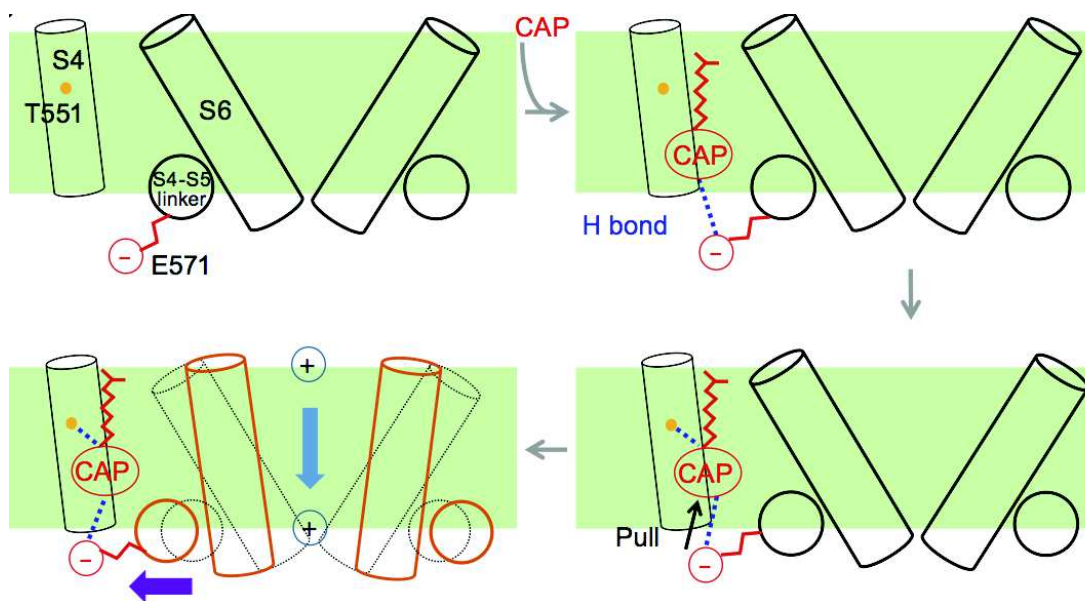


Figure 21 : Schéma représentant l'ouverture du canal TRPV1 suite à la liaison de la capsaïcine (62)

Les récepteurs TRPV1 sont localisés au niveau de l'extrémité périphérique des neurones sensitifs de petit diamètre : les fibres A δ et les fibres C, véhiculant la douleur. (68)

C'est ici que débute la transmission du message douloureux. La capsaïcine va provoquer un courant entrant dépolarisant après fixation au niveau des récepteurs TRPV1 ce qui va entraîner un potentiel d'action. Les corps cellulaires de ces neurones nociceptifs se trouvent au niveau des ganglions rachidiens dorsaux. Puis la propagation du message douloureux se fait grâce à la voie spinothalamique, plus précisément par la corne dorsale de la moelle épinière et le thalamus. Les fibres spinales vont croiser la ligne médiane pour aller vers la corne antérieure et latérale de la moelle épinière. La voie spinothalamique va ensuite remonter jusqu'au thalamus. La nature et l'intensité de la douleur seront ensuite traitées au niveau du cortex somato-sensoriel (Figure 22). (68) La capsaïcine elle, provoque rapidement des brûlures, des irritations et ensuite une perte de sensibilité pouvant aller de quelques secondes à plusieurs minutes. Il paraît donc illogique d'utiliser la capsaïcine dans le traitement de la douleur. Toutefois, l'excitation répétée des récepteurs TRPV1 va entraîner une désensibilisation de ces derniers. (68) Ils apparaissent et disparaissent naturellement à la surface membranaire selon un cycle de renouvellement nécessaire à leur fonctionnement. A saturation, ce recyclage diminue et les récepteurs TRPV1 apparaissent de moins en moins à la surface des fibres. Cela va, par conséquent, provoquer une inactivation des fibres sensibles et entraîner une perte d'intégration du message douloureux. On aura alors une analgésie. Ces modifications induites par la capsaïcine sont réversibles. (60)

Ce phénomène de désensibilisation est intéressant dans la recherche de traitements analgésiques pour traiter les douleurs neuropathiques, notamment liées à l'atteinte des petites fibres qui expriment TRPV1. Plusieurs molécules ont été développées par les laboratoires pharmaceutiques comme analgésiques potentiels agissant sur TRPV1 mais beaucoup d'entre

elles provoquent des effets indésirables à type de brûlures. Le but actuel est donc de trouver des molécules qui ne présenteraient pas d'effets indésirables. (68)

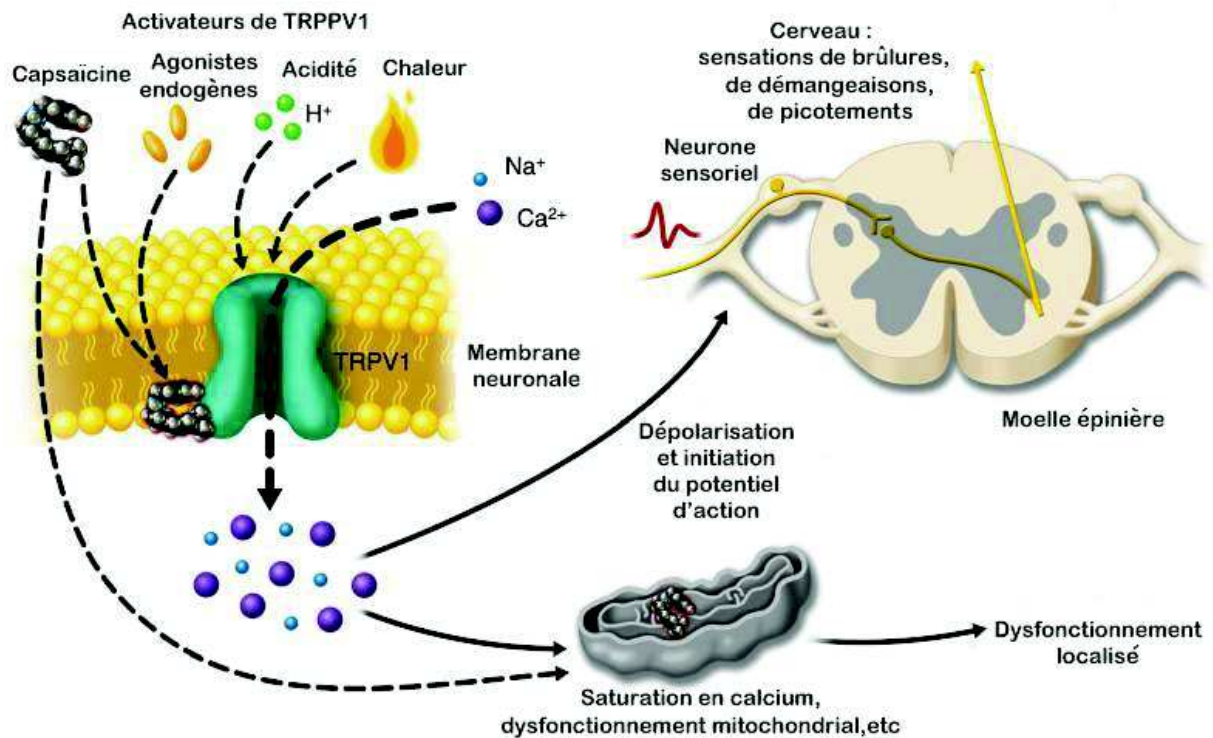


Figure 22 : Intégration et transmission du message nerveux (70)

2.4 Localisation des récepteurs TRPV1

Comme il est précisé précédemment, on retrouve TRPV1 au niveau de l'extrémité périphérique des neurones sensitifs de petit diamètre. Chez l'humain, on peut les localiser au niveau de l'enveloppe cutanée, des muqueuses, dans le cerveau, les reins, le pancréas, les testicules, l'utérus, la rate, l'estomac, le petit intestin, les poumons, la vessie et le foie. (60)

3 Utilisation de la capsaïcine en thérapeutique

3.1 Les différentes présentations pharmaceutiques

3.1.1 Zostrix®

3.1.1.1 Forme pharmaceutique

Zostrix® est une crème pour application cutanée, dont la substance active est la capsaïcine. Cette spécialité est disponible en trois dosages : 0,025 %, 0,033 % et 0,075 %.
(71) (72) (73)

3.1.1.2 Conditions de commercialisation et de prescription

Ce médicament ne possède pas d'AMM. En revanche, il bénéficie d'une ATU, ce qui lui permet d'être utilisé en dehors du cadre des essais cliniques, mais il ne peut être dispensé que par les pharmacies d'établissement de santé. (71) (72) (73)

3.1.1.3 Indications

Zostrix® 0,025 % et Zostrix® 0,075 % ont une indication dans les douleurs neuropathiques d'origine diabétique (diabète de type I et diabète de type II), dans les névralgies notamment post-chirurgicales, dans les douleurs post-zostériennes, dans les douleurs de l'arthrose. (71) (73)

Zostrix® 0,033 % est indiqué dans le traitement de courte durée de la douleur dans ses formes mineures, notamment dans l'arthrite, les douleurs dorsales, les entorses, les foulures.
(72)

3.1.1.4 Posologie et mode d'administration

Cette crème nécessite une application sur la zone à traiter allant de 3 à 4 fois par jour et demande une utilisation continue allant de 2 à 6 semaines pour obtenir un résultat. (71) (72)
(73)

Zostrix® ne devra pas être appliqué si la peau est lésée, blessée ou irritée. Lors de l'application, une sensation de brûlure peut être ressentie. Ceci est dû au mode d'action de la capsaïcine. (71) (72) (73)

3.1.2 Qutenza®

3.1.2.1 Description du patch

Qutenza® est un patch cutané qui libère une forte dose de capsaïcine : 179 mg. Ce qui correspond à 640 mg/cm² de substance active. Chaque patch mesure 14 cm de large sur 20 cm de long, ce qui équivaut à une surface totale de 280 cm². Il est destiné à être appliqué à l'endroit où la douleur est ressentie. (74)

Ce patch est composé d'une face adhésive dans laquelle est contenue la capsaïcine, et d'une couche externe qui constitue le support. Un film de protection, transparent, sans impression et coupé dans la diagonale vient recouvrir et protéger la face adhésive. (74)

Qutenza® est disponible en kit d'un ou deux patches ainsi qu'un tube de cinquante grammes de gel nettoyant (Figure 23). (74)



Figure 23 : Photo représentant le nécessaire pour une cure : le patch Qutenza, le gel nettoyant, la paire de gants en nitrile, la poche réfrigérée, le guide d'utilisation (75)

3.1.2.2 Rappel sur la forme patch

Le patch est aussi appelé timbre ou dispositif transdermique. Il sert à administrer une dose de médicament au travers de la peau de manière contrôlée et durant une période déterminée. (76)

Il existe deux types de dispositifs transdermiques :

- **Les systèmes réservoirs**, composés d'un réservoir qui contient le principe actif en solution ou suspension, et d'une membrane semi-perméable qui libère le principe actif à vitesse constante et de manière continue (Figure 24). On dit que la libération est contrôlée . (76)
- **Les systèmes matriciels**, composés d'une masse polymérique qui contient le principe actif sous forme dissoute ou dispersée (Figure 24). On appelle cela un système à libération modifiée : c'est le pouvoir de diffusion du principe actif qui contrôle sa libération. La peau est

le facteur limitant de la pénétration et la résorption. Ces patchs peuvent être coupés, contrairement aux patchs à système de réservoir. Cependant, dans tous les cas, toujours se référer au résumé des caractéristiques du produit pour savoir si on peut couper le patch ou non car il existe des exceptions. Qutenza® est un exemple de patch à système matriciel qui peut être coupé. (76)

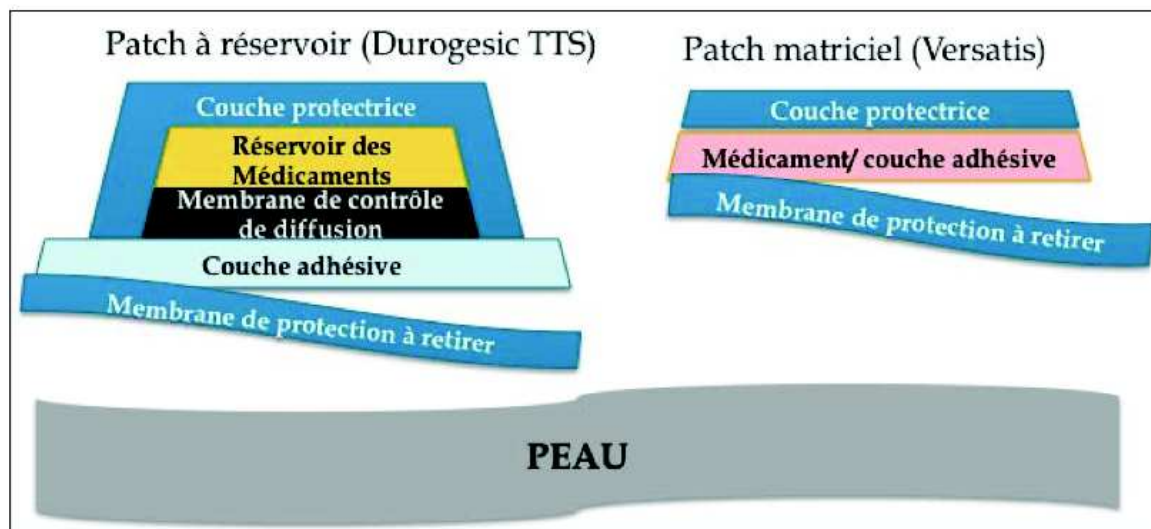


Figure 24 : Schéma représentant à gauche : le système réservoir, et à droite : le système matriciel (76)

Le patch antalgique est un dispositif d'administration transdermique d'un agent agissant localement ou par voie systémique sur la douleur.

Selon la nature de l'agent antalgique, le patch doit être mis sur la zone douloureuse pour un effet topique, c'est le cas de Qutenza®. Il entraîne une réduction de la conduction nerveuse nociceptive, au niveau des nocicepteurs cutanés des fibres C et Aδ et/ou de la réaction inflammatoire localement (AINS), en faveur d'un effet topique, ou alors à distance du site, puisque l'efficacité repose sur une action systémique (opioïdes type fentanyl). Le médicament va alors diffuser dans la vascularisation dermique, puis dans la circulation générale. (76)

3.1.2.3 Conditions de commercialisation et de prescription

L'autorisation de mise sur le marché de Qutenza® date du 15 Mai 2009. Il a dans un premier temps, été commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Astellas, puis les droits exclusifs ont ensuite été transférés au laboratoire allemand Grünenthal. (76)

Le médicament est classé dans les anesthésiques. Il fait partie de la Liste I¹, il est donc soumis à prescription médicale. Son usage est réservé à l'hôpital. (78)

3.1.2.4 Indications

Qutenza® est un patch cutané de capsaïcine à forte concentration (8%), indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes. Il peut être utilisé soit seul, ou en association avec d'autres traitements antidouleurs. (79)

Toutefois, il est réservé aux patients en échec aux traitements classiques des douleurs neuropathiques autre que diabétiques. (79)

Il est à noter que depuis juillet 2015, Qutenza® bénéficie d'une extension d'indication pour le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique. En revanche, le laboratoire n'a pas demandé le remboursement dans cette extension d'indication. (79)

La procédure qui définit son mode d'application réserve son usage uniquement dans des structures spécialisées de prise en charge de la douleur. Cela nécessite donc une hospitalisation en hôpital de jour. La pose du patch nécessite des soignants habilités ayant suivi une formation spécifique. (79)

¹ Les médicaments sur listes I soumis à prescription médicale et ne peuvent être délivrés que pour la durée de traitement mentionnée sur l'ordonnance.

3.1.2.5 Pharmacocinétique

La capsaïcine renfermée dans Qutenza® est libérée dans la peau. La substance active va être libérée du patch de manière linéaire au cours de l'application. Sur une durée d'une heure, il est estimé qu'à peu près 1% de la capsaïcine est absorbée par les couches de l'épiderme et du derme. (80)

L'absorption systémique de la capsaïcine est faible et transitoire. Une analyse de pharmacocinétique de population de patients traités durant 60 à 90 minutes, démontre que les taux de capsaïcine dans le plasma diminuaient rapidement avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 130 minutes. (74)

Au cours des études cliniques chez l'homme, aucun métabolite n'a été retrouvé dans le plasma des patients. (80)

Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques, et insuffisants rénaux.(80)

3.1.2.6 Protocole d'utilisation

- précautions d'utilisation et surveillance

Chez les patients présentant une hypertension artérielle instable ou bien mal contrôlée ou encore présentant des antécédents cardiovasculaires, il faudra faire attention au stress potentiel que peut engendrer la procédure, et qui pourrait entraîner des effets indésirables cardiovasculaires. (81)

Chez tous les patients, il faudra contrôler la pression artérielle avant et pendant l'application du patch. La douleur induite par le traitement peut entraîner une augmentation temporaire de la pression artérielle. (81)

La douleur ressentie par le patient devra être évaluée au moyen d'une Echelle Numérique¹, ou une Echelle Verbale Simple², avant, pendant, et après l'application. (84)

Chez les patients diabétiques présentant une neuropathie distale et/ou une insuffisance vasculaire, il faudra prêter une attention particulière au risque de lésions cutanées au niveau du site d'application du patch. Il sera, par conséquent, imposé un examen minutieux des pieds avant le traitement, mais également lors des visites ultérieures. (81)

En cas de tolérance aux opiacés, il faudra prévoir une alternative pour réduire la douleur si le patient présente une gêne pendant le traitement. En effet, ces patients peuvent ne pas répondre à des antalgiques opiacés utilisés par voie orale pour réduire la douleur aiguë. (81)

En cas de douleur intense au cours du traitement, il faut enlever le patch et vérifier qu'il n'y a pas de brûlure chimique sur la peau.

Avant chaque application, la peau doit être inspectée pour s'assurer de l'absence de lésions ou d'ulcérations cutanées. (81)

Il faudra prêter une attention particulière pour les patients ayant des modifications antérieures de la fonction sensorielle. (81)

Il sera nécessaire de prévenir le patient du risque de réduction de la fonction sensorielle après le traitement. Ceci est temporaire. Il faudra également avertir du risque important de réactions cutanées au niveau du site d'application comme la sensation de

¹ L'échelle numérique de la douleur est une échelle d'autoévaluation pour les patients adultes et pour tout type de douleur. Le patient doit noter la douleur ressentie de 0 à 10. La note de 0 signifie qu'il n'y a pas de douleur et la note de 10 correspond à la douleur maximale imaginable. (82)

² L'échelle verbale simple est une échelle d'autoévaluation de la douleur. Elle est constituée de 5 catégories chacune associées à un score : 0 signifie pas de douleur, 1 signifie douleur faible, 2 signifie douleur modérée, 3 signifie douleur intense, 4 signifie douleur extrêmement intense. (83)

brûlure, un érythème, un prurit, un gonflement. Ces réactions sont transitoires. Dans des cas plus rares, des lésions cutanées plus graves comme des brûlures ont été constatées. (81)

Tout effet indésirable pouvant être lié à l'application de Qutenza® devra être déclaré au centre régional de pharmacovigilance. (81)

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients est une contre-indication au traitement. (84)

Le réseau régional de la douleur en Basse-Normandie¹ propose une feuille de surveillance pouvant être utilisée lors de l'application de Qutenza® (Annexe 3). Elle regroupe différents paramètres physiologiques comme la température corporelle, la tension artérielle, la fonction urinaire, le nombre de battements cardiaques par minute, mais aussi le niveau de douleur ressenti, la prise ou non de médicaments au cours du traitement, et ce à différents intervalles de temps. (84)

- Précautions d'utilisation pratique

L'application du patch doit se faire dans une pièce correctement ventilée ou aérée, mais sans courant d'air. (81)

Pendant la manipulation de Qutenza®, il est imposé le port de gant en nitrile. Les gants en latex n'assurent pas une protection correcte. Il est également recommandé de porter un masque et des lunettes de protection. (81)

Il conviendra de ne pas appliquer le médicament sur une peau lésée, mais également sur le visage, au dessus de la limite du cuir chevelu, à proximité des yeux et des muqueuses. (81)

¹ Le réseau régional de la douleur en Basse-Normandie est né de la volonté des professionnels de santé du domaine de la douleur. Son but étant l'amélioration de la qualité en matière de douleur. Il a été officialisé en 2001 par la signature d'une convention par 13 établissements publics et participants au service public hospitalier (PSPH). Il en compte aujourd'hui 56. (85)

Le patch usagé et le matériel associé doivent être jetés dans un sac en polyéthylène pour déchets médicaux. (81)

-Identification de la zone à traiter

Il faut dans un premier temps repérer la zone d'allodynie, puis la zone douloureuse qui s'étend tout autour de la zone d'allodynie. Ensuite, il faut la délimiter au moyen d'un marqueur cutané (Figure 25). Enfin, il faut décalquer la zone à traiter, ou alors la délimiter directement sur le patch, pour le positionner à l'endroit voulu. (81)

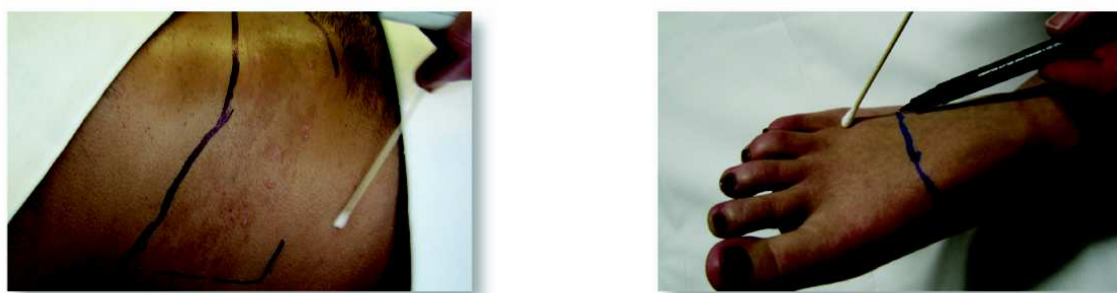


Figure 25 : Marquage de la zone à traiter (81)

- Préparation de la peau

Il peut être nécessaire d'enlever des poils sur la zone de traitement. Il faut les couper mais ne pas les raser.

Pour limiter la douleur durant l'application de Qutenza®, on peut appliquer un anesthésique topique (lidocaïne 4%, lidocaïne/prilocaine 2,5/2,5%) avant le traitement. Il est recommandé de le laisser en place jusqu'à soixante minutes, ou le temps indiqué dans les instructions d'utilisation du produit. Celui-ci devra être retiré avant l'application du patch, et la peau lavée et séchée. Il peut également être administré un antalgique par voie orale avant l'application. Enfin, il est nécessaire de laver la peau avant de mettre le patch. (81)

- Mise en place du patch et posologie

Lors de l'application mais aussi pour le nettoyage de la zone à traiter, il est nécessaire, comme précisé plus haut, de porter des gants en nitrile. Il est également fortement conseillé de mettre des lunettes de protection pour éviter tout contact avec les yeux, ainsi qu'un masque pour éviter d'irriter les voies respiratoires. (81)

Si besoin est, pour optimiser l'application, le patch peut être coupé aux dimensions et à la forme voulue. Dans ce cas, le film de protection sera retiré après avoir coupé le patch. D'ailleurs, celui-ci devra être retiré uniquement juste avant la pose. Pour pouvoir l'enlever facilement, il doit être coupé dans la diagonale. Bien entendu, la face adhésive du patch sera placée sur la zone à traiter. Il faut maintenir le patch et lisser la pose avec une main pour une meilleure adhésion, puis enlever lentement le film de protection avec l'autre main (Figure 26). (81)

Le patch Qutenza® sera maintenu environ trente minutes sur les pieds et soixante minutes sur les autres parties du corps. (84)



Figure 26 : Pose du patch Qutenza® (81)

Il pourra être utilisé au maximum quatre patches à usage unique pour une cure.

Si la douleur persiste, ou réapparaît, il est possible de répéter les applications de Qutenza® tous les quatre-vingt-dix jours. (79)

En cas de projection ou de sensation de brûlure au niveau des yeux, de la peau ou même des voies respiratoires, il faut faire sortir le patient de la zone de soin et lui rincer les yeux, la peau ou les muqueuses avec de l'eau. Si le patient ressent un essoufflement, il faut lui prodiguer des soins médicaux adaptés. (81)

En cas de douleur pendant l'application de Qutenza®, il est possible de donner des antalgiques de type opiacés d'action rapide. La méthode de refroidissement local n'est normalement préconisée qu'après le retrait du patch. (81) Toutefois, si cela est nécessaire pour la poursuite du traitement il est possible d'utiliser cette méthode. Il faudra en revanche éviter d'utiliser des compresses humides qui pourraient gêner l'adhésion du patch. Il vaut mieux utiliser des poches réfrigérées (mais pas congelées) enveloppées dans un linge. (81)

- Comment améliorer l'adhérence du patch

Pour une bonne efficacité du traitement, il faut absolument le meilleur contact possible entre la peau et le patch. Il faut prêter particulièrement attention à ne pas laisser de bulle d'air ou d'humidité entre le système adhésif et la peau car cela pourrait gêner la bonne adhésion.

Pour augmenter l'adhérence, une pression peut être exercée sur Qutenza® grâce à une compresse, un bandage, le port de chaussettes serrées, l'utilisation de poids (Figure 27). Le patient peut également se coucher sur la zone à traiter. (81)

Le patch peut tout à fait être coupé en plus petits morceaux, et être incisé par endroit.

Il faut tendre la peau durant la pose, et la réchauffer avant si celle-ci est froide. (81)



Figure 27 : Pose de compresse et bandage pour maintenir le patch en place (81)

- Retrait du patch

Il faut à nouveau porter les gants en nitrile, le masque et les lunettes de protection.

Le patch doit être enroulé vers l'intérieur lors du retrait pour ainsi éviter le risque d'aérosolisation de la capsaïcine. Le tout doit être jeté comme expliqué plus haut dans un sac pour déchets médicaux (Figure 28). (81)



Figure 28 : A gauche, patient pendant le traitement et à droite, aspect de la peau après le retrait du patch (81)

- Nettoyage de la zone traitée

La zone traitée sera nettoyée avec le gel nettoyant au butylhydroxyanisole¹ fourni avec Qutenza® (Figure 29). Il sera laissé en place une minute au moins avant d'être retiré au

¹ le butylhydroxyanisole¹ est excipient à effet notoire.

moyen d'une compresse. Puis, la peau nécessitera un lavage avec de l'eau et du savon, en faisant attention de ne pas déborder autour de la zone traitée. (81)



Figure 29 : Nettoyage avec le gel nettoyant au butylhydroxyanisole de la zone traitée (81)

- Informations à remettre au patient

Le patient, une fois traité, doit savoir que la zone peut être sensible pendant quelques jours, notamment à la chaleur, aux douches et bains chauds, au soleil, à l'effort intense... (81)
Pour soulager ces effets, le patient peut utiliser des mesures de refroidissement et/ou prendre des antalgiques : opiacés d'action rapide sur prescription ou alors des antalgiques délivrés sans ordonnance. Les autres traitements peuvent être continués normalement. (81)

Même après nettoyage, il est possible que la capsaïcine s'écoule encore de la peau. C'est pourquoi le patient doit éviter de toucher la partie du corps qui a été traitée. Pour les patients qui ont été traités au niveau des mains, il leur est conseillé de porter des gants pendant un ou deux jours. (81)

L'action du patch sur la douleur peut prendre effet dès le premier jour, avec un effet optimal dans les quinze jours. (81)

Une note d'information peut être remise aux patients, pour qu'ils puissent la consulter chez eux (Annexe 4).

- Suivi des patients après le traitement

Un suivi régulier toutes les deux à trois semaines sera nécessaire pour voir l'efficacité du traitement, évaluer la douleur, suivre l'évolution des éventuels effets indésirables...

Un numéro doit être communiqué aux patients pour qu'ils puissent joindre le personnel hospitalier en cas de problème ou de question chez lui. (84)

4 Place de Qutenza® dans la stratégie thérapeutique

Les traitements antalgiques classiques (AINS, paracétamol, salicylés) sont peu efficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques. Il est donc nécessaire de faire appel à d'autres classes thérapeutiques. Ces dernières présentent une efficacité pour la plupart des étiologies à l'exception des radiculopathies chroniques et des neuropathies du VIH. Leur efficacité est modérée dans l'ensemble. (87)

Contrairement aux douleurs nociceptives, le choix du traitement médicamenteux dans les douleurs neuropathiques ne se fait pas en fonction de l'intensité de la douleur mais s'appuie sur l'efficacité la mieux établie, sur le meilleur rapport bénéfice-sécurité d'emploi ainsi qu'une possible action conjointe sur les comorbidités (anxiété, dépression, troubles du sommeil) du médicament. Des critères économiques peuvent aussi intervenir. (87)

Les recommandations de SFETD¹, actualisées en 2013, préconisent en première intention : (88)

- Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine) ;
- Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine) ;

¹ SFETD signifie Société Française d'Etude et de Traitement de la douleur

- Les antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) ;
- Le tramadol (en présence d'une forte composante nociceptive associée aux douleurs).

Toutefois, la tolérance de ces molécules peut en limiter la prescription. Leur efficacité reste modérée.

En deuxième intention, on retrouvera les opioïdes forts (oxycodone, morphine, méthadone). Ces molécules seront utilisées uniquement en cas d'échec des traitements de première intention. Elles pourront être utilisées en monothérapie ou en association. (88)

En troisième ligne, seront proposés les cannabinoïdes, les antagonistes des récepteurs NMDA, la mémantine, la toxine botulinique. (88)

L'emplâtre de lidocaïne (Versatis®), quant à lui, a une indication en première intention, mais elle est restreinte dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes. (87)

Bien souvent, ce sont des associations d'analgésiques présentant un mécanisme d'action complémentaire qui sont prescrites, car l'efficacité d'un seul traitement est souvent insuffisante.

La place de Qutenza® dans la stratégie thérapeutique n'est pas définie. Il y est cité en tant que nouveau traitement disponible pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte non diabétique. La commission de transparence souhaite réserver son usage en cas d'échec aux traitements de première intention, et au sein de structures spécialisées dans la prise en charge de la douleur. Pourtant, il s'agit du seul traitement local ayant une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Une prise en charge non médicamenteuse est également possible. (89) Dans cette partie, nous verrons pourquoi Qutenza® ne possède pas de réelle place au sein de cette stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur neuropathique.

4.1 Etudes concernant l'efficacité de Qutenza®

4.1.1 Résultats des essais cliniques sur l'efficacité de Qutenza®

Lors du développement clinique de Qutenza®, douze études de phase II ou III ont été réalisées. Parmi elles, quatre étaient non comparatives (C106, C109, C111, et C118). Les huit autres étaient des études comparatives, randomisées et en double-aveugle. (89)

Le but de ses douze études était d'apprécier l'efficacité ainsi que la tolérance d'un patch Qutenza® 8%, seul ou en association avec d'autres médicaments, en le comparant à un patch de capsaïcine à 0,04% (une faible concentration de capsaïcine était nécessaire pour mimer les sensations de brûlure pour maintenir l'aveugle de l'étude). (89)

Parmi les huit études comparatives, cinq d'entre elles ont été réalisées chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques post-zostériennes (C116, C117, C108, C110). Les trois autres études comparatives (C107, C119, C112) ont eu lieu sur des patients atteints de douleurs neuropathiques liées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. (89)

Le critère principal d'efficacité est représenté en valeur absolue par le changement de l'intensité de la douleur. Ce critère est mesuré par une échelle numérique. (89)

4.1.1.1 Chez les patients avec une douleur neuropathique post-zostérienne

Qutenza® a démontré une supériorité d'efficacité par rapport au patch de capsaïcine à 0,04% lors d'une application unique de 60 minutes seulement pour les patients des études C116 et C117. Les résultats des autres études étaient non significatifs. (89) Le tableau suivant reprend les résultats des études C116, C117, C108 et C110 :

Tableau 3 : Résultats des études portant sur l'efficacité de Qutenza® dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes (89)

Etude	Phase	Méthodologie	Résultats critère principal
C116	III	- Qutenza® vs patch à 0,04% - Application pendant 60 min - Changement (%) du score moyen de la douleur (échelle numérique) à 8 semaines -n= 402	-29,6 vs -19,9 p=0,0010
C117	III	- Qutenza® vs patch à 0,04% - Application pendant 60 min - Changement (%) du score moyen de la douleur (échelle numérique) à 8 semaines -n= 416	-32,2 vs -24,4 p=0,0108
C108	III	- Qutenza® vs patch à 0,04% - Application pendant 30, 60 et 90 min - Changement (%) du score moyen de la douleur (échelle numérique) à 8 semaines -n=299	-30min : -27,7 vs -17,3 non significatif -60min : -25,6 vs -17,3 non significatif -90min : -27,8 vs -17,3 p= 0,0438

C110	III	<ul style="list-style-type: none"> - Qutenza® vs patch à 0,04% - Application pendant 60 min - Changement (%) du score moyen de la douleur (échelle numérique) à 8 semaines - n= 155 	-36,5 vs -29,9 non significatif
-------------	-----	---	---------------------------------

Dans une méta-analyse comprenant cinq études incluant des patients ayant des douleurs neuropathiques post-herpétiques, le temps moyen nécessaire pour avoir une réponse après le traitement était de 3,4 jours. La durée moyenne de la réponse était quant à elle de 21 semaines. (80)

Dans une autre méta-analyse comprenant trois études toujours avec des patients atteints de douleurs neuropathiques post-zostériennes suivis sur 12 mois, il est précisé que 40 % des patients ont une diminution de l'intensité de la douleur égale ou supérieure à 30 %, et 9 % ont une réponse complète, c'est-à-dire une diminution totale de l'intensité de la douleur, de la deuxième semaine jusqu'à la fin du suivi. (80)

L'efficacité à long terme de Qutenza® a été étudiée dans trois études. La première est l'étude C106 de 40 semaines. C'est une étude ouverte qui est plus précisément une extension de l'étude C102. Ensuite, il y a l'étude C108 de 12 semaines qui a été poursuivie sur 40 semaines. Enfin, la dernière est l'étude C118 de 48 semaines qui est une étude ouverte de phase II comprenant des patients avec des douleurs neuropathiques post-zostériennes et des patients avec des douleurs neuropathiques liées au VIH. Dans ces trois études, tous les patients éligibles ont reçu trois traitements de Qutenza® de 60 minutes (à partir de 6 ou 12 semaines d'intervalle). Les résultats de l'étude C106 montrent que les diminutions du score numérique de l'intensité de la douleur étaient similaires à celles retrouvées lors d'une unique

application. Dans l'étude C108, les scores étaient de 37, 22, 23 et 20 % respectivement pour la première, deuxième, troisième et quatrième application. (80)

4.1.1.2 Chez les patients atteints de douleurs neuropathiques associées au VIH

Un seul (C107) des deux essais (C107 n= 307 et C119 n= 494) a démontré une supériorité d'efficacité du patch Qutenza® par rapport au patch de capsaïcine à 0,04 %. L'absence d'efficacité du patch dans l'étude C119 est probablement due à une variabilité importante de la physiopathologie des atteintes. (80)

Les résultats de ces deux études sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Résultats des études portant sur l'efficacité de Qutenza® dans le traitement des douleurs neuropathiques liées au VIH (89)

Etude	Phase	Méthodologie	Résultats critère principal
C107	III	- Qutenza® vs patch à 0,04% - Application pendant 30, 60 ou 90 min - Changement (%) du score moyen de la douleur (échelle numérique) à 8 semaines -n=307	-30min : -27,7 vs -10,7 p=0,0007 -60 min : -15,8 vs -10,7 non significatif -90min : -24,7 vs -10,7 p=0,0046
C119	III	- Qutenza® vs patch à 0,04% - Application pendant 30 ou 60 min - Changement (%) du score moyen de la douleur (échelle numérique) à 8 semaines -n=484	-30min : -26,1 vs -19,1 non significatif -60 min : -32,8 vs -30,1 non significatif

Cependant, dans une analyse regroupant C107 et C119, l'application durant 30 minutes du patch de capsaïcine a montré une efficacité supérieure par rapport au patch de capsaïcine à 0,04 %. Ainsi, au cours des semaines 2 à 12, le score représentant l'intensité de la douleur était de 29,6 % contre 15,8 % avec $p = 0,0024$. Le temps moyen pour obtenir une réponse au traitement par Qutenza® était de 6,5 jours. La durée de réponse après le traitement était de 169 jours, d'après la méta-analyse de ces deux études. (80)

4.1.1.3 Méta-analyse des essais randomisés contrôlés

Les six études détaillées dans les deux paragraphes précédents (C116, C117, C108, C110, C107, C119) ont fait l'objet d'une méta-analyse Cochrane, publiée en 2013. (90) Celle-ci comprenait également 6 essais randomisés versus placebo étudiant la crème à 0,075 %. (90) Le but de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité de l'utilisation topique de capsaïcine dans les douleurs neuropathiques. (90) Une disparité des résultats des études sur le sujet est retrouvée. Effectivement, seulement quatre des essais randomisés ont montré une différence significative sur les six. (90) Les résultats de la méta-analyse sont en faveur d'une efficacité de Qutenza® par rapport au patch placebo et patch à faible dose (0,04 %) de capsaïcine chez les patients atteints de douleurs neuropathiques (liées au VIH et au zona) sur une période de 8 à 12 semaines pour une application de 60 minutes. (90) Selon les auteurs de cette méta-analyse, la quantité de patients qui a pu tirer un bénéfice de cet effet est faible. Cependant, chez les patients qui ont ressenti une forte réduction de la douleur, on observe une amélioration de la qualité de vie. La seule étude concernant l'application de 30 minutes et 90 minutes n'a pas montré de résultats significatifs. (90) L'effet du patch Qutenza® est donc semblable aux thérapeutiques déjà proposées dans la douleur chronique. Enfin, bien qu'une efficacité est établie, il reste tout de même des risques qui ne sont pas encore documentés, notamment sur l'innervation de l'épiderme, ou encore concernant les applications répétées sur des périodes plus longues. Pour ce qui est des six études concernant la crème à 0,075%

versus placebo, les résultats de l'analyse prouvent eux aussi une efficacité de la capsaïcine à 0,075 % sur 8 à 12 semaines. (90) Néanmoins, ils restent peu utilisés en pratique à cause de la nécessité d'applications répétées pour obtenir un effet. De plus, ils ne sont disponibles en France que sous ATU.

4.1.2 Nouvelles études disponibles concernant l'efficacité de Qutenza®

4.1.2.1 Etude ELEVATE

L'efficacité du patch Qutenza® versus prégabaline chez des patients atteints de douleurs neuropathiques périphériques d'origine non diabétique est l'objet de l'étude comparative, randomisée, ouverte ELEVATE. (80)

Les patients requis pour cette étude présentent une intensité de la douleur supérieure ou égale à 4 sur une échelle numérique pendant 4 jours consécutifs, et persiste depuis 6 mois voire plus à partir de l'apparition des vésicules pour les patients atteints de zona, depuis au moins 3 mois pour les patients avec des douleurs neuropathiques post-chirurgicales ou post-traumatiques et pour ceux présentant des polyneuropathies périphériques non diabétiques. Les patients présentant des douleurs neuropathiques liées au VIH sont exclus. (80)

282 patients ont reçu un traitement par Qutenza® et 277 ont été traités par la prégabaline. La durée d'application unique de Qutenza® (jusqu'à quatre patches) était de 30 minutes sur les pieds et de 60 minutes pour les autres parties du corps. (80) Le traitement par prégabaline débutait à 75mg par jour, et tous les 3 à 4 jours il pouvait être augmenté de 75 mg jusqu'à une dose d'efficacité optimale, sans dépasser 600 mg par jour sur les 4 premières semaines. Au cours des semaines 4 à 8, les patients atteignaient des doses allant de 150 à 600 mg par jour réparties en deux ou trois prises. (80)

Les résultats concluent une non-infériorité d'efficacité de la capsaïcine à 8 % par rapport à une dose orale optimisée de prégabaline dans le soulagement des douleurs neuropathiques périphériques modérées à sévères. (80) 55,7 % des patients sous capsaïcine

contre 54,5 % des patients ayant reçu le traitement de prégabaline ont ressenti une diminution du score de l'intensité de la douleur (échelle numérique) supérieure ou égale à 30 % à la huitième semaine. (80) Il faut compter en moyenne 7,5 jours chez les patients traités par la capsaïcine pour obtenir un soulagement de la douleur¹, contre 36 jours pour les patients traités avec la prégabaline. (80) Entre les semaines 2 à 8, le score de la douleur sur l'échelle numérique a été réduit de 37,1 % pour les patients sous capsaïcine, contre 27,5 % pour les patients avec prégabaline. (80)

4.1.2.2 Chez les patients présentant des douleurs neuropathiques d'origine diabétique

Une étude nommée STEP, se penche sur l'efficacité de Qutenza® chez les patients atteints de douleurs neuropathiques d'origine diabétique. (80) Les patients inclus dans cette étude sont atteints de douleurs depuis en moyenne 5,8 ans. La douleur moyenne au quotidien est de 6,5 (question 5 de BPI²). (80) L'essai est randomisé, et donc 186 personnes recevront un traitement unique de Qutenza® (maximum 4 patchs), tandis que les 183 autres auront une application de patch placebo. (80) L'application du patch Qutenza®, comme pour le patch placebo, se situe au niveau du pied, là où se trouve la douleur, durant trente minutes. (80)

Les résultats montrent qu'entre la semaine 2 et 8 (Figure 30), Qutenza® diminue l'intensité de la douleur et améliore la qualité du sommeil chez les patients atteints de douleurs neuropathiques diabétiques. (80) Mieux encore, ces effets sont plus importants dans le groupe Qutenza® que chez le placebo. Il en va de même entre les semaines 2 à 12. (80) Les résultats de l'étude sur les semaines 2 à 8 sont présentés sur le graphique suivant.

¹ On considère qu'un soulagement est atteint lorsque 50 % des patients traités ressentent une diminution de la douleur d'au moins 30 % sur l'échelle numérique.

² Brief Pain Inventory. Il s'agit du questionnaire concis de la douleur en français

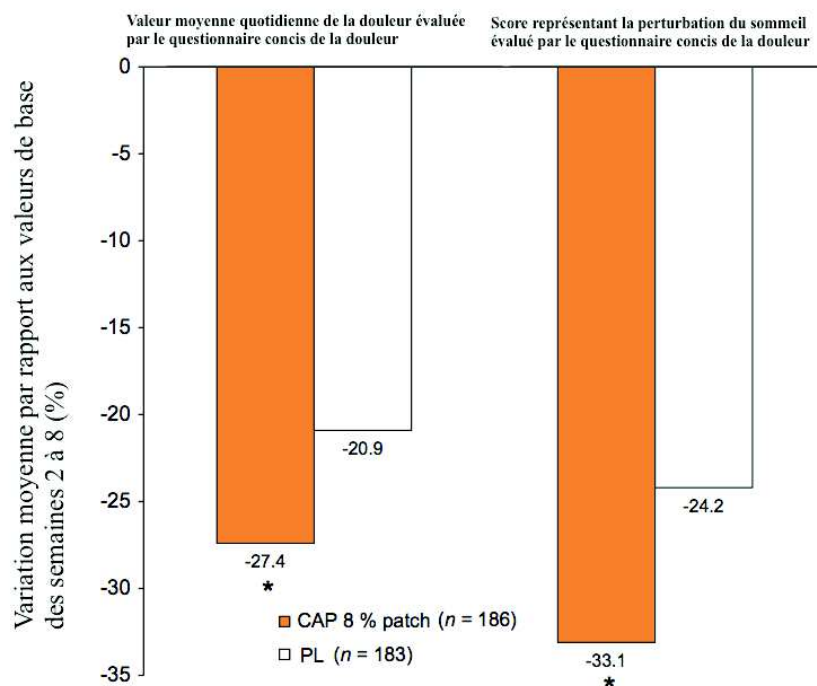


Figure 30 : Graphique présentant l'efficacité de Qutenza® chez les patients ayant des douleurs neuropathiques diabétiques dans l'étude STEP de 12 semaines. CAP Qutenza®, PL placebo, * $p < 0,05$ vs. PL (80)

Les résultats de cette étude viennent compléter ceux des essais cliniques, réalisés uniquement sur les douleurs liées au VIH et au zona. Ils permettent l'extension de l'AMM au traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique. (79)

4.2 Résultats des études sur la tolérance de Qutenza®

4.2.1 Tolérance évaluée au cours des essais cliniques

Au total, 1826 sujets ont été exposés au patch Qutenza® au cours des essais cliniques contrôlés. Parmi ces patients traités, 59,6 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables en rapport avec le traitement. La plupart de ceux-ci étaient d'intensité moyenne à modérée. (80)

Dans l'ensemble des études, seulement 2 % des patients traités par Qutenza® ont dû arrêter le traitement prématurément suite à des effets indésirables, contre 0,9 % chez les patients ayant reçu le patch à 0,04 %. (80)

4.2.1.1 Effets indésirables locaux

Les principales données que nous pouvons extraire de cette évaluation sont des effets indésirables locaux faisant suite à l'application topique de la capsaïcine (Figure 31). Parmi ces effets indésirables localisés au niveau de la zone de traitement, nous pouvons citer (80) :

- Une douleur, additionnée ou non d'un érythème avec une fréquence supérieure ou égale à 1/10 ;
- Un prurit, des vésicules, des papules, un oedème, un gonflement, une éventuelle sécheresse avec une fréquence $\geq 1/100$ et $< 1/10$.

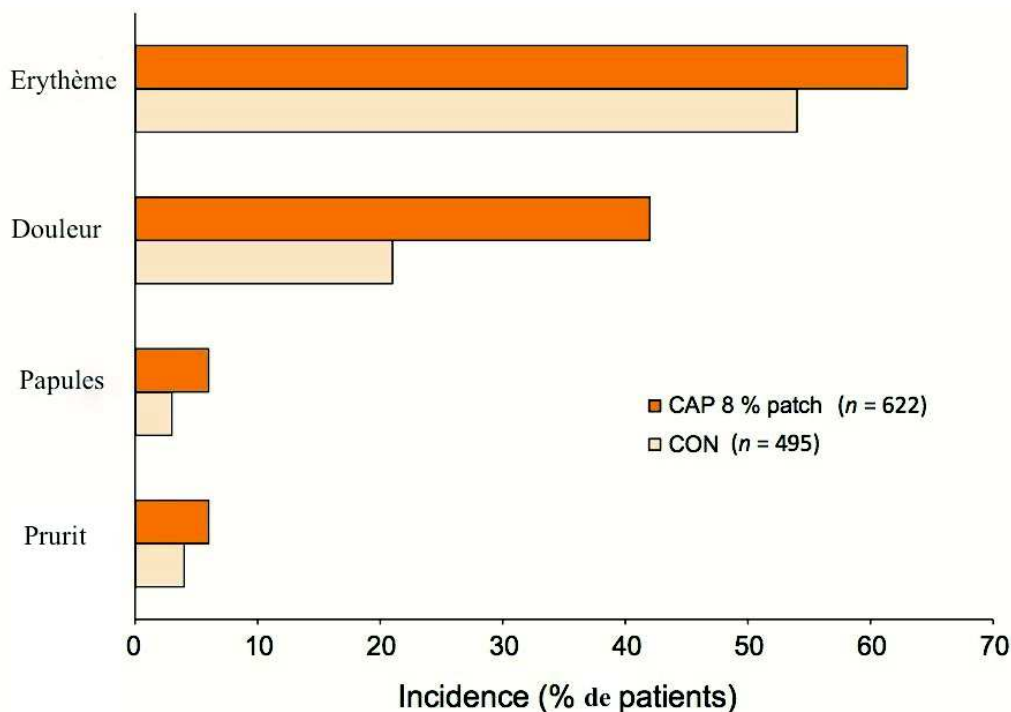


Figure 31 : Graphique représentant l'incidence en pourcentage des effets indésirables locaux dus à l'application de Qutenza® versus patch à 0,04 %. CAP signifie capsaïcine et CON signifie patch placebo. (80)

Ces effets indésirables étaient transitoires, et ont disparu dans les sept jours suivant l'application.

En ce qui concerne la douleur durant le traitement, 52 % des patients traités par Qutenza®, contre 44 % des patients ayant reçu le patch à 0,04 % ont ressenti une augmentation de deux points voire plus sur l'échelle numérique de la douleur. (80)

Respectivement, 49 et 67 % ont eu besoin d'un traitement antalgique pour soulager cette douleur. (80)

4.2.1.2 Effets sur la pression artérielle, et évènements cardiovasculaires

Il a également été relevé une augmentation de la pression artérielle de manière transitoire. Celle-ci serait engendrée par la douleur provoquée par le patch au niveau du site d'application. Cette augmentation représentait moins de 10mmHg en moyenne. (80) Il est donc cependant impératif de contrôler la pression artérielle comme décrit dans le protocole d'application, pendant et après l'application du patch.

Toujours lors des essais cliniques de la spécialité, des effets indésirables sévères d'origine cardiaque ont pu être observés de manière plus importante chez les patients ayant reçu le patch à 8 % (1,2 % des patients), que chez les patient ayant reçu le patch à 0,04 % (0,5 % des patients). Cependant, aucune corrélation n'est faite car les effets indésirables qui ont eu lieu chez des patients présentant des antécédents cardiovasculaires sont apparus souvent longtemps après l'application du traitement. (80) Aucun lien n'a donc été relevé entre ces effets indésirables et la durée ainsi que la surface d'application. Il sera tout de même nécessaire lors de l'application de Qutenza® de prendre en compte un tel risque chez des patients qui présentent une hypertension artérielle instable, ou mal contrôlée, et/ou ayant des antécédents cardiovasculaires récents.

4.2.1.3 Toxicité neurologique

365 patients (185 présentant des douleurs neuropathiques post-zostériennes et 180 ayant des douleurs neuropathiques liées au VIH) ont été suivis sur le plan neurologique au long cours (12 mois). Ces patients ont reçu plus d'une application.

Une autre évaluation neurologique a été faite chez 90 patients dont 52 présentaient des douleurs neuropathiques post-zostériennes et 38 avec des douleurs neuropathiques liées au

VIII. Ces patients ont été traités plusieurs fois, avec un maximum de huit applications sur 43 mois. (91)

Ces deux suivis n'ont pas permis de mettre en évidence une toxicité neurologique causée par l'application de Qutenza®.

4.2.2 Etude ELEVATE

Plus de patients ont signalé un effet indésirable dans le groupe Qutenza® (75% des patients) que dans le groupe ayant reçu la prégabaline (64 % des patients). La plupart des effets indésirables étaient d'intensité moyenne à modérée et répartis de manière égale dans les deux groupes de patients traités. (80)

Les principaux effets indésirables chez les patients ayant reçu le traitement par patch de capsaïcine à 8 % en comparaison avec ceux ayant reçu la prégabaline étaient (79) :

- Une douleur ressentie au niveau du site d'application (24 % vs 0 %) ;
- Un érythème (21 % vs 0 %) ;
- Un érythème au niveau du site d'application (9% vs 0 %) ;
- Une sensation de brûlure (16 % vs 0%) ;
- Une douleur (5 % vs 1%).

Inversement, les principaux effets indésirables ressentis dans le groupe prégabaline comparé au groupe Qutenza® étaient :

- Des étourdissements (18 % vs 0 %) ;
- Des nausées (11% vs 0%) ;
- Des céphalées (9 % vs 1 %).

Deux effets indésirables graves liés au traitement ont été signalés dans les deux groupes, notamment une brûlure au second degré au niveau du site d'application dans le groupe Qutenza®. 24 patients du groupe prégabaline ont dû arrêter le traitement de manière définitive suite à des effets indésirables. (79)

Au cours de l'étude, aucun décès n'est survenu. (79)

4.2.3 Etude STRIDE

Cette étude multicentrique a été demandée dans le cadre de gestion du plan de risque de la spécialité pharmaceutique et concerne la tolérance lors d'une administration répétée de capsaïcine dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine non diabétique. 306 patients ont été inclus dans cette étude. (79)

1244 effets indésirables ont été rapportés au total. Ces derniers concernaient 252 patients (82 % des patients). Parmi ces effets indésirables, on en compte 766 liés au traitement, apparus chez 207 patients (68 % des patients inclus dans l'étude). (79)

Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment étaient les réactions au site d'application (douleur, érythème). Cela représentait 670 réactions indésirables signalées chez 185 patients (61 % des patients). (79) Elles étaient considérées comme passagères et d'intensité faible à modérée. 5 effets indésirables liés au traitement ont conduit à un arrêt de ce dernier. (79) On compte trois décès apparus pendant l'étude faisant suite à une hémorragie cérébrale, une pneumonie et un carcinome épidermoïde. (79)

Entre la première semaine d'application et la cinquième, nous observons une diminution de la surface moyenne de la zone douloureuse. Il en va de même pour la surface moyenne de la zone d'allodynie. (79)

En ce qui concerne la perception, des tests de sensibilité au pinceau, à la vibration, à la piquûre, à la chaleur ainsi qu'au froid, ont été réalisés. Cependant, les résultats sont difficilement interprétables ayant pour cause le contexte de douleur neuropathique périphérique : il est difficile pour les patients d'interpréter une augmentation ou une baisse de la sensibilité à cause de la maladie. (79)

4.2.4 Etude PACE

L'étude PACE a également été proposée dans le cadre du plan de gestion de risque associé à l'AMM comme l'étude STRIDE. En revanche, l'étude PACE concerne

l'administration répétée de capsaïcine sous forme de patch à 8 % dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique. (80) L'essai a eu lieu sur 52 semaines, les patients étaient randomisés et faisaient soit partie du groupe d'application du patch Qutenza® pendant 30 ou 60 minutes avec des soins standards (jusqu'à sept applications consécutives, séparées d'au moins 8 semaines chacune), ou alors faisaient partie du groupe avec seulement les soins standards. (80) Comme point de départ, les patients présentaient des douleurs neuropathiques d'origine diabétique depuis une durée moyenne de 4,3 ans, et avaient un score moyen de douleur au quotidien de 5,6 (80) (question 5 du questionnaire concis sur les douleurs (Annexe 5)). L'étude permet de conclure que l'application répétée du patch de capsaïcine à 8 % accompagnée de soins standards au bout de 52 semaines n'entraîne pas de conséquences neurologiques négatives en comparaison avec un traitement standard seul chez les patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique. (80)

4.2.5 Etude QUEPP et étude QAPSA

L'étude QUEPP est une étude prospective observationnelle allemande destinée à documenter l'usage de Qutenza® en pratique courante, portant sur la tolérance et l'analgésie durant les douze semaines qui ont suivi l'application unique d'un patch de capsaïcine à 8%. (80) 1044 patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques ont fait partie de cette étude. Les résultats présentés en 2013 montrent que 10 % des patients ont signalé des effets indésirables en relation avec l'application du patch. (80) Les effets secondaires les plus fréquents étaient ceux en rapport avec le site d'application tels que la douleur dans 8,2 % des cas, un érythème dans 1,6% des cas, une hyperesthésie dans 0,3 % des cas et des gonflements dans 0,3 % des cas. (80) En moyenne, les résultats montrent que ces effets disparaissaient dans les 7,2 jours. 1,6% des patients traités (17 patients) ont présentés 27 effets indésirables sérieux en lien avec l'application. (80) 5 patients sont décédés au cours des 12 semaines mais aucun lien n'a pu être établi entre le décès et l'application du patch. (80)

L'étude QAPSA est une étude française similaire à l'étude QUEPP. L'étude comprenait 684 patients. (79) Parmi eux, 137 (soit 20 %) ont présenté au moins un effet indésirable. Parmi eux sont principalement rencontrés (79) :

- Une douleur au site d'application (6 % des patients) ;
- Un érythème au niveau du site d'application (6 % des patients) ;
- Une inefficacité (chez 5 % des patients).

25 patients (4 %) ont dû arrêter le traitement de manière prématurée à cause de douleurs induites par le patch. 96 patients ont signalé une douleur induite par le traitement soit 14 % des patients. (79)

4.3 Résumé des résultats des études

Les essais cliniques qui ont comparé l'efficacité du patch Qutenza® *versus* un patch placebo (capsaïcine à 0,04 %) montrent que l'efficacité de Qutenza® est limitée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques. (79) Les NNT¹ vont de 7 à 11 en fonction de l'étiologie de la douleur (douleur post-zostérienne ou douleur liée au VIH) et en fonction du critère de jugement (impressions générales de changements éprouvés par les patients ou réduction de la douleur d'au moins 30%). (79)

Les études plus récentes qui ont fait suite aux essais cliniques viennent renforcer les résultats concernant l'efficacité partielle.

Par exemple, l'étude ELEVATE a montré que l'efficacité de Qutenza®² par rapport à la prégabaline était non-inferieure. Toutefois, cette étude présente une faiblesse méthodologique : la conduite de l'étude en ouvert entraîne une surestimation de l'effet. De

¹ NNT signifie Number Needed to Treat, cela correspond au nombre de patient qu'il faut traiter par la substance active (ici Qutenza®), pour avoir un répondeur à cette dernière. Pour les douleurs neuropathiques, on admet qu'un traitement avec un NNT supérieur ou égal 5 n'a pas d'intérêt clinique suffisant.

² Baisse de la douleur moyenne sur les dernières 24h, mesurée avec l'échelle numérique de la douleur au bout de 8 semaines de traitement.

plus, l'étude conclut sur une absence de bénéfice en terme de tolérance par rapport à la prégabaline. En effet, les patients traités par Qutenza® ont présenté plus d'effets indésirables que ceux traités par la prégabaline. (79) Enfin, nous pouvons discuter le bien-fondé de cette étude concernant la comparaison d'un traitement local ponctuel avec un traitement *per os* régulier.

L'étude STRIDE portant sur la tolérance de l'administration répétée du patch Qutenza® conclut que l'application répétée de Qutenza® n'entraîne pas d'amélioration sur le ressenti de la douleur, ce qui remet donc en doute la pertinence du traitement et nécessite une réévaluation régulière du traitement. (79)

L'étude QAPSA, portant sur la pratique courante, montre que le traitement par patch de Qutenza® ne permet pas de réduire le recours aux traitements antalgiques habituels pour plus de 70 % des cas. De plus, l'étude conclut que dans 14 % des cas été signalée une douleur induite par l'application du patch conduisant à un retrait prématuré de celui-ci. Enfin, il reste un doute concernant l'atteinte potentielle de la fonction sensorielle qui pourrait faire suite à une application répétée de Qutenza® qui n'a pu être relevée ni par l'étude QAPSA, ni par l'étude STRIDE, et ce car le contexte de douleur neuropathique périphérique rend difficile l'interprétation des tests utilisés. (79)

La HAS conclut dans la commission de transparence qu'au vue des données existantes sur l'efficacité et la tolérance de Qutenza®, l'impact que représente son application sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie n'est aujourd'hui pas déterminée. (79)

4.4 Conclusion sur la place de Qutenza® au sein de la stratégie thérapeutique

La commission de la transparence place Qutenza® dans la stratégie thérapeutique en usage de deuxième intention et plus, en association à d'autres antalgiques dans le traitement

des douleurs neuropathiques périphériques en raison d'une efficacité limitée résultant des études de faible niveau de preuves, de nombreuses réactions au site d'application, de la procédure spécifique nécessaire à l'application, des doutes concernant son usage au long terme, de l'absence d'étude comparative avec les traitements conventionnels des douleurs neuropathiques. (79) Elle lui a attribué un SMR¹ « modéré » pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques et en association avec d'autres médicaments contre la douleur, en justification des résultats sur l'efficacité des essais cliniques. (79) Le SMR est donc insuffisant pour permettre une prise en charge dans d'autres situations cliniques. L'ASMR² quant à lui, est de « V », c'est à dire qu'il n'apporte pas d'amélioration par rapport aux autres traitements déjà proposés. (79)

En revanche, nous pouvons noter qu'il existe des avis variables sur ces recommandations. Par exemple, la Société Française d'Etude et Traitement de la douleur prône l'intérêt de Qutenza® en raison de sa faible incidence d'évènements indésirables systémiques, des interactions médicamenteuses quasi-inexistantes, mais aussi de sa longue durée d'effet sans pour autant lui attribuer une place au sein de la stratégie thérapeutique. (91)

¹ SMR signifie Service Médical Rendu

² ASMR signifie Amélioration du Service Médical Rendu

Partie 3 : Regard vers l'avenir : les questions qui restent à résoudre

1 Etude comparant les traitements par VO et Qutenza®

1.1 Présentation de l'étude

Considérant sa galénique et la place que Qutenza® occupe au sein de la stratégie thérapeutique, il n'y avait jusqu'à maintenant pas de comparateur cliniquement pertinent à ce médicament. Toutefois, une étude récente d'avril 2017, basée sur une méta-analyse et un examen de la littérature, compare l'efficacité et la tolérance du patch de capsaïcine à 8 % versus les traitements oraux utilisés pour traiter les douleurs neuropathiques cités dans les recommandations¹, chez les personnes atteintes de neuropathies diabétiques périphériques. (92) Elle permet de déterminer l'apport de Qutenza® au sein de la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques.

Les études sélectionnées au cours de l'examen de la littérature sont des essais randomisés et contrôlés. Elles doivent s'étendre sur une durée d'au moins quatre semaines. Elles concernent la capsaïcine, la prégabaline, la gabapentine, la duloxétine et l'amitriptyline, et doivent porter sur des patients atteints de douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique. (92)

Au total 25 essais sont inclus dans la méta-analyse. (92)

Au cours de cette méta-analyse, on considère qu'il y a une efficacité du traitement en question lorsque les patients ressentent une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30 % et également une diminution de l'intensité de la douleur d'au moins 50 % par rapport à la douleur moyenne ressentie avant la traitement. (92) Concernant la tolérance, sont étudiés

¹ Prégabaline, gabapentine, duloxétine et amitriptyline.

les effets indésirables les plus communément rapportés tels que la somnolence, les étourdissements, les nausées, la diarrhée, la constipation, les maux de tête et la fatigue. Les taux d'arrêt de traitement à cause d'effets secondaires sont également un phénomène étudié dans la tolérance. (92)

1.2 Présentation des résultats de la méta-analyse concernant l'efficacité

1.2.1 Réduction de l'intensité ≥ 30 %

Au total, neuf études ayant rapporté un pourcentage de réduction de l'intensité de la douleur chez les patients ≥ 30 % ont été incluses dans la méta-analyse. Les résultats montrent que le patch de capsaïcine à 8 % entraîne une réduction de l'intensité de la douleur ≥ 30 % plus significative que le placebo, la prégabaline, la gabapentine. L'efficacité du patch de capsaïcine à 8 % est similaire à l'efficacité de la duloxétine, mais aucune de ces différences d'efficacité n'est statistiquement significative. (92)

1.2.2 Réduction de l'intensité ≥ 50 %

Au total, onze études ayant rapporté un pourcentage de réduction de l'intensité de la douleur chez les patients ≥ 50 % ont été incluses dans la méta-analyse.

Le patch de capsaïcine à 8 % présente une meilleure efficacité que le placebo. En revanche, l'efficacité est similaire à celle de la prégabaline, de la gabapentine et de la duloxétine. Toutefois, les différences ne sont pas significativement différentes. (92)

1.3 Présentation des résultats de la méta-analyse concernant la tolérance

1.3.1 Somnolence

Au total, 19 études ont rapporté une somnolence et ont été incluses dans la méta-analyse.

La prégabaline, la gabapentine, la duloxétine et l'amitriptyline entraînent un risque de somnolence par rapport au placebo. Il n'y a pas de différence significative entre les traitements. Les résultats démontrent que le risque de somnolence est considérablement plus important pour la gabapentine versus le placebo, qu'avec la prégabaline ou la duloxétine versus le placebo. (92)

1.3.2 Etourdissements

Au total, 19 études ont rapporté des étourdissements et ont été incluses dans la méta-analyse.

Toutes les molécules ont présenté de manière significative un risque d'étourdissement élevé par rapport à leur placebo. Les résultats montrent également que la duloxétine présente un risque plus faible d'étourdissement par rapport à la prégabaline et la gabapentine. (92)

1.3.3 Nausées

Au total, 12 études ont rapporté des nausées et ont été incluses dans la méta-analyse.

La duloxétine présente un risque de nausées significativement plus haut que son placebo, que la prégabaline et la gabapentine. Ces deux dernières molécules sont également associées à un risque de nausées par rapport à leur placebo, mais la différence n'est statistiquement pas significative. (92)

1.3.4 Diarrhées

Au total, 10 études ont rapporté un risque de diarrhée et ont été incluses dans la méta-analyse.

La duloxétine présente un risque de diarrhées significativement plus élevé que son placebo. La prégabaline et la gabapentine ont également un risque de diarrhée plus élevé que leur placebo mais la différence n'est statistiquement pas significative. La prégabaline expose à un risque plus faible de diarrhées qu'en comparaison aux autres traitements, mais la différence entre les traitements n'est là non plus pas significative. (92)

1.3.5 Constipation

Au total, 11 études ont rapporté un risque de constipation et ont été incluses dans la méta-analyse.

L'amitriptyline, la prégabaline et la gabapentine exposent à un risque plus important par rapport à leur placebo. Cependant, la différence est non significative pour l'amitriptyline. Les résultats décrivent que la duloxétine possède un risque moins important de constipation par rapport aux autres molécules. (92)

1.3.6 Maux de tête

Au total, 12 études ont rapporté un risque de maux de tête et ont été incluses dans la méta-analyse.

Les résultats démontrent qu'il n'y a pas de différence significative d'apparition de maux de tête pour toutes les molécules par rapport à leur placebo. Toutefois, les analyses prouvent que la prégabaline présente le risque le plus faible d'apparition de maux de tête et inversement pour le patch de capsaïcine, qui présente le risque le plus élevé. (92)

1.3.7 Fatigue

Au total, 6 études ont rapporté un risque de fatigue et ont été incluses dans la méta-analyse.

Un risque significativement plus élevé de fatigue a été reconnu pour la duloxétine par rapport à son placebo, alors qu'il était plus faible pour la gabapentine, et la prégabaline en comparaison avec leur placebo. Les résultats exposent un haut risque de fatigue pour la gabapentine et la duloxétine. (92)

1.3.8 Arrêt du traitement à cause des effets secondaires

Au total, 19 études ont rapporté un arrêt du traitement suite à des effets secondaires et ont été incluses dans la méta-analyse.

La prégabaline, la duloxétine et la gabapentine augmentent de manière significative le risque d'interruption du traitement suite à des effets indésirables par rapport à leur placebo. (92)

1.4 Discussion

Cette étude nous donne donc une entrevue sur l'efficacité relative du patch de capsaïcine à 8 % par rapport aux traitements oraux proposés dans les recommandations par le NICE¹ pour traiter des patients atteints de neuropathies diabétiques périphériques et qui manquait jusqu'alors. C'est donc au total 25 essais randomisés et contrôlés qui ont été inclus dans cette méta-analyse. Les résultats prouvent que le patch de capsaïcine à 8 % procure une efficacité similaire à la duloxétine en terme de soulagement de la douleur, cette dernière étant un traitement de choix de première ligne dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques diabétiques proposé dans toutes les recommandations. (92) Les résultats évoquent également une efficacité supérieure pour une réduction de l'intensité de la douleur \geq

¹ NICE signifie National Institute for Health and Care Excellence

30 % du patch de capsaïcine à 8 % par rapport à la prégabaline et la gabapentine, et une efficacité similaire concernant l'efficacité entraînant une réduction de la douleur ≥ 50 %. (92) Plusieurs classements positionnent le patch de capsaïcine à 8 % en seconde voire troisième ligne de traitement par rapport aux résultats sur son efficacité. Cette étude est la première à fournir des connaissances sur l'efficacité du patch par rapport aux autres traitements oraux chez les patients diabétiques. Les résultats de cette étude ont été approuvés par l'agence européenne de médecine pour une extension du profil d'emploi du patch. Nous pouvons cependant évoquer une limite dans cette méta-analyse, car concernant l'efficacité, il n'a pas été pris en compte la réduction du score sur l'échelle numérique de l'intensité de la douleur. (92)

A propos de la tolérance, l'étude révèle que le patch de capsaïcine entraîne des effets indésirables principalement locaux et avec un très faible risque d'effets systémiques, ce qui rend difficile de comparer ces effets avec ceux des traitements oraux. (92) Cette analyse évoque une augmentation du risque de maux de tête par rapport aux autres traitements, y compris le placebo. Toutefois, cet effet indésirable inattendu a été observé dans 1 % à 4 % des patients ayant eu un traitement par patch dans toutes les études incluses. (92) Concernant la tolérance des agents utilisés par voie orale, comme la prégabaline, la duloxétine, la gabapentine et l'amitriptyline : ils présentent significativement un plus haut risque de somnolence et d'étourdissements que leur placebo respectif. (92) De plus, la prégabaline, la duloxétine et la gabapentine augmentent significativement le risque d'arrêt du traitement à cause des effets indésirables, et sont aussi associées à un fort risque de nausées et de diarrhées par rapport au placebo, bien que la différence ne soit significative que pour la duloxétine. (92) Pour terminer, le patch de capsaïcine possède un avantage en termes de tolérance par rapport aux autres traitements car il est dénué d'effets indésirables systémiques. (92)

1.5 Conclusion

Cette méta-analyse a permis de montrer un soulagement de l'intensité de la douleur similaire entre le patch de capsaïcine et les traitements oraux chez les patients ayant des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique. Les agents oraux sont associés à de hauts risques d'effets indésirables tels que la somnolence, les étourdissements et l'interruption du traitement à cause des effets indésirables par rapport au placebo. (92) Aucun de ces effets indésirables n'a été rapporté chez les patients traités avec le patch de capsaïcine. (92) Ce dernier traitement, qui agit de manière locale, offre une efficacité similaire mais est dénué d'effets indésirables systémiques par rapport aux agents oraux cités dans les recommandations par le NICE chez les patients atteints de douleurs neuropathiques d'origine diabétique.

2 Profil de répondeurs à la capsaïcine

Il se pourrait que l'efficacité du patch de capsaïcine puisse varier d'un individu à l'autre en fonction du phénotype douloureux. Appuyons-nous sur cette étude qui compare l'efficacité du patch de capsaïcine à haute concentration sur le prurit chronique de trois patientes atteintes de neuralgie paroséthésique. (93)

2.1 La neuralgie paroséthésique

La neuralgie paroséthésique est une neuropathie sensitive des rameaux dorsaux des nerfs spinaux. Ces derniers assurent l'innervation des deuxième et sixième dermatomes dorsaux. Elle se manifeste au niveau cutané de manière uni- ou bilatérale, de manière médiane ou au-dessous des omoplates, par des sensations de prurit, de picotements, pouvant aller jusqu'à la douleur. Une hyperpigmentation post-inflammatoire peut être aussi présente. (93)

2.2 Méthode

Les trois patientes sont traitées par un patch de capsaïcine à 8 % durant une heure. La zone d'allodynie à traiter est déterminée au moyen d'un filament Von Frey¹. (93)

2.3 Résultats

Cas n°1

Il s'agit d'une femme de 54 ans. Elle présente une zone de prurit intense qui correspond de manière topographique à la zone d'hyperpigmentation présente également (Figure 32). La patiente décrit un prurit constant qu'elle évalue avec un score allant de 8 à 10 sur l'échelle numérique. Des épisodes nocturnes viennent altérer sa qualité de sommeil. Des traitements antifongiques, à base de corticoïdes, à base de capsaïcine à faible dose (0,025 %) se sont révélés inefficaces. Une biopsie a été réalisée sur la zone hyperpigmentée, confirmant qu'il s'agit d'une hyperpigmentation post-inflammatoire. (93)

Le traitement par la capsaïcine a permis un soulagement complet du prurit durant 7 semaines après lesquelles le prurit est réapparu de manière lente mais stable. La patiente a été traitée une seconde fois 3 mois plus tard, après la première application. Elle a alors rapporté une réapparition du prurit de manière très ennuyeuse et abaissant la qualité du sommeil, mais d'intensité plus faible qu'avant le premier traitement. Il y a eu une diminution de l'intensité du prurit mais pas de la zone topographique de l'allodynie et de l'hyperpigmentation. Une troisième application a en revanche permis de réduire la zone d'allodynie ainsi que la zone de prurit d'environ 15 à 25 %. (93)

Cas n°2

¹ Filament de Von Frey : il s'agit d'un filament métallique avec lequel on applique une pression sur la peau dans le but de mesurer la sensibilité mécanique. (94)

Il s'agit une femme âgée de 49 ans présentant un prurit et une hyperpigmentation bilatéraux situés au-dessous et de manière médiane des omoplates (Figure 32). Elle annonce avoir des exacerbations de démangeaisons pluriquotidiennes avec une intensité représentée par un score de 9 sur l'échelle numérique. Elle a été traitée auparavant par des topiques antifongiques, sans succès. Comme dans le cas n°1, la biopsie confirme que l'hyperpigmentation est post-inflammatoire. Topographiquement, la zone d'allodynie déborde légèrement de la zone d'hyperpigmentation. (93)

Après traitement par le patch de capsaïcine à 8 %, la patiente déclare que son prurit a totalement disparu pendant une semaine pour réapparaître lentement jusqu'à l'intensité de base. Elle a ensuite été traitée une deuxième fois trois mois plus tard, et là encore le prurit est réapparu mais de manière plus faible qu'après le premier traitement. La troisième application, trois mois suivant la deuxième, a permis de réduire considérablement la zone d'allodynie ainsi que la zone d'hyperpigmentation. (93)

Cas n°3

Il s'agit d'une femme âgée de 45 ans, présentant un prurit au niveau du haut du dos (Figure 32) caractérisé par un score de 3 sur l'échelle numérique et avec des exacerbations pluriquotidiennes pouvant aller jusqu'à 6-9 sur l'échelle numérique de la douleur. Elle n'a pas été traitée auparavant. En revanche, contrairement au deux cas précédents, cette patiente ne présente pas de zone d'hyperpigmentation là où se trouve le prurit. Ce dernier est situé sous l'omoplate gauche. (93)

Après un premier traitement par capsaïcine à 8 %, un soulagement de la douleur est noté pendant deux jours, mais cette dernière réapparaît rapidement pour atteindre le niveau initial de douleur. Les deux autres traitements réalisés à trois mois d'intervalles chacun ont entraîné une réapparition aussi rapide et intense que lors du premier traitement. (93)



Figure 32 : Photos représentant le Cas 1, 2 et 3, avant (A), pendant (B) et après (C) application du patch de capsaïcine. La zone d'allodynie est délimitée par le marquage au crayon. (93)

2.4 Discussion

Chez les trois patientes, L'efficacité du traitement par patch de capsaïcine à haut dosage a été constatée. En effet, il permet de réduire le prurit en intensité et également en surface. Il en va de même pour la réduction en surface de la zone d'allodynie et d'hyperpigmentation. En revanche, nous pouvons constater une importante variabilité de la durée de la réponse d'une patiente à l'autre avec un écart allant de deux jours à sept semaines.

La cause sous-jacente de cette variabilité de réponse dans les neuralgies parasthésiques n'est pas connue. Des variations de réponses similaires ont également été observées dans le traitement des névralgies post-herpétiques. (93)

Cette étude comparative de trois cas vient donc renforcer l'hypothèse qu'il existe des profils de répondeurs à la capsaïcine.

3 Intérêt de la capsaïcine au delà du traitement des douleurs neuropathiques : perspectives d'utilisation

Comme expliqué précédemment, la capsaïcine agit sur les récepteurs TRPV1 en les excitant dans un premier temps, puis en les désensibilisant dans un second temps. Ce procédé est exploité en thérapeutique et permet d'utiliser la capsaïcine pour traiter les douleurs neuropathiques. Toutefois, de nombreuses autres études concernant le mécanisme d'action de la capsaïcine évoquent d'autres utilisations probables de la capsaïcine en dehors du traitement de la douleur. (95) Nous allons en détailler quelques unes.

3.1 La capsaïcine utilisée dans la perte de poids

Il a été démontré que la capsaïcine est efficace dans la perte de poids. Cet effet serait dû à l'activation des récepteurs TRPV1, entraînant un recrutement des neurones catécholaminergiques au niveau du cerveau et donc une libération de catécholamines.

Une étude réalisée chez l'homme démontre qu'une augmentation de la thermogénèse et qu'une augmentation de l'oxydation lipidique apparaissent lors d'un régime sévère associé à la capsaïcine, induisant alors une perte de poids. De plus, une augmentation de la dépense en énergie après la prise de capsaïcine a été défendue par plusieurs études. Viennent s'ajouter les études qui rapportent un phénomène d'augmentation de l'oxydation lipidique et une diminution de l'appétit suite à la prise de capsaïcine. Appliquée de manière topique, elle a

démontré avoir un effet sur l'augmentation de l'expression des adiponectines réduisant une trop forte accumulation dans les tissus adipocytaires des souris obèses. En contradiction, d'autres études n'ont pas démontré d'effets de la capsaïcine sur la dépense d'énergie et l'oxydation lipidique. (95)

Une autre étude montre que l'obésité induite par les maladies liées à l'insulino-résistance et le diabète de type 2 est marquée par une dérégulation du taux de glucose et de lipides. Une supplémentation en capsaïcine de 0,015 % chez des souris présentant une obésité génétique et soumises à un régime important entraîne une importante baisse du taux de glucose et des triglycérides dans le sang. Cette étude démontre donc qu'un régime à base de capsaïcine diminue l'obésité induite par l'intolérance au glucose, et ce par la suppression de la réponse inflammatoire, mais aussi par une amélioration de l'oxydation des acides gras au niveau des tissus adipeux et/ou du foie. D'autres études obtiennent des résultats similaires grâce à une application de capsaïcine topique à 0,075 % et par un régime à base de capsaïcine chez les souris obèses. (95)

3.2 Utilisation de la capsaïcine dans le traitement de la dermatite allergique de contact

La dermatite allergique de contact est une réaction cutanée provoquée par une réaction d'hypersensibilité de contact de type IV. Elle met en jeu les cellules T. Les fibres nerveuses peptidergiques associées aux ganglions lymphatiques joueraient également un rôle dans cette réaction quand elles entrent en contact avec l'allergène, en sécrétant des neuropeptides comme la substance P, responsable d'une réaction inflammatoire. Une hypothèse suggère que la désensibilisation de ces fibres nerveuses chez l'humain pourrait être une approche dans le traitement de la dermatite allergique de contact. Un protocole expérimental de désensibilisation des fibres nerveuses responsables de la réaction allergique réalisé chez l'homme vient d'être publié et s'appuie sur une application prolongée d'un patch de

capsaïcine à 8 %. Si on réalise cette expérience chez des patients ayant une dermatite allergique de contact, on pourrait établir un lien entre le rôle de ces fibres nerveuses et la pathologie. Ainsi, l'application d'un patch de capsaïcine chez ces sujets permettrait de désensibiliser les fibres nerveuses et on aurait là une nouvelle approche dans le traitement de la dermatite allergique de contact. (96)

3.3 Utilisation de la capsaïcine pour traiter le syndrome cannabinoïde

Le cannabis est la drogue la plus couramment répandue aux Etats-Unis. Aujourd'hui, 28 pays ont légalisé son utilisation médicale et récréative, et 16 pays ont autorisé son utilisation à des fins médicales seulement, ce qui conduit à une augmentation des taux d'utilisation de cette substance.

Le syndrome cannabinoïde due à un usage chronique se caractérise par des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, un besoin compulsif de faire un bain chaud pour calmer ces symptômes.

Pour traiter ce syndrome, des anti-émétiques sont utilisés pour soigner ces patients. Cependant, ils n'entraînent bien souvent qu'un léger, voire pas, de soulagement. Les symptômes disparaissent progressivement après un sevrage d'une semaine.

Le mécanisme de ce syndrome reste pour le moment inconnu. Une théorie suggère que ce syndrome est le résultat d'une accumulation de tétrahydrocannabinol chez les consommateurs de cannabis. Il s'agit d'un composant actif qui se lie aux récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), situés au niveau du système gastro-intestinal responsable des symptômes décrits précédemment. La consommation chronique de cannabis entraînerait une sensibilisation des récepteurs CB1 situés au niveau du système gastro-intestinal menant à une activité pro-émétique qui l'emporterait sur l'activité anti-émétique des récepteurs CB1 du cerveau. D'autres substances retrouvées dans le cannabis pourraient également être

responsables tel que le cannabidiol, le cannabigerol, des toxines et des pesticides utilisés dans la culture de la plante.

La capsaïcine utilisée en usage topique pourrait être une nouvelle option de traitement du syndrome cannabinoïde. Ce dernier résulte d'un déséquilibre du système de thermorégulation de l'hypothalamus, conduisant à des nausées et des douleurs abdominales. Les récepteurs TRPV1, retrouvés au niveau du système nerveux périphérique, seraient impliqués dans ce processus. La capsaïcine qui active les récepteurs TRPV1 pourrait donc être une voie de traitement du syndrome cannabinoïde, mais également de diagnostique. (97)

3.4 L'effet neuroprotecteur de la capsaïcine

Une étude réalisée chez le rat démontre que l'injection directe de 1 à 3 nmol de capsaïcine au niveau de la zone de l'infarctus réduirait le volume de ce dernier, mais augmenterait également la fonction motrice coordinatrice de l'artère cérébrale moyenne occluse ainsi que sa perfusion. L'effet protecteur de la capsaïcine durerait une heure après la reperfusion, empêchant l'effet excitotoxique, responsable de la mort cellulaire qui a lieu habituellement dans ce laps de temps.

L'étude expose qu'au sein d'une culture de neurones corticaux, l'administration de capsaïcine réduirait les dommages excitotoxiques engendrés par le glutamate. En accord avec l'effet neuroprotecteur de la capsaïcine, la réduction de l'influx de calcium après stimulation du glutamate a été observée grâce à un pré-traitement de capsaïcine dans les neurones corticaux. Les rats chez qui le gène codant pour les récepteurs TRPV1 a été désactivé, un pré-traitement par capsaïcine n'a pas d'effet réducteur sur l'influx de calcium responsable de la mort neuronale. Cela démontre bien le rôle neuroprotecteur exercé par la capsaïcine dans l'excitotoxicité induite par le glutamate. Il a été montré que l'expression de sous-unités des récepteurs NMDA est réduite après traitement des neurones corticaux par la capsaïcine.

Pour conclure, cette étude atteste que la capsaïcine exerce un effet neuroprotecteur sur les neurones corticaux en mettant en jeu les récepteurs TRPV1, ainsi qu'en régulant de manière négative la fonction et l'expression des récepteurs NMDA. (98)

3.5 Propriétés anti-cancéreuses de la capsaïcine

Au cours des 20 dernières années, les chercheurs ont tenté de démontrer les propriétés anticancéreuses de la capsaïcine. Beaucoup de mécanismes ont été proposées pour démontrer cette activité anti-cancéreuse. Il en ressort que cette activité ne serait pas liée à l'action sur les récepteurs TRPV1. Toutefois, certaines évidences montrent que les récepteurs TRPV1 augmentent le calcium intracellulaire, initiant la cascade apoptotique. (95)

A contrario, des études menées chez le rat ont démontré que l'ingestion de capsaïcine pouvait entraîner des changements néoplasiques. (95)

4 Molécules dérivées de la capsaïcine actuellement à l'étude

Les récepteurs TRPV1 exprimés sur les neurones sensitifs primaires sont connus pour leur rôle dans la nociception et la transmission sensorielle comme expliqué précédemment. Le développement de molécules antagonistes représente une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement de la douleur, mais aussi d'autres pathologies. Toutefois, les premiers antagonistes de ces récepteurs ont montré d'importants effets indésirables comme une hyperthermie et des sensations de brûlure qui ont imposé l'arrêt des essais cliniques. Est apparu une seconde génération de molécules antagonistes des récepteurs TRPV1 présentant moins d'effets secondaires, mais leur intérêt en thérapeutique n'est pas encore connue. (97) Cette dernière partie se concentre donc sur les travaux de recherches récentes sur ces molécules, dérivée de la capsaïcine.

4.1 Le NEO6860, un antagoniste des récepteurs TRPV1

Le NEO6860 est un antagoniste puissant des récepteurs TRPV1 à action sélective et réversible. Son profil pharmacologique particulier le distingue des autres antagonistes des récepteurs TRPV1 : il inhibe uniquement l'activation du canal par la capsaïcine, et non son activation par la chaleur ou le pH. Ce profil entraînerait un effet analgésique mais sans effets indésirables comme l'hyperthermie ou la douleur à type de brûlure, liés à la stimulation de TRPV1. (100)

L'étude de phase I concernant le NEO6860 vient d'être achevée. Elle comprenait 64 sujets sains et a été réalisée en double aveugle *versus* placebo. Cette étude se penchait sur l'efficacité et la sécurité de 6 dosages (50, 100, 200, 400, 800 et 1200 mg) ainsi que deux doses de 500 mg administrées à 12 heures d'intervalle. Elle évaluait également les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule. (100)

Les résultats de l'étude concluent que l'alimentation et le sexe n'ont pas d'effet sur l'efficacité de la molécule. (100) La molécule est rapidement absorbée et l'effet systémique est dose-dépendant. Les effets indésirables ressentis le plus fréquemment sont une sensation de chaud, des maux de tête, une paresthésie, des nausées et des étourdissements. Les effets indésirables propres aux autres antagonistes des récepteurs TRPV1 comme l'hyperthermie et l'insensibilité à la chaleur, n'ont pas été observés avec le NEO6860. Concernant la tolérance, le dosage maximal toléré était de 800 mg ainsi que les deux administrations successives de 500 mg. (100)

L'étude de phase II est en cours de validation. C'est une étude comparative crossover avec placebo et agent actif, à répartition aléatoire et en double aveugle, portant sur l'administration de NEO6860 (2 administrations de 500 mg à 12 heures d'intervalles), de naproxen (2 administrations de 500 mg à 12 heures d'intervalles) et d'un placebo chez 54

patients souffrants d'arthrose du genou. Le critère étudié est la variation moyenne du score initial à une échelle d'évaluation numérique (de 0 à 10) après test de l'escalier.

En conclusion, ce qui est intéressant chez cette molécule, c'est qu'elle inhibe seulement la stimulation du récepteur TRPV1 par la capsaïcine et n'influx pas sur l'activation du canal par le pH ni la chaleur réduisant ainsi de nombreux effets secondaires, très souvent rencontrés avec les anciens antagonistes des récepteurs TRPV1. Elle ouvre donc une voie de recherche vers un nouveau genre de molécules ayant un pouvoir analgésique pour diverses douleurs. (100) (101)

4.2 L'olvanil, un agoniste des récepteurs TRPV1

La molécule olvanil, aussi appelée NE 19550, est un analogue de la capsaïcine de nature non piquante. De nombreux modèles expérimentaux ont permis d'étudier l'effet anti-hyperalgésique probable de l'olvanil sur les douleurs chroniques. (102)

L'étude que nous allons détailler se penche sur l'effet inhibiteur de l'olvanil concernant la nociception sur des neurones issus de racines dorsales ganglionnaires. Plus précisément, ce travail analyse les effets de la capsaïcine et de l'olvanil sur la transmission de la nociception. (102)

Pour procéder, des rats sont répartis en plusieurs groupes selon le traitement qu'ils reçoivent et sont placés sur une plaque chauffante permettant de mesurer l'effet anti-nociceptif qu'exercerait l'olvanil sur l'hyperalgésie thermique induite par la capsaïcine et l'implication potentielle des récepteurs CB1. Dans un premier temps, il est relevé le temps que mettent les rats pour ressentir une douleur sans traitement. Ensuite, ce temps est réévalué après injection de capsaïcine. Enfin, le temps est réévalué après injection d'olvanil pour le

premier groupe, après injection de capsazepine¹ pour le deuxième groupe, après injection de rimonabant² pour le troisième groupe et après injection d'olvanil plus rimonabant pour le dernier groupe. (102) En parallèle, 16 rats sont sélectionnés et euthanasiés au moyen d'une overdose de CO₂ et leurs cellules neuronales sont utilisées pour réaliser une imagerie calcique, réalisée dans le but d'observer les flux de calcium au sein des cellules qui font suite à une activation des récepteurs TRPV1, permettant de déterminer l'effet désensibilisant de l'olvanil sur la réponse calcique induite par la capsaïcine. (102) Un premier échantillon de cellules recevra successivement une dose de capsaïcine, puis une dose d'olvanil et à nouveau une dose de capsaïcine. Un deuxième échantillon recevra trois doses successives de capsaïcine dans le but de vérifier qu'une éventuelle concentration plus faible en calcium intracellulaire pour l'échantillon témoin ne soit pas due à la désensibilisation des récepteurs TRPV1 induite par la capsaïcine. (102)

Les résultats de l'étude montrent que la capsaïcine et l'olvanil induisent toutes les deux une augmentation de la concentration intracellulaire du calcium qui conduit à une désensibilisation des récepteurs TRPV1 au sein de la culture des cellules neuronales issues de racines dorsales ganglionnaires. (102) Il en ressort que l'olvanil est capable de désensibiliser les récepteurs TRPV1 exposés à la capsaïcine de manière plus efficace que la capsaïcine. Cette dernière active les récepteurs TRPV1 puis les désensibilise après l'entrée de calcium dans la cellule. (101) L'injection de capsaïcine provoque une hyperalgésie thermique dépendante de l'activation des récepteurs TRPV1 chez le rat, alors que l'olvanil ne produit pas d'hyperalgésie. La plus forte dose d'olvanil diminue significativement l'effet hyperalgésique induit par la capsaïcine *in vivo*. (102) En revanche, une injection de

¹ La capsazepine est un antagoniste des récepteurs TRPV1 utilisé ici pour vérifier que l'effet hyperalgésique de la capsaïcine est bien due à l'activation des récepteurs TRPV1.

² Le rimonabant est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 (comme l'olvanil) utilisé ici pour vérifier si les récepteurs CB1 sont responsables d'une diminution de l'hyperalgésie induite par la capsaïcine .

rimonabant qui est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1, n'altère pas l'effet hyperalgésique thermique induit par la capsaïcine, ni les propriétés désensibilisantes de l'olvanil, indiquant que les récepteurs cannabinoïdes CB1 ne participent pas à cette action. (102)

Cette étude permet de conclure sur l'efficacité de la réduction de l'effet hyperalgésique thermique dépendant de la capsaïcine induit par l'olvanil, par une action directe de désensibilisation des récepteurs TRPV1 et indépendamment des récepteurs CB1. Cette étude présente donc l'olvanil comme un possible exemple dans la recherche de nouveaux traitements topiques analgésiques, permettant de traiter les douleurs chroniques et qui ne présenterait pas les effets indésirables de la capsaïcine.

4.3 Activité anti-invasive de l'arvanil, l'olvanil et la capsaïcine sur des cellules de cancer bronchique à petites cellules

Plusieurs études ont dernièrement démontré l'action chimiopréventive et antitumorale de la capsaïcine dans différents types de cancers humains. Elle présente une activité inhibitrice de croissance cellulaire. Elle empêche également l'invasion et la migration des cellules cancéreuses dans différents cancers comme celui de la prostate et le mélanome. (103) Les cancers bronchiques à petites cellules sont hautement invasifs et malins, et peuvent envahir différents tissus du corps comme le sang et la lymphe. La capsaïcine représente donc une voie dans le traitement du cancer des poumons à petites cellules. Cependant, les effets indésirables qu'elle entraîne par voie systémique comme la sensation de brûlure, l'hyperalgésie, les crampes d'estomac et les nausées, limitent fortement son utilisation. Les recherches se penchent donc vers des analogues de la capsaïcine qui présenteraient une activité biologique similaire mais dépourvus d'effets secondaires. Cette étude, que nous allons détailler, se concentre sur deux molécules analogues de la capsaïcine mais présentant une chaîne carbonée plus longue, leur procurant la particularité d'être « non-piquantes ». Leur

biodisponibilité et leur activité biologique seraient meilleures que celles de la capsaïcine et présenteraient moins d'effets secondaires. (101) Ces deux molécules sont l'arvanil et l'olvanil. Leur structure est détaillée dans le schéma ci-dessous.

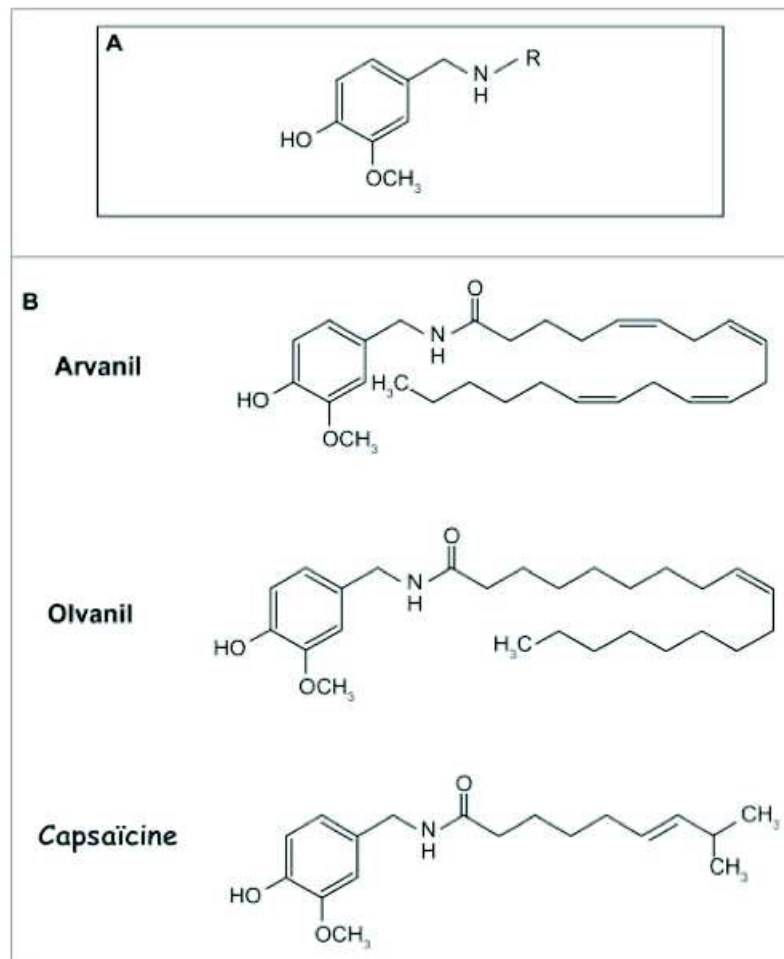


Figure 33 : A : Structure générale des capsaïcinoïdes ; B : Structure de l'arvanil, de l'olvanil et de la capsaïcine (103)

Le point commun entre l'arvanil et l'olvanil est que ce sont toutes deux des molécules agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB1. (103)

L'activité analgésique de la capsaïcine est due à la liaison avec les récepteurs TRPV1, mais l'activité anti-tumorale en serait indépendante. Il en va de même pour l'arvanil et l'olvanil pour lesquelles plusieurs études ont démontré une activité anti-tumorale indépendante des récepteurs TRPV1 et CB1. Toutefois, il a été démontré pour l'arvanil que

son activité anti-tumorale sur des cellules de gliomes humaines impliquait les récepteurs TRPV1. (103)

D'autres études ont montré que la protéine kinase, activée par l'AMP (AMPK), était en lien avec l'activité anti-invasive et pro-apoptotique de la capsaïcine dans certaines cellules cancéreuses *in vitro*. (103)

Le but de cette étude est donc de comparer l'activité anti-invasive de l'arvanil, de l'olvanil et de la capsaïcine sur des cellules de cancers bronchiques à petites cellules. Elle étudie également le rôle potentiel qu'occupent les récepteurs TRPV1 et CB1 et l'AMPK dans l'activité anti-invasive de ces trois molécules. (103)

Pour réaliser cette étude, deux lignées de cellules issues de cancers bronchiques à petites cellules sont choisies et placées dans des chambres de Boyden, permettant de mesurer la croissance cellulaire face à une exposition à divers agents qui seront ici la capsaïcine, l'arvanil et l'olvanil. (103)

Les résultats de l'étude concluent que la capsaïcine exerce bien une activité anti-invasive sur les lignées cellulaires choisies. Il en va de même pour l'arvanil et l'olvanil, qui présentent d'ailleurs une activité anti-invasive supérieure à celle de la capsaïcine. (103) De plus, les résultats des tests concluent que les récepteurs TRPV1 n'exercent pas de rôle dans cette activité anti-invasive pour les trois molécules. Cela a pu être vérifié au moyen de l'ajout, dans les chambres, du ruthenium red qui est un antagoniste général des récepteurs TRPV1 et qui n'est pas venu entraver l'activité anti-invasive des trois molécules étudiées. (103) Nous pouvons également conclure que l'ajout de AM281, un antagoniste des récepteurs CB1, n'a pas altéré non plus l'activité de l'arvanil, de l'olvanil et de la capsaïcine. Ces récepteurs ne jouent donc pas de rôle sur l'effet anti-invasif de ces molécules sur les lignées cellulaires étudiées. (103) Enfin, les résultats des tests permettent de conclure que sur ces lignées cellulaires, l'AMPK exerce un rôle dans l'activité anti-invasive des agents étudiés. Cela a pu

être révélé par l'ajout dans les chambres d'un agent inhibiteur de l'AMPK, le dichlorure dosomorphine, entraînant une annulation de l'activité anti-invasive des molécules étudiées sur les lignées cellulaires choisies. (103)

Nous pouvons donc conclure cette étude sur le fait que l'arvanil et l'olvanil exercent une activité anti-invasive comparable à la capsaïcine mais à des concentrations plus faibles, et présentent des effets secondaires moindres grâce à leur longue chaîne carbonée. Cette étude permet donc d'élargir le champ d'investigation vers de nouvelles thérapies pour le cancer bronchique à petites cellules.

Conclusion

La capsaïcine est une molécule retrouvée dans le piment, fruit de la plante du genre *Capsicum*. Elle lui confère sa saveur piquante, connue depuis l'ancien temps, utilisée dans l'alimentation et également comme remède médicinal pour divers maux.

De nos jours, nous retrouvons la capsaïcine dans un médicament, le Qutenza®. Elle est le principe actif de ce patch transdermique ayant une indication dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte. Elle vient compléter les traitements déjà disponibles pour ce type de douleurs comme les anti-dépresseurs, les anti-épileptiques, les opiacés, le tramadol et les traitements topiques comme le Versatis®. Actuellement, les recommandations de traitement des douleurs neuropathiques placent le Qutenza® en traitement de deuxième intention voire plus suite à l'attribution d'une ASMR jugée insuffisante. Cela se justifie par le manque d'études concernant l'efficacité et la tolérance du patch de capsaïcine à 8 % par rapport aux traitements classiques déjà proposés. En effet, seuls les essais cliniques avaient jusqu'à maintenant démontré l'efficacité du médicament par rapport à son placebo, et malgré le fait qu'il présente une très bonne tolérance, sa complexité d'administration nécessitant une hospitalisation de jour et un personnel qualifié sont également des causes qui ont attesté sa place en troisième ligne de recommandation.

Une méta-analyse sortie en 2017 que nous avons détaillée dans la troisième partie de ce travail, est la première étude qui compare l'efficacité et la tolérance du patch de capsaïcine à 8 % aux traitements oraux cités dans les recommandations chez les personnes atteintes de neuropathies périphériques d'origine diabétique. Les résultats prouvent que le patch de capsaïcine à 8 % procure une efficacité similaire voire supérieure en terme de soulagement de la douleur par rapport aux traitements classiques. Les résultats de cette étude ont été approuvés par l'agence européenne de médecine pour une extension du profil d'emploi du patch. A propos de la tolérance, l'étude révèle que le patch de capsaïcine entraîne des effets

indésirables principalement locaux et avec un très faible risque d'effets systémiques, *a contrario* des traitements classiques proposés qui entraînent de nombreux effets indésirables et une perte d'observance. Nous pouvons donc espérer que dans les années à venir, la place de Qutenza® dans les recommandations du traitement des douleurs neuropathiques évolue de manière favorable.

L'étude des récepteurs TRPV1 cibles de la capsaïcine a également permis de connaître leur distribution tout au long des systèmes nerveux périphérique et central. Ils sont donc envisagés en tant que cibles thérapeutiques pour le traitement de nombreuses douleurs chroniques telles que celles associées à l'inflammation, au cancer et à la neuropathie.

Des molécules analogues de la capsaïcine modulant l'expression de TRPV1 ont également fait l'objet d'études mais leur utilisation est souvent limitée à cause de leurs effets indésirables, notamment sur la température corporelle. Actuellement, la recherche se penche sur des analogues de la capsaïcine tels que l'olvanil et l'arvanil agonistes des récepteurs TRPV1 mais ayant la particularité d'être non-irritants, et le NEO6860, un antagoniste des récepteurs TRPV1 présentant une efficacité similaire à la capsaïcine mais ayant des effets secondaires minimales. Leur activité ne se limiterait pas seulement à la douleur neuropathique, mais s'étendrait à d'autres douleurs chroniques, et en tant qu'agent anti-cancéreux.

La capsaïcine est donc une vieille molécule connue depuis l'ancien temps qui semble être prometteuse dans différents traitements de nombreuses pathologies et que nous espérons retrouver dans les années à venir.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire DN4 version complète (104)



Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1 : La douleur présente-t-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 : 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"/>

EXAMEN DU PATIENT

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence ?

	OUI	NON
8 - Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 - Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	OUI	NON
10 - Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score du Patient : /10



Questionnaire DN4 - Interrogatoire

Répondez aux 2 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

Question 1 : La douleur présente-t-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 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

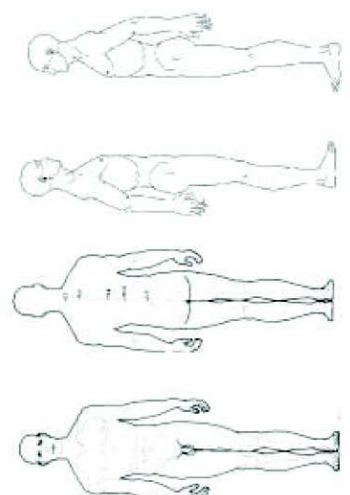
	OUI	NON
4 - Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 - Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 - Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score du Patient : /7

Annexe 3 : Feuille de surveillance proposée par le réseau régional de la douleur en Basse-Normandie (84)

Annexe n° 1 Exemple de feuille de surveillance utilisée lors de la pose de QUTENZA®

Médecin traitant		Etablissement									
Docteur		NOM									
DATE	HEURE	TA	P	T°							
URINES	2500	25	140	40							
	2000	20	120	38							
	1500	15	100	38							
	1000	10	80	37							
	500	5	60	36							
		0	40	35							
ANTALGIQUE											
ANXIOLYTIQUE											
MEOPA											
FROID											
OBSERVATIONS											
Evaluation de la douleur											
entourer l'échelle choisie											
EN :											
0 : pas de douleur											
10 : douleur max											
EVS :											
0 : pas de douleur											
1 : douleur légère											
2 : douleur moyenne											
3 : douleur forte											
4 : douleur très forte											
OBSERVATIONS :											
J'ai reçu une information sur le patch de QUTENZA® (modalité d'application, effets secondaires).											
J'accepte l'application cutanée de celui-ci en service d'hospitalisation de jour.											
Date :											
Signature :											
Conseils donnés au patient pour le retour à domicile											



NB : Recommandations standards à adapter selon les prescriptions et les protocoles en vigueur dans les établissements.

Annexe 4 : Exemple d'une fiche conseil donné aux patients par le réseau régional de la douleur en Basse-Normandie. (84)

RESEAU REGIONAL DOULEUR EN BASSE NORMANDIE	
<u>RECOMMANDATIONS</u>	<u>RC5 - 2015 Version 2</u>
Traitement des douleurs neuropathiques d'origine non diabétique par un patch cutané de Capsaïcine (8 %)	06/03/2015
	Page 12/12



Conseils pratiques
Relatifs à l'application du patch de capsaïcine à 8 %
(QUTENZA®)

Conseils pratiques

- **Chez vous :**
 - o Le jeûne n'est pas nécessaire, manger normalement
 - o Prendre votre traitement oral habituel
 - o Par rapport à la zone à traiter :
 - Ne pas appliquer le VERSATIS® la nuit précédente de votre hospitalisation
 - Laver la zone traitée au savon doux, sans application de crème, ni de parfum
 - Ne pas se raser ni appliquer de crème dépilatoire sur la zone à traiter
- **A l'hôpital :**
 - o Vous présenter au bureau des entrées pour les formalités administratives (carte de sécurité sociale et mutuelle)
 - o Prévoir un temps d'hospitalisation de 4 à 5 heures maximum
 - o Prévoir une tenue confortable, de la lecture ou de la musique
- **Pour votre sortie, prévoir :**
 - o Du froid pour le trajet de retour et le domicile. Exemples : packs de froid ou serviettes de toilette ou sachets de petits légumes surgelés (destinés uniquement à cet effet)
 - o De vous faire accompagner si besoin

Consignes après l'application du patch

- **Ce qu'il ne faut pas faire :**
 - o Gratter la zone traitée
 - o Remettre le VERSATIS® selon les consignes données par l'infirmière lors de la sortie du service
 - o Appliquer le froid directement sur la peau, sans mettre un tissu entre les deux
 - o Couvrir la zone traitée
- Eviter les douches chaudes et l'exposition au soleil
- Suivre les prescriptions médicales et les conseils pour le traitement antalgique

Lors de la première pose, c'est l'infirmière qui vous recontactera par téléphone quelques jours après le traitement.

Pour les poses ultérieures, vous pourrez reprendre contact avec l'infirmière si nécessaire.

Références documentaires :
Documents du laboratoire ASTELLAS : « Dialoguer pour mieux soigner » et « Conseils pratiques après application du patch »
Document RRD8N : « Recommandations : traitement des douleurs neuropathiques d'origine non diabétique par patch cutané de capsaïcine (8%) » RRD8N RC5 – 2014 V2

NB : Recommandations standards à adapter selon les prescriptions et les protocoles en vigueur dans les établissements.

Annexe 5 : Questionnaire concis sur les douleurs (105)

NUMÉRO D'IDENTITÉ _____ NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS DE CETTE LIGNE

NUMÉRO DE L'ÉTUDE _____ NUMÉRO DE L'HÔPITAL _____

Date / / _____ Heure _____

Nom _____ Prénom _____

NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS DE CETTE LIGNE

NUMÉRO DE L'ÉTUDE _____ NUMÉRO DE L'HÔPITAL _____

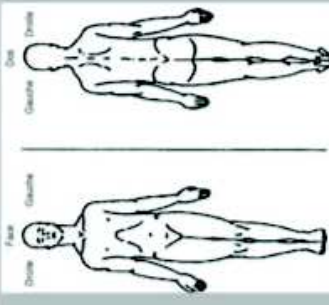
Date / / _____ Heure _____

Nom _____ Prénom _____

Questionnaire concis sur les douleurs (Format Réduit)

- 1** Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières » aujourd'hui ?

1. Oui 2. Non
- 2** Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit où vous sentez la douleur la plus intense.


- 3.** SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer
- 4.** SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous avez ressentie pendant les dernières 24 heures.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer
- 5.** SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer
- 6.** SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

Page 1 de 2

NUMÉRO D'IDENTITÉ _____ NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS DE CETTE LIGNE

NUMÉRO DE L'ÉTUDE _____ NUMÉRO DE L'HÔPITAL _____

Date / / _____ Heure _____

Nom _____ Prénom _____

NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS DE CETTE LIGNE

NUMÉRO DE L'ÉTUDE _____ NUMÉRO DE L'HÔPITAL _____

Date / / _____ Heure _____

Nom _____ Prénom _____

- 7.** Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?
- 8.** Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté ? Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

Aucune amélioration Amélioration complète
- 9.** Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, pendant les dernières 24 heures, la douleur a gêné votre :

A. Activité générale	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ne gêne pas Gêne complètement										
B. Humeur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ne gêne pas Gêne complètement										
C. Capacité à marcher	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ne gêne pas Gêne complètement										
D. Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ne gêne pas Gêne complètement										
E. Relation avec les autres	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ne gêne pas Gêne complètement										
F. Sommeil	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ne gêne pas Gêne complètement										
G. Goût de vivre	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Ne gêne pas Gêne complètement										

Page 2 de 2

Copyright 1991 Charles S. Chesnut, PhD
Pain Research Group
All rights reserved.

Références bibliographiques

1. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review: Pain. févr 2012;153(2):359-65.
2. Epidémiologie de la douleur neuropathique [Internet]. Inserm. 2017 [cité 11 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur>
3. Epidemiology of Neuropathic Pain_FR(FR).pdf [Internet]. [cité 22 mai 2017]. Disponible sur: [http://iasp.files.cms-plus.com/AM/Images/GYAP/Neuropathic/Epidemiology%20of%20Neuropathic%20Pain_FR\(FR\).pdf](http://iasp.files.cms-plus.com/AM/Images/GYAP/Neuropathic/Epidemiology%20of%20Neuropathic%20Pain_FR(FR).pdf)
4. Beaulieu P. chapitre 1: Les voies de la douleur. In: La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique. Maloine. Canada; 2013. p. 15.
5. Bouhassira D. Douleurs neuropathiques et non neuropathiques. In: La douleur neuropathique et ses frontières. MED-LINE. 2007. p. 8,9,10,11,12.
6. Backonja M-M. Defining Neuropathic Pain: Anesth Analg. sept 2003;785-90.
7. Baud P. Définition. In: Douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. John Libbey eurotext. Paris; 2007. p. 1.
8. L'encéphale et la moelle épinière - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/brain-spinal/brain-and-spinal-tumours/the-brain-and-spinal-cord/?region=qc>
9. Le système nerveux central - article_a162.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: http://campus.neurochirurgie.fr/IMG/article_PDF/article_a162.pdf
10. 25654_1.png (Image PNG, 549 × 711 pixels) - Redimensionnée (43%) [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur:

http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/25654/25654_1.png

11. moelle3.jpg (Image JPEG, 408 × 225 pixels) [Internet]. [cité 5 sept 2017].
Disponible sur: <http://www.medecine-et-sante.com/gimages/moelle3.jpg>
12. Le système nerveux central - article_a162.pdf [Internet]. [cité 5 sept 2017].
Disponible sur: http://campus.neurochirurgie.fr/IMG/article_PDF/article_a162.pdf
13. neurone.JPG (Image JPEG, 510 × 292 pixels) [Internet]. [cité 5 sept 2017].
Disponible sur: <http://www.afblum.be/bioafb/neurone/neurone.JPG>
14. synapse.jpg (Image JPEG, 400 × 362 pixels) - Redimensionnée (85%) [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: <http://psychologie-m-fouchey.psyblogs.net/public/pharmaco/synapse.jpg>
15. Hasboun D. Anatomie fonctionnelle [Internet]. Faculté de médecine Pierre et Marie-Curie; 2012 2013 p. 7-16. Disponible sur: http://www.chups.jussieu.fr/polys/eia_neuro/EIANeuropsyP2_ANAT_FONCTIONNELLE.pdf
16. Beaulieu P. Chapitre 1: Les voies de la douleur. In: La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique. Maloine. Canada; 2013. p. 15-20.
17. Beaulieu P. Chapitre 1: Les voies de la douleur. In: La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique. Maloine. Canada; 2013. p. 17.
18. Beaulieu P. Les voies de la douleur. In: La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique. Canada: Maloine; 2013. p. 16-7.
19. Vibes J. Sensibilisation des nocicepteurs. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. Masson et Estem. Paris; 2002. p. 7.
20. Effet des anesthésiques locaux sur la réponse inflammatoire postopératoire - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765808006953>

21. Vibes J. Activités ectopiques des petites fibres nociceptives. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1 ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 7-8-9.
22. Vibes J. Activités ectopiques des petites fibres nociceptives. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1 ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 9.
23. Vibes J. Interactions entre fibres ou mécanismes d'excitations croisées. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 9-10.
24. Vibes J. Perte de l'inhibition segmentaire. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 11-12-3.
25. Berquin A, Grisart J. Chapitre 3 : mais au fond, qu'est ce que c'est que la douleur? In: Les défis de la douleur chronique. Mardaga; 2016. p. 47-70.
26. Vibes J. Mécanismes centraux au niveau de la corne dorsale. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 13.
27. Vibes J. Phénomène de plasticité histologique. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 14.
28. Vibes J. Mécanismes relatifs à la voie algophore. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 14-5.
29. Vibes J. Mécanismes relatifs aux contrôles descendants. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ère édition. Paris; 2002. p. 15.
30. Vibes J. Rôle du système neurovégétatif. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 16.
31. Bouhassira D. Le rôle du système sympathique. In: Les douleurs neuropathiques. Rueil-Malmaison: Institut UPSA de la douleur.; 2007. p. 44-5.
32. Vibes J. Sensibilisation centrale. In: ABREGES, Les douleurs neuropathiques. 1ere édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 18-9.
33. Baud P. Séméiologie de la douleur neuropathique. In: Douleurs neuropathiques

en pratique quotidienne. Paris: John Libbey Eurotext; 2007. p. 24-35.

34. Baud P. Séméiologie de la douleur neuropathique. In: Douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. Paris: John Libbey Eurotext; 2007. p. 30.

35. Baud P. Démarche diagnostique. In: Douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. Paris: John Libbey Eurotext; 2007. p. 35-6.

36. Bouhassira D. Questionnaire DN4. In: La douleur neuropathique et ses frontières. MED-LINE. 2007. p. 27.

37. Baud P. Les combinaisons séméiologiques: l'outil d'aide au diagnostique DN4. In: Douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. Paris: John Libbey Eurotext; 2007. p. 37-41.

38. Baud P. Quelle est la place des examens complémentaires dans l'exploration d'une douleur neuropathique? In: Douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. Paris: John Libbey Eurotext; 2007. p. 42-51.

39. Vibes J. Examens complémentaires. In: ABREGES, Les douleurs neuropathiques. 1ere édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 32.

40. Vibes J. Examens complémentaires. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ere édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 33-4.

41. Vibes J. Les polyneuropathies. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ere édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 85-6.

42. Vibes J. La P.N.P diabétique. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ere édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 87-8.

43. Vibes J. La P.N.P au cours du S.I.D.A. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ere édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 88-90.

44. Vibes J. Les douleurs du membre fantôme. In: AGREGES, les douleurs neuropathiques. 1ere édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 117-20.

45. Vibes J. Radiculopathie d'origine infectieuse: douleurs post-zostériennes. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ere édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 152-66.
46. Bouhassira D. Associations d'analgésiques. In: La douleur neuropathique et ses frontières. Paris: MED-LINE; 2007. p. 101.
47. Bouhassira D. Traitement pharmacologique. In: La douleur neuropathique et ses frontières. Paris: MED-LINE; 2007. p. 102.
48. Vibes J. Les anti-dépresseurs. In: ABREGES, les douleurs neuropathiques. 1ère édition. Paris: Masson et Estem; 2002. p. 40-3.
49. Paille MF, Kahn MJP. Diagnostic et Evaluation des Douleurs Neuropathiques en Médecine Générale. [cité 15 oct 2017]; Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2011_MILLET_MALINGREY_LAURENE.pdf
50. Bouhassira D. Antidépresseurs. In: La douleur neuropathique et ses frontières. Paris: MED-LINE; 2007. p. 96.
51. Baud P. Les antidépresseurs. In: Les douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. Paris: John Libbey Eurotext; 2007. p. 73-4.
52. Richard D. Thérapeutique, Le moniteur des pharmacies. 5 sept 2005;cahier 2, Formation(236):8-13.
53. Bouhassira D. Antiépileptiques. In: La douleur neuropathique et ses frontières. Paris: MED-LINE; 2007. p. 97-8.
54. Baud P. Les antiépileptiques. In: Douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. Paris; 2007. p. 71-3.
55. Baud P. Les opiacés. In: Douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. Paris; 2007. p. 75-6.
56. Bouhassira D. Opiacés/tramadol. In: La douleur neuropathique et ses

frontières. Paris; 2007. p. 99-100.

57. Leroy J-F. Les Piments. *Rev Bot Appl Agric Colon.* 1943;23(263):196-218.
58. JOSEPH PITTON DE TOURNEFORT - Universalis.edu [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/tournefort-joseph-pitton-de/>
59. Capsicum annum - Piment d'ornement [Internet]. [cité 11 nov 2017]. Disponible sur: http://nature.jardin.free.fr/annuel/nmauric_capsicum_annuum.html
60. Frias B, Merighi A. Capsaicin, Nociception and Pain. *Molecules.* 18 juin 2016;21(6):797-8.
61. Chilli | Spices [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: <http://spices.biodiversityexhibition.com/en/card/chilli>
62. Yang F, Zheng J. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell.* mars 2017;8(3):169-77.
63. La capsaïcine | Pourquoi le piment pique ? [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: http://pimentpique01.free.fr/?page_id=56
64. Alwin. Capsaicin burn part 1 [Internet]. [cité 13 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.webdicine.com/capsaicin-burn-part-1.html>
65. Perotto C. L'utilisation des plantes et de leurs principes actifs dans le traitement de la douleur à travers le monde. UNIVERSITE DE LIMOGES; 2013.
66. Guitard E-H. Nos deuils: Le Dr Henri Leclerc. *Rev Hist Pharm.* 1955;43(145):74-75.
67. Explications sur le piment et sur la capsaïcine [Internet]. [cité 12 nov 2017]. Disponible sur: <https://piment-1s2-lmb-02.websself.net/explications-sur-le-piment-et-sur-la-capsaicine>
68. Danigo A, Magy L, Demiot C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses:

Des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques. médecine/sciences. juin 2013;29(6-7):597-606.

69. Smutzer G, Devassy RK. Integrating TRPV1 Receptor Function with Capsaicin Psychophysics. *Adv Pharmacol Sci*. 2016;2016:1-16.

70. Beaulieu P. Capsaïcine et douleur neuropathique. In: *La douleur, guide pharmacologique et thérapeutique*. Canada: Maloine; 2013. p. 153.

71. Thériaque. ZOSTRIX 0,025% CREME TB 56,6G - Monographie spécialité.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19402&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C_INDIC&info\[\]=PREC_EMP&info\[\]=N_C_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19402&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)

72. Thériaque. ZOSTRIX 0,033% CREME TB - Monographie spécialité.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=33418&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C_INDIC&info\[\]=PREC_EMP&info\[\]=N_C_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=33418&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)

73. Thériaque. ZOSTRIX HP 0,075% CREME TB 56,6G - Monographie spécialité.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19403&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C_INDIC&info](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19403&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info)

[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=COND
UITE&info[]=EFFET

74. Astellas Pharma. Résumé des caractéristiques du produit Qutenza [Internet]. 2015. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170504137835/anx_137835_fr.pdf

75. Pages Briend C. Etude rétrospective monocentrique observant à long terme l'évolution de l'intensité de la douleur après emploi du QUTENZA® dans les douleurs neuropathiques. Bordeaux; 2015.

76. Boccara G. Les_patches_dans_la_douleur_aigue.pdf [Internet]. 2012. Disponible sur: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Les_patches_dans_la_douleur_aigue.pdf

77. Grünenthal to acquire commercialization rights of Qutenza® in Europe from Astellas Pharma Europe - display_file.jsp [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: https://www.grunenthal.com/cms/cda/_common/inc/display_file.jsp?fileID=350700059

78. VIDAL - QUTENZA 179 mg patch cutané + gel nettoyant - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. [cité 3 août 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/qutenza-93564-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm

79. HAS. Commission de la transparence, Avis Qutenza 179 mg, patch cutané [Internet]. 2016 [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: file:///Users/marine%20/Library/Application%20Support/Firefox/Profiles/tl6j6f3v.default/zotero/storage/7ZPFSS4V/CT-13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf

80. Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8 % Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain. *Drugs*. janv 2016;76(1):123-34.

81. Qutenza++Guide+administration+PGR+Fev+2017.pdf [Internet]. [cité 31 juill

2017]. Disponible sur:
https://www.grunenthal.fr/cms/cda/file/Quenza++Guide+administration+PGR+Fev+2017.pdf?fileID=369900024&cacheFix=1498115011000&__k=4e85b297537a5ded69a69ba00c594bd1

82. Microsoft Word - Notice - Echelle Numerique.doc - notice_-_echelle_numerique.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/notice_-_echelle_numerique.pdf#page=1&zoom=auto,-86,847

83. Douleur.PDF - PEC_dl_ad_ambul.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: https://www.cnr.fr/IMG/pdf/PEC_dl_ad_ambul.pdf

84. Réseau régional de la douleur en Basse-Normandie. Recommandations d'utilisation du patch de capsaïcine [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.douleur-rrdbn.org/media-files/recos_-tt-_dn-_non-diabetique_capsaicine_v3-06032015,2373.pdf

85. Qui sommes-nous? [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.douleur-rrdbn.org/le-reseau-presentation/qui-sommes-nous/qui-sommes-nous,2004,2052.html>

86. Bouhassira D. Traitement pharmacologique. In: La douleur neuropathique et ses frontières. Paris: MED-LINE; 2007. p. 95.

87. 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 Éval - Diagn - Trait. 2010;(11):3-21.

88. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [Internet]. 2013 [cité 18 oct 2017]. Disponible sur:

file:///Users/marine%201/Library/Application%20Support/Firefox/Profiles/tl6j6f3v.default/zotero/storage/4PCQVWI3/guidance-neuropathic-pain-pharmacological-management(1).pdf

89. Lantéri-Minet M. La capsaïcine à haute concentration, quelle place dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques, *Neurologies*. nov 2011;14(142):510-9.

90. Ricard E, Saule E, Barnetche T, Treves R, Vergne-Salle P, Bertin P. Efficacité de la capsaïcine dans le traitement des douleurs neuropathiques : méta-analyse des essais randomisés contrôlés. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. déc 2013;14(6):286-91.

91. *Neurologies*. La capsaïcine à haute concentration, quelle place dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques? 2011;14(142).

92. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. avr 2017;39(4):787-803.e18.

93. Andersen HH, Sand C, Elberling J. Considerable Variability in the Efficacy of 8% Capsaicin Topical Patches in the Treatment of Chronic Pruritus in 3 Patients with Notalgia Paresthetica. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):86.

94. 04R11_CONS_PRA_Pedicurie_podologie_Test_de_la_sensibilite - 04r11_cons_pra_pedicurie_podologie_test_de_la_sensibilite.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/04r11_cons_pra_pedicurie_podologie_test_de_la_sensibilite.pdf

95. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol*. nov 2013;720(1-3):55-62.

96. Andersen HH, Elberling J, Arendt-Nielsen L. High-concentration topical capsaicin may abolish the clinical manifestations of allergic contact dermatitis by effects on induction and elicitation. *Med Hypotheses*. févr 2017;99:53-6.

97. Waterson Duncan R, Maguire M. Capsaicin topical in emergency department treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med* [Internet]. juin 2017 [cité 23 oct 2017]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675717304886>
98. Huang M, Cheng G, Tan H, Qin R, Zou Y, Wang Y, et al. Capsaicin protects cortical neurons against ischemia/reperfusion injury via down-regulating NMDA receptors. *Exp Neurol*. sept 2017;295:66-76.
99. Wolkerstorfer A, Handler N, Buschmann H. New approaches to treating pain. *Bioorg Med Chem Lett*. févr 2016;26(4):1103-19.
100. Brown W, Leff RL, Griffin A, Hossack S, Aubray R, Walker P, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Study in Healthy Subjects of Oral NEO6860, a Modality Selective Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1 Antagonist. *J Pain*. juin 2017;18(6):726-38.
101. NEO6860 - NÉOMED [Internet]. [cité 21 nov 2017]. Disponible sur: <http://neomed.ca/fr/projects/neo6860/>
102. Alsalem M, Millns P, Altarifi A, El-Salem K, Chapman V, Kendall DA. Anti-nociceptive and desensitizing effects of olvanil on capsaicin-induced thermal hyperalgesia in the rat. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. déc 2016 [cité 26 oct 2017];17(1). Disponible sur: <http://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40360-016-0074-9>
103. Hurley JD, Akers AT, Friedman JR, Nolan NA, Brown KC, Dasgupta P. Non-pungent long chain capsaicin-analogs arvanil and olvanil display better anti-invasive activity than capsaicin in human small cell lung cancers. *Cell Adhes Migr*. 2 janv 2017;11(1):80-97.
104. Baud P. Douleurs neuropathiques en pratique quotidienne. 2007.
105. Quelle douleur est supportable en rééducation ? - *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-349/Quelle-douleur-est-supportable-en-reeducation>

SERMENT DE GALIEN

" Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples.

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. "



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE L'UFR

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.