



HAL
open science

Douleurs neuropathiques : suivi des patients traités par Qutenza® à l'hôpital de Saint-Quentin

Maxime Lebrun

► **To cite this version:**

Maxime Lebrun. Douleurs neuropathiques : suivi des patients traités par Qutenza® à l'hôpital de Saint-Quentin. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01958895

HAL Id: dumas-01958895

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01958895>

Submitted on 18 Dec 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.



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le **22 mars 2017 à 14h00**

Par **Mr LEBRUN Maxime**

**Douleurs neuropathiques : suivi des patients traités
par Qutenza® à l'hôpital de Saint-Quentin.**

Membres du jury :

Président : CHILLON Jean-Marc, professeur à l'UFR de pharmacie, Amiens

Membres :

- SOULA Véronique, pharmacien hospitalier, Saint-Quentin
- SERRA Éric, médecin chef de service CETD, Amiens

Thèse n° 3080

Remerciements

A mon président et directeur de thèse, Jean-Marc Chillon, pharmacien et professeur à l'UFR de pharmacie d'Amiens.

Pour avoir accepté de diriger mon travail. Depuis vos cours à la fac, j'ai toujours apprécié votre façon de travailler et d'enseigner. Ce mémoire aura confirmé ce que je pensais, vous êtes quelqu'un de professionnel et de très bons conseils. Vous avez été présent et vous êtes rendu disponible tout au long la rédaction de la thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements profonds.

Aux membres du jury,

Eric Serra, médecin responsable au centre anti-douleur au CHU d'Amiens.

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Votre parcours professionnel et vos fonctions montrent que vous êtes à même de pouvoir juger mon travail. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère considération.

Véronique Soula, pharmacien hospitalier au CH de Saint-Quentin.

Pour la confiance que vous m'avez faite il y a quelques années et l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. C'est grâce à vous que je me suis intéressé de si près à ce sujet. Vous m'avez intégré à cette étude et m'avez fait confiance en me donnant des responsabilités dans ce projet qui était le vôtre. C'est un honneur d'avoir continué votre travail et j'espère que ce mémoire vous rendra fière. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

A l'équipe médicale du centre anti-douleur de Saint-Quentin,

Tsiry Andréamiamisoa, médecin hospitalier au centre anti-douleur du CH de Saint-Quentin.

Pour avoir accepté de me laisser interroger et suivre vos patients tout au long de leur parcours de soin.

Sophie Kubica, infirmière hospitalière au centre anti-douleur du CH de Saint-Quentin.

Pour avoir partagé si souvent le planning des rendez-vous de pose de patchs, ainsi que les informations quant aux suivis de nos patients. Vous vous êtes toujours rendu disponible et agréable.

A la Commerciale hospitalière du laboratoire Astellas, Sylvie Ouy.

Pour m'avoir fournis de nombreux documents et m'avoir invité à des réunions autour du Qutenza®.

A ma belle-sœur, Fiona

Pour avoir corrigé mon résumé en anglais.

A mon binôme, Morgane,

Ensemble depuis la première année de pharmacie, nos parcours ont toujours été étroitement liés. Je te remercie, tout d'abord, pour l'aide que tu m'as apporté pour alimenter mon étude lors de notre externat. Mais je te remercie surtout d'avoir toujours été là. Binôme à la fac, mais surtout amis dans la vie, nous avons partagé énormément de choses durant ces 7 années. Les M&M's ont carré, étudié, voyagé, se sont fait intégrés, puis faluchés, mais surtout ils se sont amusés à volonté ! Merci pour tous ces bons moments !

A mes amis membres de la dream-team,

Maryne, Marion, Florian, Morgane (encore !) pour tous ces bons moments passés ensembles. Que de soirées et de fous rires tellement bons, mais surtout nécessaires pour pouvoir nous aérer l'esprit! Ces belles années étudiantes sont maintenant terminées nous laissant de nombreux souvenirs... J'espère sincèrement que nous en aurons beaucoup d'autres à venir même s'il n'est pas toujours simple de nous réunir. Une fois par mois... !

A mes amis, Laure et Maximilien. Pour l'intérêt que vous me portez. Je ne suis pas toujours très expressif ou très bavard mais vous tenez une place importante dans ma vie. J'aime ces moments passés en votre compagnie.

A ma patronne, Sophie Duban,

Merci d'avoir cru en moi depuis le premier jour. Vous m'avez apporté énormément et c'est principalement grâce à vous que mon parcours s'est aussi bien déroulé. Vous êtes une personne pourvue d'une extrême gentillesse et de beaucoup d'humanité. Aujourd'hui encore vous continuez de me donner votre confiance et je suis très fier d'être à présent votre bras droit. Pour de nombreuses années encore je l'espère...

A ma famille, papa, maman, Mathieu, Coralie, Chloé et le petit Maël qui apportaient stabilité dans ma vie. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours encouragé.

Et bien entendu à ma moitié, Anaïs,

Pour m'avoir toujours soutenu. Pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. C'est sans aucun doute grâce à toi si j'ai pu suivre un cursus aussi brillant. Tu me portes vers le haut et croies en moi depuis le début. Un lien unique nous unis depuis ces nombreuses années, tu es mon âme-sœur, mon véritable amour. Merci pour ta présence et ta folie au quotidien.

SOMMAIRE

TABLEAUX ET FIGURES	7
ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	14
PARTIE I - Les douleurs neuropathiques	16
1. PHYSIOPATHOLOGIE	17
1.1. La somesthésie	17
1.1.1. Définition	17
1.1.2. Les fibres somesthésiques	19
1.1.3. Les nocicepteurs	20
1.1.4. Exemple	21
1.2. Les douleurs neuropathiques	22
1.2.1. Définition	22
1.2.2. Signes cliniques	23
1.2.2.1. Définition	23
1.2.2.2. Douleurs spontanées	24
1.2.2.3. Douleurs provoquées	24
1.2.2.4. Paresthésies	25
1.2.3. Etiologie	25
1.2.4. Evolution	28
2. DIAGNOSTIC	29
2.1. Examen clinique	29
2.2. Outils d'évaluation de la douleur	30
2.2.1. Echelles d'évaluation	30
2.2.2. Le questionnaire DN4	31
2.3. Diagnostic différentiel	33
2.3.1. Les douleurs physiologiques et inflammatoires	34
2.3.2. Les douleurs dysfonctionnelles	34
3. PRISE EN CHARGE	36
3.1. Traitements médicamenteux	36
3.1.1. Objectifs de la prise en charge	37
3.1.2. Stratégie thérapeutique	37
3.1.2.1. Les antiépileptiques	37
3.1.2.2. Les antidépresseurs	38
3.1.2.3. Les topiques	38
3.1.2.4. Modalités de prescription	40
3.2. Traitements non médicamenteux	42
3.2.1. La neurostimulation électrique transcutanée	42
3.2.1.1. Le dispositif médical	42
3.2.1.2. Mécanisme d'action	43
3.2.2. Psychothérapie	44
3.2.3. Neurochirurgie	44
3.3. Accompagner les patients	45
3.3.1. Comprendre sa pathologie	45
3.3.2. Comprendre son traitement	46

PARTIE II – Qutenza® : patchs à la capsaïcine _____	47
1. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE LA CAPSAÏCINE _____	48
1.1. Propriétés pharmacodynamiques _____	48
1.1.1.La molécule chimique _____	48
1.1.2.Les récepteurs vanilloïdes-1 _____	49
1.1.3.Désensibilisation _____	50
1.2. Propriétés pharmacocinétiques _____	50
1.3. Effets indésirables _____	51
2. QUTENZA® : PATCH A 8% DE CAPSAICINE _____	53
2.1. Indications _____	53
2.2. Description, contenu d'une boîte _____	53
2.3. Posologie et mode d'application _____	54
2.4. Livret de suivi _____	56
2.5. Précaution d'emploi et surveillance _____	57
2.6. Amélioration du service médical rendu et service médical rendu _____	58
2.7. Plan de gestion de risque _____	58
2.8. Etude « Long-Term Safety of NGX-4010, a high-Concentration Capsaicin Patch, in patients with Peripheral Neuropathic Pain » _____	60
2.8.1.Objectifs _____	60
2.8.2.Méthodes _____	60
2.8.3.Résultats _____	61
2.8.4.Discussion _____	66
PARTIE III – SUIVI DES PATIENTS QUTENZA® A L'HOPITAL DE SAINT-QUENTIN _____	67
1. RESUME _____	68
2. INTRODUCTION _____	69
3. MATERIEL ET METHODES _____	70
3.1. Contexte _____	70
3.2. Les patients _____	70
3.3. Procédure _____	71
3.4. Méthodes _____	73
3.4.1.Paramètres relevés _____	73
3.4.2.Suivi _____	73
3.4.3.Visite finale _____	74
4. RESULTATS _____	75
4.1. Caractéristiques des patients _____	75
4.2. Première pose _____	77
4.3. Deuxième pose _____	79
4.4. Troisième pose _____	80
4.5. Bilan _____	82
5. DISCUSSION _____	85
5.1. Caractéristiques des patients _____	85
5.2. Le questionnaire DN4 _____	86
5.3. L'échelle numérique (EN) _____	86
5.4. Les effets secondaires suite à la pose _____	87
5.5. La qualité de vie à la fin de l'étude _____	87
5.6. Limites de l'étude _____	88

CONCLUSION _____ 89

LEXIQUE _____ 91

BIBLIOGRAPHIE _____ 95

ANNEXES _____ 100

TABLEAUX et FIGURES

TABLEAUX

N°	Titre	Sources	page
Tableau 1.1	Classement des différents types de fibres nerveuses somesthésiques.	[1.4 ; 1.6]	19
Tableau 1.2	Principales étiologies des douleurs neuropathiques	[1.19]	27
Tableau 1.3	Principaux éléments cliniques orientant vers le diagnostic de douleur neuropathique	[1.14]	30
Tableau 1.4	Comparaison des descripteurs et des données de l'examen clinique entre des patients neuropathiques (neuropathie périphérique, douleur post-zostérienne, douleur centrale, lésion nerveuse traumatique ou postchirurgicale) et non neuropathiques (arthrose, arthrite, lombalgie chronique non opérée)	[1.25]	33
Tableau 1.5	Traitements des douleurs neuropathiques.	[1.29][1.34]	39
Tableau 2.1	Effets indésirables rencontrés après application de Qutenza®, classés par système d'organes et par fréquence	[2.10]	51
Tableau 2.2	Caractéristiques des patients	[2.15]	63
Tableau 2.3	Effets indésirables survenu au cours de l'étude.	[2.15]	64
Tableau 2.4	Evolution de l'échelle numérique de la douleur au cours de l'étude	[2.15]	65
Tableau 3.1	Procédure « Utilisation du Qutenza® au CH de Saint-Quentin »		72
Tableau 3.2	Caractéristiques des patients		76
Tableau 3.3	Questionnaire DN4		77
Tableau 3.4	Evolution de l'EN des patients au cours du temps (n=22)		79

Tableau 3.5	Evolution de l'EN des patients au cours du temps (n=15)	80
Tableau 3.6	Evolution de l'EN des patients au cours du temps (n=12)	82

FIGURES

N°	Titre	Sources	page
Figure 1.1	Chemin de l'influx nerveux : du récepteur sensoriel au cortex cérébral.	[1.3]	18
Figure 1.2	Perception de la douleur par les fibres A β et les fibres C en fonction de l'intensité du stimulus douloureux.	[1.10]	21
Figure 1.3	Hyperalgie : les lésions tissulaires provoquent la libération de substances pro-inflammatoires (ici prostaglandines et substance P) qui libèrent à leur tour des substances excitatrices (Histamine, sérotonine, bradykinine). Toutes ces substances excitent les récepteurs nociceptifs à l'origine de la douleur.	[1.12]	23
Figure 1.4	Principaux symptômes des douleurs spontanées	[1.14]	24
Figure 1.5	Principaux symptômes des douleurs provoquées	[1.14]	25
Figure 1.6	Représentation schématique des principales lésions nerveuses post-chirurgicales responsables de douleurs neuropathiques	[1.20]	28
Figure 1.7	Dessin de l'échelle visuelle analogique.	[1.23]	31
Figure 1.8	Outil diagnostique, le questionnaire DN4.	[1.23]	32
Figure 1.9	Prise en charge pharmacologique des douleurs neuropathiques.	[1.29][1.35]	41
Figure 1.10	Photographie d'une femme utilisant un TENS pour des douleurs dorsales.	[1.39]	43
Figure 1.11	Principe du « gate-control ».	[1.38]	44
Figure 2.1	Structure chimique de la capsaïcine.	[2.2]	48
Figure 2.2	Schéma du canal VR-1, récepteur de la capsaïcine.	[2.4]	49

Figure 2.3	Photo du contenu d'une boîte de Qutenza®	[2.11]	54
Figure 2.4	Disposition des patients, d'après la figure 1 de « Long-Term Safety of NGX-4010 ».	[2.15]	62
Figure 3.1	Effets secondaires ressentis sur la zone d'application lors de la première application chez tous les patients (n=22), chez les patients ayant terminés l'étude (n=12) et chez les patients ayant abandonnés (n=10).		78
Figure 3.2	Effets secondaires ressentis sur la zone d'application lors de la deuxième application chez tous les patients (n=15) et chez les patients ayant terminés l'étude (n=12)		79
Figure 3.3	Evolution de l'EN chez le patient x au cours du temps		81
Figure 3.4	Effets secondaires ressentis sur la zone d'application lors de la troisième application chez les patients ayant terminés l'étude (n=11)		81
Figure 3.5	Evolution de la moyenne des EN des 12 patients au cours du temps		83
Figure 3.6	DN4 des 12 patients avant la 1 ^{ère} pose et à la fin de l'étude		83
Figure 3.7	Evolution du traitement médicamenteux après 9 mois d'étude (n=12)		84

ABREVIATIONS

ADP : accès douloureux paroxystiques

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AVC : Accidents vasculaires cérébraux

CLUD : Comité de lutte contre la douleur

DN4 : Douleur neuropathique en 4 questions

EN : Echelle numérique

EVA : Echelle visuelle analogique

HAS : Haute autorité de santé

HIV-DSP ou VIH-DSP : Polyneuropathie sensorielle distale due au VIH

IRSN : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

NDD : Neuropathie diabétique douloureuse

NET : Nécrolyse épidermique toxique

PGR : Plan de gestion de risque

PHN : Névralgie post-herpétique

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SMR : service médical rendu

TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

TRPV-1 : Transient receptor potential vanilloid-1

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Autrefois appelé « douleur de désafférentation », le terme « douleur neuropathique » est apparu en 1994, introduit officiellement par l'*International Association for the Study of Pain*.

La douleur neuropathique est une pathologie difficile à prendre en charge dont souffrent de nombreuses personnes. Cependant, très peu d'études épidémiologiques ont été réalisées à ce jour. Il est donc très difficile d'évaluer l'incidence dans la population. Selon l'étude STOPNET, 6,9% des français souffriraient de douleurs neuropathiques, avec une fréquence plus importante chez la femme (60%). Les douleurs neuropathiques augmenteraient avec l'âge (pic à 50-64 ans) et seraient deux fois plus fréquentes chez les agriculteurs et les travailleurs manuels.

De différentes étiologies, la douleur neuropathique peut devenir invalidante lorsqu'aucun traitement ne permet de la calmer. Effectivement, les antidouleurs conventionnels que sont les antalgiques et les anti-inflammatoires, sont bien souvent inefficaces, obligeant les médecins à prescrire d'autres molécules possédant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) telles que certains antidépresseurs et antiépileptiques.

Le Qutenza®, commercialisé depuis mai 2009, représente une innovation dans la prise en charge des patients souffrant de douleurs neuropathiques. Effectivement, ce médicament à base de capsaïcine, molécule issue du piment, permet de diminuer l'intensité des douleurs en agissant directement sur la zone douloureuse.

Après avoir défini dans une première partie ce qu'est la douleur neuropathique et les différents traitements utilisés, nous détaillerons dans une seconde partie le Qutenza®. Enfin, nous aborderons, en troisième partie, une étude, réalisée à l'hôpital de Saint-Quentin, ayant pour but de suivre l'évolution de la douleur neuropathique chez les patients recevant une pose de Qutenza®.

PARTIE I

Les douleurs neuropathiques

1. PHYSIOPATHOLOGIE

Avant d'aborder la douleur neuropathique, il est important de comprendre de quelle manière est perçu le stimulus douloureux. Pour cela, il faut d'abord évoquer le système somesthésique.

1.1. La somesthésie

1.1.1. Définition

La somesthésie constitue l'un des systèmes sensoriels du corps humain. C'est elle qui donne la faculté d'avoir une sensibilité au toucher, à la pression, à la chaleur et au froid (**extéroception**), mais également une perception de soi-même à travers la sensation musculaire et tendineuse (**proprioception**). Enfin, elle regroupe également les sensations dites nociceptives permettant de ressentir la douleur (**nociception**). [1.1][1.2]

Contrairement aux autres systèmes du corps humain (systèmes de la vision, de l'audition, de l'olfaction...), le système somesthésique possède des récepteurs partout sur le corps et répond à plusieurs stimuli. Effectivement, il est formé de fibres nerveuses afférentes (= **fibres somesthésiques**) ayant à leurs extrémités périphériques des **récepteurs sensoriels** retrouvés à la fois au niveau de la peau, des muscles, des tendons, des articulations et des os. [1.1][1.2]

Lorsque les récepteurs sensoriels sont activés, un potentiel d'action se déclenche et se propage le long de la fibre nerveuse. Cette fibre nerveuse remonte la moelle épinière et échange l'information avec d'autres fibres nerveuses jusqu'à ce que le message arrive au cortex somesthésique : la **sensibilité est alors perçue**. (*Figure 1.1*) [1.1][1.2][1.3]

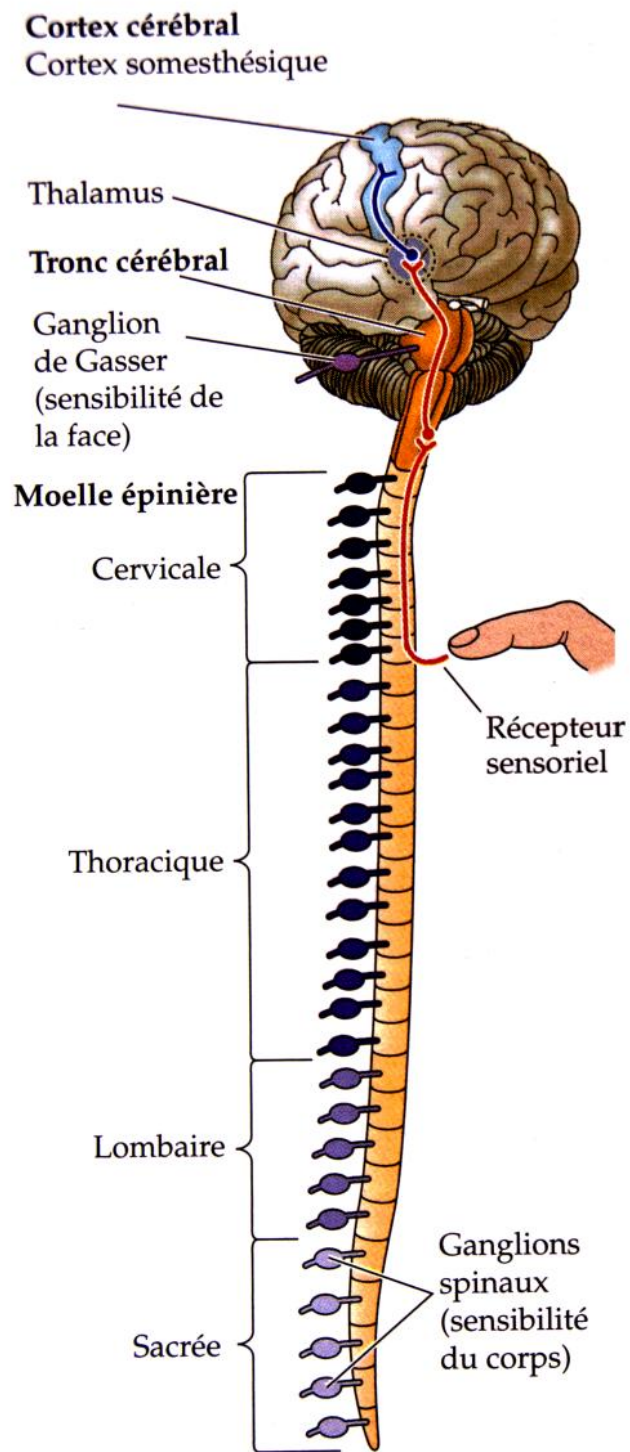


Figure 1.1 : Chemin de l'influx nerveux : du récepteur sensoriel au cortex cérébral. [1.3]



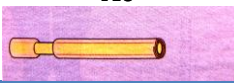

1.1.2. Les fibres somesthésiques

Les fibres somesthésiques, qui ne sont pas toutes identiques, sont classées selon le diamètre des axones¹ et la vitesse de conduction : (Tableau 1.1)

- **Fibres A α** : de grands diamètres, permettent d'informer sur la proprioception grâce à une vitesse de conduction très rapide, permise par la présence de myéline² tout autour des axones.
- **Fibres A β** : ayant un diamètre légèrement inférieur, permettent de véhiculer les informations liées au tact. Les axones étant myélinisés, la vitesse de conduction est rapide.
- **Fibres A δ** : de petits diamètres, font partie des fibres de la nociception. Elles informent donc sur la douleur, mais également sur la température. N'étant que faiblement myélinisé la vitesse de conduction est assez faible.
- **Fibres C** : de diamètres encore plus faibles, font également partie des fibres nociceptives. Elles ont pour fonction sensorielle d'informer sur la douleur, la température et sur le phénomène de démangeaison. Il n'y a pas de myéline au niveau des axones, par conséquent la vitesse de conduction est lente. [1.4][1.5]

Ainsi, lors d'un stimulus, toutes les fibres ne répondront pas de la même façon, à la même vitesse et au même moment.

Tableau 1.1 : Classement des différents types de fibres nerveuses somesthésiques. [1.4][1.6]

Type de fibre nerveuse	Type de récepteur	Fonction sensorielle	Gaine de myéline	Diamètre de l'axone (μm)	Vitesse de conduction (m/s)
Aα 	Fuseau neuromusculaire	Proprioception	Oui	13 – 20	80 – 120
Aβ 	Corpuscules de Merkel ³ , Meissner ⁴ , Pacini ⁵ et Ruffini ⁶	Toucher	Oui	9 – 12	35 – 75
Aδ 	Nocicepteurs	Douleur, température	Faible	1 – 5	5 – 30
C 	Nocicepteurs	Douleur, température, démangeaison	non	0,2 – 1,5	0,5 – 2

1.1.3. *Les nocicepteurs*

Les extrémités périphériques des fibres somesthésiques captent les informations sensorielles grâce à leurs récepteurs. Lors de la captation d'une sensation douloureuse, les récepteurs qui s'activent sont appelés: **nocicepteurs**. Ils sont localisés sur les fibres somesthésiques dites **nociceptives** qui ont leur soma⁷ dans les ganglions⁸ du système nerveux périphérique. On retrouve les nocicepteurs au niveau cutané, sous-cutané et des tissus profonds (= douleur somatique) ou directement sur les organes internes (= douleur viscérale). Se trouvant directement sur l'extrémité des fibres nociceptives, ces récepteurs sont appelés des terminaisons nues. Leur stimulation permet la transduction du **signal douloureux**. [1.7]

Evoquée dans le paragraphe précédent, les fibres nerveuses liées aux nocicepteurs ont une vitesse de conduction assez lente car elles ne sont pas, ou faiblement, myélinisées, contrairement aux autres fibres somesthésiques. Il s'agit :

- des **fibres du groupe A δ** , répondant soit à des stimuli mécaniques d'une intensité dangereuse, soit à la fois à des stimuli mécaniques intenses et à des stimuli thermiques ;
- des **fibres du groupe C**, répondant quant à elles à des stimuli thermiques, mécaniques et chimiques : leurs nocicepteurs sont **polymodaux**. [1.7][1.8]

Ces fibres ne possèdent pas les mêmes nocicepteurs, ce qui explique qu'elles ne répondent pas aux mêmes stimuli. Trois classes principales de nocicepteurs sont distinguées selon leur sensibilité aux stimuli et leur localisation :

- les **nocicepteurs mécaniques** répondant aux stimulations mécaniques douloureuses telle que la piqûre, le pincement, la torsion de la peau... provoquant une décharge continue. Ils sont trouvés essentiellement au niveau des fibres A δ ;
- les **nocicepteurs thermiques** répondant à des stimuli thermiques brûlants (> 45° C) ou glacés (< 10° C), liés eux aussi aux fibres A δ ;
- les **nocicepteurs polymodaux** répondant à la fois à des stimuli nociceptifs mécaniques, thermiques et chimiques. Liés aux fibres C, ils constituent près de 90% des fibres amyéliniques contenus dans un nerf cutané. [1.5][1.7][1.9]

Deux types de douleurs sont ainsi ressentis lors de la stimulation des nocicepteurs :

- d'abord, une **douleur rapide** (primaire) : excitation des fibres $A\delta$, qui permet de décrire une douleur bien localisée, à type de picotement ;
- puis, si le stimulus monte en intensité, une **douleur lente** (secondaire) : excitation des fibres C, aboutissant à une douleur plus sourde et de durée plus longue. (Figure 1.2) [1.5]

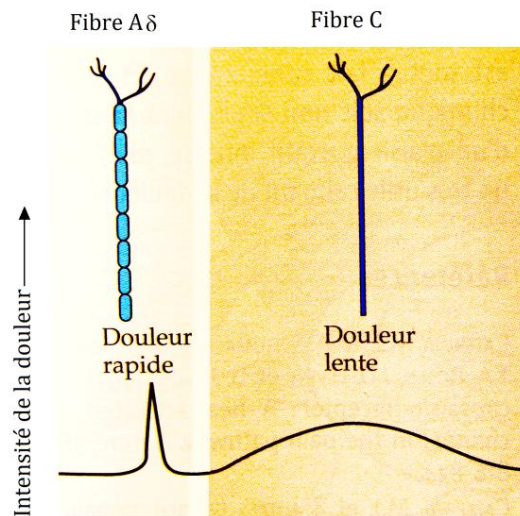


Figure 1.2 : Perception de la douleur par les fibres $A\delta$ et les fibres C en fonction de l'intensité du stimulus douloureux. [1.10]

1.1.4. Exemple

Pour mieux comprendre, prenons un exemple permettant d'illustrer le fonctionnement des différentes fibres nerveuses sensorielles :

- lors d'une stimulation par pincement de la peau, les fibres $A\alpha$ et $A\beta$, qui sont à conduction rapide, apporteront un message sensoriel rapide et non douloureux au cerveau, le corps sent qu'on le touche ;
- si l'intensité de la pression est augmentée, les fibres $A\delta$ vont à leur tour envoyer un message, mais qui sera cette fois-ci douloureux à type de picotement ;
- puis, si le pincement augmente d'avantage, les fibres C s'activeront, véhiculant un message de douleur intense et durable.

1.2. Les douleurs neuropathiques

1.2.1. Définition

Lorsqu'un tissu est endommagé (coupure, écorchure, contusion...), les nerfs sont lésés et le stimulus douloureux provoqué est perçu comme étant beaucoup plus douloureux que d'ordinaire, c'est ce que l'on appelle l'**hyperalgie**. Cette augmentation de sensibilité résulte de l'interaction des nocicepteurs avec les substances pro-inflammatoires libérées par le tissu lésé (protons extracellulaires, acide arachidonique, métabolites des lipides, bradykinine, histamine, sérotonine, prostaglandines, nucléotides, facteurs de croissance des nerfs). Ces substances sont capables de potentialiser la réponse des fibres nociceptives en interagissant avec leurs récepteurs et leurs canaux ioniques. (Figure 1.3) [1.1][1.13]

Lorsque les tissus lésés se cicatrisent, la sensation de douleur diminue et les fibres nociceptives retrouvent leur seuil de détection au même niveau qu'auparavant. Cependant, **si les fibres ont elles-mêmes été endommagées**, le processus douloureux peut persister très longtemps après la réparation des dommages tissulaires, la douleur devient **chronique**. Ce phénomène douloureux est alors caractérisé de **douleur neuropathique**. Néanmoins, l'apparition de douleurs neuropathiques ne fait pas toujours suite à un tissu lésé. Elles peuvent également résulter d'un **dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central**. [1.1][1.7][1.11][1.13]

Ainsi, deux types de douleurs neuropathiques sont décrits en fonction de la localisation de la lésion ou du dysfonctionnement :

- les douleurs neuropathiques périphériques, dues à des maladies telles que les compressions nerveuses causées par les hernies discales ou encore causées par certains médicaments comme les alcaloïdes de la pervenche (cancérologie) ;
- les douleurs neuropathiques centrales, causées par des dommages spinaux (traumatiques par écrasement) ou cérébraux (retrouvés parfois à la suite d'accidents vasculaires cérébraux (AVC)). [1.1][1.7][1.11]

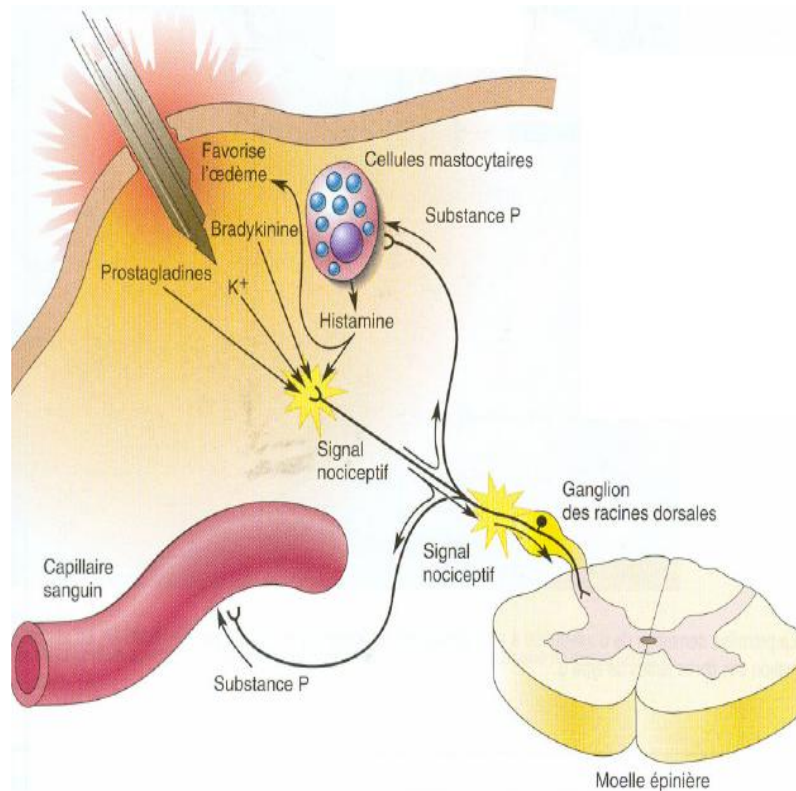


Figure 1.3 : Hyperalgie : les lésions tissulaires provoquent la libération de substances pro-inflammatoires (ici prostaglandines et substance P) qui libèrent à leur tour des substances excitatrices (Histamine, sérotonine, bradykinine). Toutes ces substances excitent les récepteurs nociceptifs à l'origine de la douleur. [1.12]

1.2.2. Signes cliniques

1.2.2.1. Définition

Les signes cliniques rencontrés chez les patients atteints de douleurs neuropathiques sont nombreux. Différents types de douleurs sont décrits. Le patient ressent des douleurs continues qualifiées de **douleurs spontanées**. A cela s'ajoute des **douleurs provoquées** qui apparaissent lors de contact avec la zone douloureuse. Douleurs spontanées et douleurs provoquées sont dans la plupart du temps combinées et surviennent toujours dans la même zone. A cela s'ajoute parfois des **paresthésies**. Il est évident que chaque patient perçoit la douleur de façon différente. [1.13][1.14]

1.2.2.2. Douleurs spontanées

Les douleurs spontanées apparaissent en l'absence de toute stimulation douloureuse. La plupart du temps ces douleurs sont **continues** et **superficielles** à type de brûlures, ou plus rarement de sensation de froid douloureux. Cependant, elles peuvent également être plus **profondes** est décrites comme une sensation d'étau, de compression ou de crampes. [1.13][1.14]

A cela, il peut s'ajouter des **accès douloureux paroxystiques** (ADP) avec des sensations très caractéristiques à type de décharges électriques, éclairs douloureux, coups de couteau ou élancements. Il s'agit d'une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère. (Figure 1.4) [1.13][1.14][1.15]

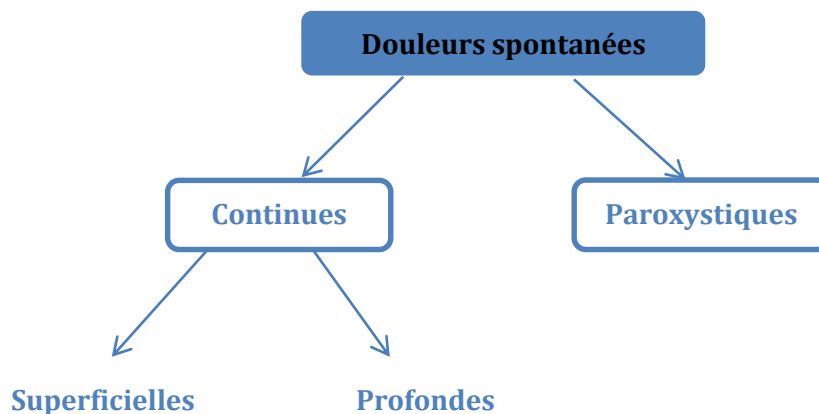


Figure 1.4 : Principaux symptômes des douleurs spontanées [1.14]

1.2.2.3. Douleurs provoquées

Les douleurs provoquées, qui peuvent être de 2 types, apparaissent en présence d'une stimulation.

Le premier type de douleurs provoquées est l'**allodynie**. Dans ce cas, la douleur est déclenchée par un stimulus normalement non douloureux. Si ce stimulus est induit de façon mécanique, on parlera d'allodynie **mécanique** qui peut être, soit dynamique si la douleur est induite par un mouvement, tel que le frottement, ou au contraire statique, si elle est induite par simple contact, tel qu'une pression légère. Lorsque l'allodynie est induite par des stimulations froides ou chaudes normalement non douloureuses, on parle d'allodynie **thermique**. Les stimulations, qui sont très superficielles, ne déclenchent pas les nocicepteurs. [1.13][1.14][1.16]

Le second type de douleurs provoquées est l'**hyperalgésie**. Elle correspond à une exagération de la douleur provoquée par rapport à l'intensité de la stimulation douloureuse, qu'elle soit **mécanique** ou **thermique**. Les stimulations sont ici **nociceptives** car elles sont plus fortes que précédemment et déclenchent donc les nocicepteurs. (Figure 1.5) [1.13][1.14]

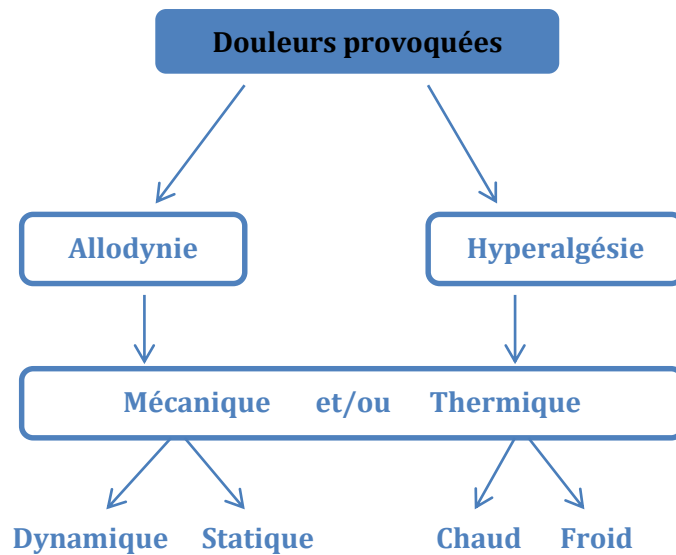


Figure 1.5 : Principaux symptômes des douleurs provoquées [1.14]

1.2.2.4. Paresthésies

Les paresthésies sont des sensations anormales qui peuvent être spontanées ou provoquées. Elles ne sont pas vraiment douloureuses mais plutôt gênantes et se localisent toujours dans le même territoire. Elles sont généralement décrites comme des picotements, des fourmillements, des engourdissements ou encore des démangeaisons. Lorsque ces paresthésies sont désagréables, voir douloureuses, on parle alors de **dysesthésies**. [1.14][1.16][1.17]

1.2.3. Etiologie

Les douleurs neuropathiques font souvent suite à des complications de pathologies sous-jacentes telles que le diabète, le zona, le SIDA, la sclérose en plaques, ou encore l'AVC. Elles peuvent également prendre origine dans un traumatisme suite à un accident ou une chirurgie, une radiculopathie (lombosciatique⁹, cruralgie¹⁰, névralgie¹¹...), une infection, un traumatisme

ou lors de la prise de certains médicaments (antirétroviraux, chimiothérapie anticancéreuse). Cette liste, non exhaustive, montre une très grande diversité des lésions en cause. Cependant, toute agression du système nerveux périphérique ou central peut déclencher une douleur neuropathique, il semble donc impossible de détailler la totalité des étiologies tellement elles peuvent être diverses. De même, il est compliqué de les différencier car les symptômes douloureux sont très souvent identiques. Comme nous le verrons plus loin, le diagnostic de l'étiologie sera donc purement clinique. Le *Tableau 1.2* montre les principales étiologies des douleurs neuropathiques. [1.13][1.15][1.18][1.19]

Les ADP, exacerbation transitoire et de courte durée de douleur neuropathique, sont quant à eux très souvent retrouvés chez les patients cancéreux. Ils sont le plus souvent d'origines iatrogènes¹² et généralement réversibles (sont souvent mis en cause les traitements de chimiothérapie tels que les sels de platine, les taxanes, les vinca-alcaloïdes). Cependant, les analogues nucléosidiques antirétroviraux et antituberculeux sont également responsable d'ADP. [1.13][1.15]

A ce jour, les douleurs neuropathiques les plus étudiées et donc les mieux connues sont celles du zona et du diabète. Les plus fréquentes, dans les pays industrialisés, sont les douleurs causées par les radiculopathies et les lésions nerveuses traumatiques ou post-chirurgicales. Les lésions nerveuses post-chirurgicales responsables de douleurs neuropathiques sont représentées dans la *Figure 1.6*. [1.13][1.20]

Tableau 1.2 : Principales étiologies des douleurs neuropathiques [1.19]

Mononeuropathies/plexopathies/radiculopathies
<ul style="list-style-type: none"> • Lésion nerveuse tronculaire post-traumatique/postchirurgicale (plaie partielle, névrome, amputation) • Avulsion/étirement plexique • Radiculopathie (sciatique, cruralgie, névralgie, cervicobrachiale...) • Entrapement (syndrome du canal carpien, du tunnel tarsien, métatarsalgie de Morton...) • Douleur post-zostérienne • Diabète (cruralgie, névralgie intercostale, atteinte des nerfs crâniens...) • Cancer (plexite tumorale ou radique, méningite carcinomateuse...) • Vascularite (lupus, périartérite noueuse...)
Polyneuropathies/polyradiculonévrites
<ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Infection (VIH, Guillain-Barré, Lyme) • Médicaments (notamment antirétroviraux et chimiothérapie anticancéreuse : cisplatine, vincristine, taxol, oxaliplatine) • Neuropathie sensitive idiopathique à petites fibres • Alcool/carences vitaminiques • Cancer (paranéoplasique, myélome...) • Causes plus rares : toxique (arsenic, thallium, organophosphorés...), héréditaire (Fabry, amylose, Charcot-Marie-Tooth...), vascularite (Gougerot-Sjögren, lupus, sarcoïdose), érythromélgie.
Lésion médullaire
<ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme/compression • Sclérose en plaques • Vasculaire (infarctus, hémorragie médullaire) • Tumeur/malformation artérioveineuse • Syringomyélie • Causes plus rares : myélite infectieuse/post-vaccinale, lupique, cordotomie, carence en vitamine B12
Lésion cérébrales (tronc cérébral/thalamus/cortico-sous-corticale)
<ul style="list-style-type: none"> • Accident vasculaire cérébral (infarctus, hémorragie) • Sclérose en plaques • Tumeur/malformation artérioveineuse • Traumatisme crânien • Causes plus rares : syringobulbie, crises épileptiques sensibles, syndrome parkinsonien

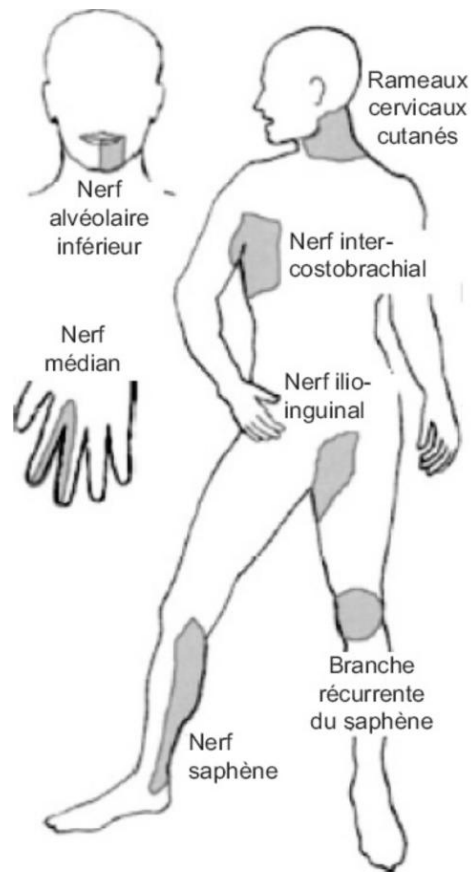


Figure 1.6 : Représentation schématique des principales lésions nerveuses post-chirurgicales responsables de douleurs neuropathiques [1.20]

1.2.4. Evolution

Il est impossible de savoir comment va évoluer une douleur neuropathique. L'évolution dépend surtout de la cause de la maladie sous-jacente. Certains patients décriront des phases calmes alternées de phases douloureuses de plusieurs mois sans qu'il soit retrouvé une logique étiologique. [1.13]

De même, les douleurs seront parfois aggravées lors de certains moments de la vie quotidienne (efforts physiques, travail, la nuit...) ou de certaines émotions (stress, anxiété, ...) tandis que d'autres moments comme le repos ou la relaxation seront l'occasion de soulager provisoirement la douleur. [1.13]

L'évolution est donc imprévisible et le retentissement sur la qualité de vie est important.

2. DIAGNOSTIC

Afin de pouvoir proposer un traitement adapté, il est primordial de savoir reconnaître les douleurs neuropathiques. Cependant, il n'est pas toujours évident de faire le bon diagnostic car celui-ci est avant tout clinique et repose sur l'interrogatoire du patient et la reconnaissance des symptômes décrits. De plus, les médecins ont très peu d'outils pour les aider à évaluer la douleur.

2.1. Examen clinique

Le diagnostic de douleurs neuropathiques se fait souvent à travers les termes caractéristiques employés par les patients pour décrire leur douleur (« brûlures », « sensation de froid douloureux », « décharges électriques » par exemple). Si à cela se joint la présence dans le même territoire de paresthésies ou dysesthésies, le diagnostic semble évoquer une douleur neuropathique. Cependant, il est important de souligner qu'aucun de ces termes n'est spécifique et que des patients présentant d'autres types de douleurs peuvent utiliser ces mêmes termes (bien que très rarement). De même, d'autres termes, bien que souvent retrouvés, n'ont pas de valeur diagnostic dans la douleur neuropathique. Par exemple : « crampe », « étai », « compression », « élancements », « arrachement », « déchirure », « broiement » ne sont pas des termes qui permettront de porter le diagnostic. [1.14][1.21]

A cela s'ajoute l'examen clinique proprement dit. Le clinicien retrouve le plus souvent la présence d'allodynie au frottement ou au contact avec un objet froid sur une zone déterminée. En revanche, une allodynie à la pression ne permet pas de faire le diagnostic car elle est également retrouvée dans d'autres douleurs (notamment céphalées de tension). D'autres éléments cliniques permettent d'orienter le diagnostic de douleur neuropathique. Le médecin s'intéressera ainsi au contexte de survenue, aux différents symptômes et aux données de l'examen clinique pour poser son diagnostic. (*Tableau 1.3*)[1.14]

Enfin, pour finir son examen clinique, le clinicien s'intéresse à l'étiologie des douleurs. Il cherche la nature et détermine la cause. Le patient peut avoir une maladie ou une lésion neurologique connue ou seulement des symptômes de lésion nerveuse. Pour conforter son diagnostic le médecin réalise un bilan étiologique clinique et paraclinique complet (électromyogramme, neuro-imagerie, bilan biologique...). [1.14]

Tableau 1.3 : Principaux éléments orientant vers le diagnostic de douleur neuropathique [1.14]

Contexte de survenue

- *Lésion connue du système nerveux*
- Caractère retardé de la douleur après la lésion (plusieurs mois ou années)

Symptômes

- *Caractéristiques particulières de la douleur* (brûlure, froid douloureux, décharges électriques, douleur provoquée par le frottement, par le froid)
- *Paresthésies/dysesthésies dans la zone douloureuse*

Données de l'examen clinique (dans la zone douloureuse)

- *Allodynie ou dysesthésies au frottement*
- Allodynie ou hyperalgie au froid, plus rarement au chaud
- *Déficit sensitif thermoalgique (chaud, froid, piquûre) dans la zone douloureuse*
- Autres déficits sensitifs (tactile, proprioceptif, vibratoire)
- Atérations temporelles et spatiales de la perception douloureuse
- Signes vasomoteurs et sudoraux
- Déficit moteur
- Autres signes neurologiques associés
- Systématisation neurologiques de l'aire douloureuse et du déficit

Les éléments particulièrement pertinents pour le diagnostic figurent en caractères italiques.

2.2. Outils d'évaluation de la douleur

2.2.1. Echelles d'évaluation

Plusieurs échelles d'évaluation sont utilisées pour caractériser l'intensité et le retentissement de la douleur sur le patient. Dans le cadre de l'évaluation de la douleur neuropathique les plus utilisées sont les suivantes :

- **l'échelle numérique (EN)** qui permet au patient de donner une note de 0 à 10 sur la douleur ressentie. La note 0 est définie par « absence de douleur » et la note 10 par « douleur maximale imaginable ». Pour évaluer un soulagement, il est également possible de demander en pourcentage par rapport à la douleur de référence ; [1.22]
- **l'échelle visuelle analogique (EVA)** qui est composée de 2 côtés. Au verso se trouve une ligne horizontale représentant un thermomètre de la douleur allant de « pas de

douleur » à « douleur maximale imaginable ». Le patient indique, avec un curseur, son niveau de douleur sur la ligne. Le score de la douleur s'affiche au recto de l'échelle. (Figure 1.7)[1.22]

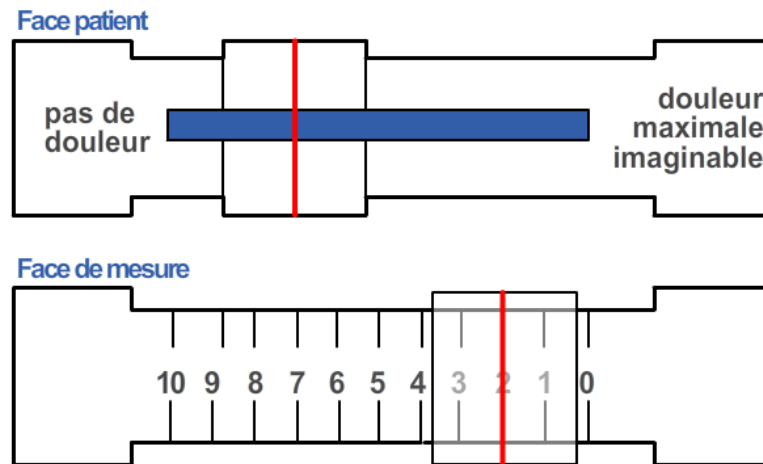


Figure 1.7 : Dessin de l'échelle visuelle analogique. [1.23]

2.2.2. Le questionnaire DN4

Le questionnaire DN4 (« Douleur neuropathique en 4 questions »), est un outil d'aide au diagnostic de la douleur neuropathique. Il comporte 10 items répartis en 4 questions se rapportant aux manifestations de la douleur et à l'examen du patient :

- questions 1 et 2 (7 items) : interrogatoire du patient par le praticien ;
- question 3 et 4 (3 items) : examen clinique.

A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses. «1 » pour chaque OUI et « 0 » pour chaque NON. La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10. Un score d'au moins 4 réponses positives oriente vers des douleurs neuropathiques. (Figure 1.8) [1.13][1.22]

QUESTIONNAIRE DN4

Il permet d'estimer la probabilité d'une douleur neuropathique chez un patient, par le biais de 4 questions réparties en 10 items à cocher.

Le praticien interroge ou examine le patient et remplit le questionnaire lui-même. Il note une réponse ("oui", "non") à chaque item.

A la fin du questionnaire, il comptabilise les réponses et attribue la note 1 pour chaque "oui", et la note 0 pour chaque "non". La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10.

Question 1 (*interrogatoire*) : 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 (*interrogatoire*) : la douleur est-elle associée, dans la même région, à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

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

Question 3 (*examen*) : 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 piqure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

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

Score du patient : /10

Résultat : le diagnostic de douleur neuropathique (DN) est porté si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10 (sensibilité de 83%, spécificité de 90%)

Figure 1.8 : Outil diagnostique, le questionnaire DN4. [1.23]

2.3. Diagnostic différentiel

A l'heure actuelle, 4 types de douleurs sont décrits : les douleurs physiologiques, les douleurs inflammatoires, les douleurs dysfonctionnelles et les douleurs neuropathiques. Les 3 premiers types de douleurs doivent être écartés pour pouvoir affirmer que le patient souffre de douleurs neuropathiques. Comme vu précédemment, les types de douleur décrits (descripteurs) et l'examen clinique sont essentiels pour différencier les douleurs neuropathiques des douleurs non neuropathiques. (Tableau 1.4)[1.11]

Tableau 1.4 : Comparaison des descripteurs et des données de l'examen clinique entre des patients neuropathiques (neuropathie périphérique, douleur post-zostérienne¹³, douleur centrale, lésion nerveuse traumatique ou postchirurgicale) et non neuropathiques (arthrose, arthrite, lombalgie chronique non opérée) [1.25]

	Douleur neuropathique (n=89)%	Douleur non neuropathique (n=71)%	Chi² p
Descripteurs			
Brûlure	68,3	30,4	<0,001
Etau	48,8	37,7	NS
Froid douloureux	25,6	10,1	0,01
Décharges électriques	64,6	17,4	<0,001
Elancements	75,6	65,2	NS
Fourmillements	59,8	15,9	<0,001
Picotements	65,9	17,4	<0,001
Démangeaison	29,3	5,8	<0,001
Engourdissement	65,9	30,4	<0,001
Signes d'examen			
Hypoesthésie tactile	64,6	5,8	<0,001
Hypoesthésie à la piquûre	69,5	10,1	<0,001
Hypoesthésie au chaud	70,7	5,8	<0,001
Hypoesthésie au froid	67,1	4,3	<0,001
Allodynie au frottement	41,5	4,3	<0,001
Allodynie à la pression	46,3	44,9	NS
Allodynie au froid	28,0	4,3	<0,001
Allodynie au chaud	20,7	4,3	0,003

2.3.1. Les douleurs physiologiques et inflammatoires

Les douleurs physiologiques et les douleurs inflammatoires sont 2 types de douleurs qui sont facilement écartées lorsque le praticien est en présence d'un patient souffrant de douleurs neuropathiques.

Effectivement, les douleurs physiologiques, ou encore appelées douleurs nociceptives, sont induites par un **excès de stimulation** des systèmes nociceptifs suite à l'agression d'un tissu tels que les brûlures et les traumatismes. Cette douleur, très désagréable, permet de signaler que le tissu est en souffrance. Elle est **aiguë et cesse rapidement** à l'arrêt du stimulus. [1.11][1.26]

Les douleurs inflammatoires apparaissent également lorsqu'il y a une sur-stimulation des systèmes nociceptifs mais avec apparition de **signes inflammatoires** (rougeurs, œdème, augmentation de la température cutanée au niveau de la zone douloureuse). La réaction inflammatoire est une réponse physiologique de défense, immédiate et transitoire, déclenchée par toute lésion cellulaire ou tissulaire. Les lésions inflammatoires les plus courantes sont dues à des entorses, des fractures, des tendinopathies, de l'arthrose, de l'arthrite, des hernies... [1.11][1.27]

Même s'il est assez facile de différencier les douleurs physiologiques et inflammatoires des douleurs neuropathiques, il faut noter qu'il existe des douleurs dites « **mixtes** » qui associent douleurs inflammatoires et douleurs neuropathiques. Les douleurs mixtes ont ainsi deux composantes : une composante nociceptive et une composante neuropathique. Parmi ces douleurs mixtes sont retrouvées les douleurs musculo-squelettiques, les douleurs de la sclérose en plaques, les douleurs cancéreuses, les lombosciatiques... [1.11][1.28]

2.3.2. Les douleurs dysfonctionnelles

Les douleurs dysfonctionnelles représentent véritablement le principal diagnostic différentiel intéressant mais qui est très souvent compliqué, voir impossible, à réaliser.

Il s'agit ici de douleurs apparaissant en l'absence de lésion inflammatoire ou neurologique décelable. Les principales douleurs dysfonctionnelles sont les fibromyalgies¹⁴, le côlon irritable¹⁵, les céphalées¹⁶, la stomatodynie¹⁷ ou encore l'algodystrophie¹⁸. Il est parfois compliqué de différencier douleurs neuropathiques et douleurs dysfonctionnelles car il y a beaucoup de similarités, notamment la sensation de brûlure, d'allodynie et d'hyperalgésie. [1.14]

Cependant, la distribution est étendue à toute une **région** dans les douleurs dysfonctionnelles alors qu'elle sera limitée à un **territoire** déficitaire dans les douleurs neuropathiques. Par exemple, la fibromyalgie peut toucher toute une région d'un membre inférieur, pouvant aller de la cuisse à la base du pied. Une douleur post-zosterienne sera quant à elle uniquement limitée au territoire (dermatome) touché par l'apparition du virus du zona. [1.14]

Des examens complémentaires, comme l'électromyogramme, peuvent être utiles pour différencier ces 2 types de douleurs. Cependant, ils sont peu utilisés car souvent considérés comme n'étant pas nécessaire à la poursuite de la prise en charge. Effectivement, les traitements utilisés pour l'une ou l'autre des pathologies seront les mêmes. [1.13]

3. PRISE EN CHARGE

A l'heure actuelle, la prise en charge des douleurs neuropathiques reste difficile. Effectivement, le dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique rend peu efficaces les traitements conventionnels visant à limiter l'inflammation ou à inhiber la transmission d'informations nociceptives. Ainsi, le soulagement des douleurs par les anti-inflammatoires et les antalgiques (y compris les opioïdes) ne sera dans la plupart des cas que partiel voire inexistant. En pratique, les antiépileptiques et certains antidépresseurs seront utilisés en 1^{ère} intention car potentiellement plus efficace. Dans tout les cas, la prise en charge doit être globale et peut nécessiter une approche pluridisciplinaire pour les cas rebelles. [1.29][1.30]

3.1. Traitements médicamenteux

3.1.1. Objectifs de la prise en charge

Bien que plus efficaces que les antalgiques et les anti-inflammatoires, les traitements de 1^{ère} intention utilisés pour soulager les douleurs neuropathiques n'ont une efficacité que partielle la plupart du temps. De plus, les posologies doivent être instaurées très progressivement jusqu'à la dose efficace pour éviter l'apparition d'effets indésirables potentiels. Cependant, de nombreux patients n'atteignent pas les doses efficaces en raison de ces effets indésirables. De ce fait, les objectifs fixés doivent rester réalisables. [1.29][1.30]

Ainsi, l'objectif principal de la prise en charge du patient souffrant de douleurs neuropathiques sera une diminution de l'intensité de la douleur à un niveau supportable. Un soulagement de 30% ou une réduction de 2 points sur une échelle numérique d'évaluation de la douleur seront des résultats considérés comme significatifs et réalisables. Ensuite, la prise en charge vise à améliorer la qualité de vie du patient, à réduire les répercussions psychologiques de la douleur et à favoriser la réinsertion professionnelle et sociale. Enfin, cette prise en charge vise à prévenir le risque de passage à la chronicité. [1.29][1.30]

Au total, la prise en charge d'une douleur neuropathique est souvent complexe en raison de sa composante multifactorielle. Sa durée varie en fonction des solutions thérapeutiques adoptées mais également en fonction du siège de la lésion du système nerveux. [1.30]

3.1.2. Stratégie thérapeutique

Le choix de 1^{ère} intention reposera sur un traitement par antiépileptiques ou par antidépresseurs ayant l'AMM. L'utilisation de topiques est également recommandée en première ligne en cas de douleurs post-zostériennes. Le choix de la molécule dépend de l'étiologie, du profil du patient (âge, comorbidités), des interactions avec les médicaments éventuellement associés et du risque iatrogène potentiel. (Tableau 1.5)[1.29]

3.1.2.1. Les antiépileptiques

Les antiépileptiques utilisés et ayant l'AMM dans la prise en charge des douleurs neuropathiques sont :

- la **gabapentine** qui est indiquée principalement dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte ;
- la **prégabaline** qui est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte ;
- la **carbamazépine** qui est très efficace sur la névralgie du trijumeau¹⁹. Cependant, ses nombreux effets indésirables, dont le risque rare mais grave de nécrolyse épidermique toxique²⁰ (NET), imposant l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement, ainsi que ses nombreuses interactions médicamenteuses, limitent son utilisation pour des indications autres que la névralgie du trijumeau ;
- la **phénytoïne** a quant à elle une AMM réservée à la névralgie du trijumeau. La survenue de vertiges, de troubles cognitifs et d'interactions médicamenteuses en limite l'emploi. Elle expose également au risque de NET qui impose l'arrêt immédiat et définitif de ce traitement. [1.30]

Le clonazépam est également utilisé, mais hors AMM. Cependant, en raison d'un risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a décidé de soumettre ce médicament à certaines conditions de prescription et de délivrance relevant de la réglementation des stupéfiants. Par conséquent, les prescripteurs doivent cesser l'utilisation de clonazépam utilisé hors AMM, notamment dans la prise en charge de la douleur. [1.30][1.31]

De même, le valproate de sodium, qui présente moins d'effets secondaires, a également beaucoup été utilisé hors AMM. Mais en raison du risque élevé de malformations dans 10 % des

cas et de troubles graves du développement (30 à 40 %) chez les enfants exposés *in utero*, le valproate de sodium ne doit plus être utilisé chez les femmes en âge de procréer. Ainsi, l'ANSM a renforcé les conditions de prescription (accord de soin obligatoire). [1.30][1.32]

D'autres antiépileptiques (lacosamide, lamotrigine, lévétiracétam, topiramate, zonisamide) ont une efficacité potentielle mais inégale, leur prescription qui se fait hors AMM et hors des recommandations relève du spécialiste. [1.30]

3.1.2.2. *Les antidépresseurs*

Les antidépresseurs utilisés et ayant l'AMM dans la prise en charge des douleurs neuropathiques sont :

- les antidépresseurs tricycliques : la **clomipramine**, l'**imipramine** et l'**amitriptyline**. Ces molécules ont fait preuve d'une efficacité antalgique propre en dehors de leur action antidépressive. Cependant, ils sont inappropriés chez le sujet âgé en raison de leur action anticholinergique et de leur médiocre tolérance cardiaque ;
- la **duloxétine**, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) a obtenu une AMM pour les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques et doit être prescrit en 1^{ère} intention dans cette indication selon les recommandations françaises et européennes. Cependant elle expose à un risque d'atteintes hépatiques et à un risque d'hypertension. [1.29][1.30]

3.1.2.3. *Les topiques*

Les emplâtres médicamenteux à la lidocaïne à 5 % sont recommandés seuls ou en association aux autres traitements. Ces emplâtres ont une efficacité notable sur l'allodynie par effet protecteur mécanique associé à l'action de l'anesthésique local. Cependant, l'AMM ne concerne que les douleurs post-zostériennes. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), il s'agit du traitement de 1^{ère} intention dans cette indication chez le sujet âgé. [1.29][1.33]

Depuis 2009, les patchs de capsaïcine à 8 % ont une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques. L'utilisation de ces patchs est réservée à l'usage hospitalier dans les structures de prise en charge des douleurs chroniques, en raison de la procédure de son mode d'application (cf. partie II). [1.30]

Tableau 1.5 : Traitements des douleurs neuropathiques. [1.29][1.34]

CLASSE		DCI NOM COMMERCIAL	POSOLOGIES MOYENNES A MAX.	EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS ET PRECAUTIONS	INDICATIONS
Antidépresseurs	Tricycliques	Clomipramine ANAFRANIL® et génériques	10 à 150 mg/j en per os 10 à 75 mg/j en injectable	Sécheresse buccale, Constipation, Hypotension orthostatique,	Douleurs neuropathiques de l'adulte
		Amitryptilline LAROXYL®	25 à 150 mg/j	Risque de somnolence, Confusion chez le sujet âgé	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte
		Imipramine TOFRANIL®	25 à 300 mg/j	Réduire la posologie chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique)	Douleurs neuropathiques de l'adulte
	IRSNA	Duloxétine CYMBALTA®	60 à 120 mg/j	Nausées, Somnolence, Bouche sèche, Insomnie, Vertiges, Eviter l'association au tramadol	Douleur neuropathiques diabétiques périphérique de l'adulte
Antiépileptiques		Gabapentine NEURONTIN® et génériques	1200 à 3600 mg/j	Somnolence, Constipation, Nausées, Vertiges, Réduire la posologie chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte telles que neuropathie diabétique et névralgie post- zostérienne
		Prégabaline LYRICA®	150 à 600 mg/j		Neuropathies périphériques (diabétiques et poste- zostériennes) et centrales de l'adulte
		Carbamazépine TEGRETOL® et générique	600 à 1000 mg/j		Douleurs neuropathiques de l'adulte
		Phénytoïne DI-HYDAN®	2 à 6mg/kg/j en 1 ou 2 prises		Névralgie du trijumeau
Anesthésique local		Lidocaïne VERSATIS®	1 à 3 emplâtres pendant 12h max.	Réactions locales : érythème, prurit, rash	Douleurs neuropathiques post- zostériennes

3.1.2.4. Modalités de prescription

L'instauration d'antiépileptiques et/ou antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques peut se faire par tout médecin. Cependant, la plupart du temps, les prescriptions émanent d'un neurologue ou d'un médecin spécialiste de la douleur. Effectivement, le médecin généraliste doit adresser le patient aux spécialistes après l'échec de traitements pourtant bien conduit, après abus médicamenteux, ou lorsque la nécessité d'un soulagement est estimée comme urgente en raison de l'intensité des douleurs ou de l'état psychiatrique du patient (dépression, anxiété importante). [1.35]

Le choix du traitement médicamenteux de 1^{ère} intention (antidépresseur ou antiépileptiques) repose sur l'efficacité la mieux établie, sur le meilleur rapport bénéfice/risque, sur une éventuelle action conjointe sur les comorbidités (notamment anxiété, dépression et troubles du sommeil) mais également sur le coût (moindre pour les tricycliques). [1.35]

L'instauration se fait très progressivement pour éviter l'apparition d'effets secondaires (problèmes neurologiques, cardiaques, de transit, de poids, de libido...). Ainsi, le traitement est instauré à la posologie la plus faible et sera ensuite augmenté très progressivement de semaines en semaines jusqu'à arriver à la posologie antalgique. Si une fois la posologie maximale atteinte il n'y a pas de résultats, et ce après plusieurs semaines, un changement de molécule ou de classe est alors envisagé. De même, si le traitement est mal supporté malgré un plan de prise progressif rigoureux, un changement de traitement s'impose. (*Figure 1.9*) [1.30][1.35]

Si après plusieurs changements de molécules et de classes le patient n'est pas soulagé le prescripteur a la possibilité d'associer les classes entre elles. Il est préférable d'associer des classes thérapeutiques distinctes ou des traitements de mécanismes d'action complémentaire, (par exemple un antidépresseur tricyclique et un antiépileptique, un antidépresseur IRSN et un antiépileptique, un opiacé et un antiépileptique, un traitement topique et un traitement systémique (antidépresseur, antiépileptique ou opiacé)). Il est important de tenir compte du risque de certaines associations médicamenteuses. Il n'est donc pas recommandé d'associer le tramadol à un antidépresseur ou d'associer 2 antidépresseurs de la même classe. [1.35]

En association au traitement de fond, le prescripteur a recours aux médicaments antalgiques que sont les anti-inflammatoires, le paracétamol et les opioïdes. Ces traitements antalgiques doivent être administrés à heures fixes (en fonction de l'horaire des douleurs et de la durée de l'effet antalgique), de manière à éviter l'anxiété de la reprise douloureuse. Le schéma et les horaires seront définis tous les 2 ou 3 jours à la suite d'une réévaluation de l'efficacité. Il faut noter que le tramadol est recommandé en 1^{ère} intention dans les douleurs neuropathiques

associées à une forte composante nociceptive et en cas d'accès douloureux. De même, la prescription d'opiacés forts est recommandée dans le traitement de la douleur neuropathique chronique non cancéreuse après échec des traitements de 1^{ère} intention. [1.30][1.35]

L'arrêt d'un traitement efficace peut être envisagé après 6 à 8 mois d'efficacité à doses stables. Cependant, celui-ci doit se faire progressivement pour éviter un risque de sevrage provoqué par un arrêt brutal. [1.35]

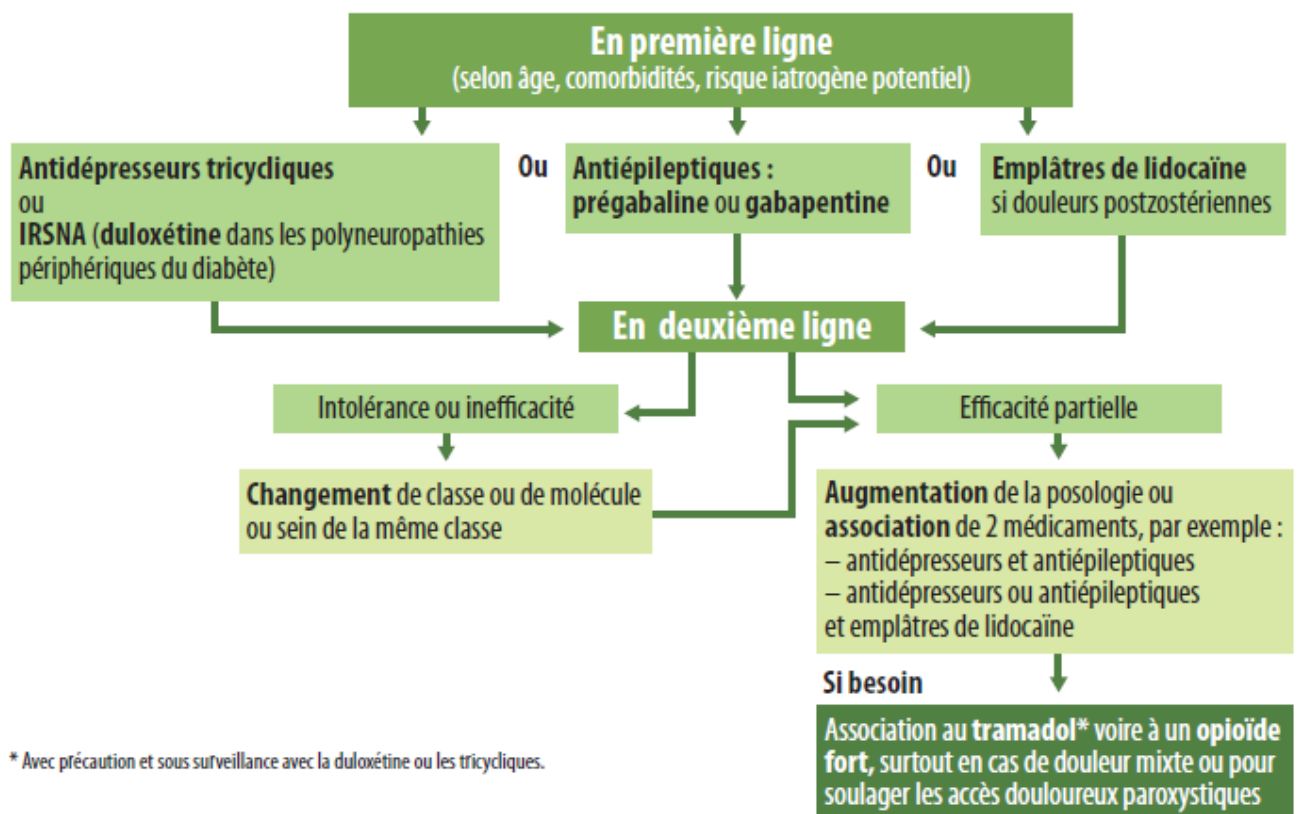


Figure 1.9 : Prise en charge pharmacologique des douleurs neuropathiques. [1.29][1.35]

3.2. Traitements non médicamenteux

La réponse aux traitements médicamenteux étant limitée, d'autres méthodes sont nécessaires pour tenter de soulager les patients douloureux. Ainsi, 3 approches ont fait leurs preuves : la neurostimulation électrique transcutanée, la psychothérapie et la neurochirurgie.

3.2.1. La neurostimulation électrique transcutanée

La neurostimulation électrique transcutanée est utilisée dans des douleurs chroniques d'étiologies diverses, notamment dans des situations où la prise en charge médicamenteuse est jugée inadaptée. Elle peut être réalisée à domicile et est prise en charge par l'assurance maladie.

3.2.1.1. Le dispositif médical

Les appareils de neurostimulation électrique transcutanée, couramment appelés TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), sont des dispositifs médicaux conçus pour délivrer un courant électrique de faible tension par l'intermédiaire d'électrodes adhésives appliquées sur la peau. Différents territoires cutanés et nerveux peuvent être stimulés. (*Figure 1.10*)

Différents programmes sont prédéfinis dans l'appareil, ce qui offre une grande variété de paramètres de stimulation. Ces paramètres varient en fonction de la fréquence des impulsions (de 1 Hz à 100 Hz), de l'intensité du courant électrique (0 – 50 mA), de la largeur de l'impulsion (50 à 500 μ s). Les modes de stimulation les plus courants sont :

- le **mode haute fréquence** ou TENS conventionnelle (**C-TENS**), également appelé « à effet gate control », qui associe une stimulation continue en haute fréquence (80 à 100 Hz), des largeurs d'onde de 50 à 200 μ s et des basses intensités. Ce mode permet de réaliser des paresthésies non douloureuses dans le territoire concerné mais l'effet analgésique ne persiste pas après la stimulation ;
- le **mode de stimulation discontinue** « burst », également dit « acupuncture like » (**AL-TENS**) ou « endorphinique », qui associe des stimulations de basses fréquences (1 à 4 Hz) et de hautes intensités en territoire extra-segmentaire ce qui procurent une analgésie rapide qui augmente durant la stimulation et persiste après l'arrêt de celle-ci. Le mécanisme est proche de celui de l'acupuncture et sollicite les fibres de la douleur C et A δ . [1.30][1.36][1.37]



Figure 1.10 : Photographie d'une femme utilisant un TENS pour des douleurs dorsales. [1.39]

3.2.1.2. Mécanisme d'action

Deux théories permettent d'expliquer le mécanisme de contrôle de la douleur par la neurostimulation transcutanée avec des modalités de stimulations différentes selon la fréquence et l'intensité de la stimulation : le relargage de substances opioïdes endogènes et le « gate-control ».

Le **relargage de substances opioïdes endogènes** est une théorie qui suggère que, lors de la stimulation électrique en mode « AL-TENS », il se produit un relargage de substances opioïdes endogènes avec une augmentation du taux d'endorphines et de ses précurseurs dans le liquide céphalo-rachidien. L'augmentation de la tonicité du système opioïde endogène pourrait expliquer le post-effet lors de la stimulation contrairement au « gate-control » qui ne génère aucun post-effet. [1.38]

La théorie du « **gate-control** » suppose, quant à elle, qu'au niveau de la moelle épinière, il y aurait un équilibre permanent entre les signaux nociceptifs et les signaux tactiles, chacun pouvant inhiber l'autre. Ainsi, il y aurait inhibition des fibres nociceptives par la stimulation des grosses fibres myélinisées du tact. Par conséquent, le fait de stimuler de grosses fibres périphériques au travers de la peau à des intensités bien tolérées et administrées directement par le TENS soulagerait la douleur en inhibant la transmission du message au niveau de la corne postérieure de la moelle. La stimulation des grosses fibres doit se faire à haute fréquence et basse intensité. (Figure 1.11)[1.37][1.38]

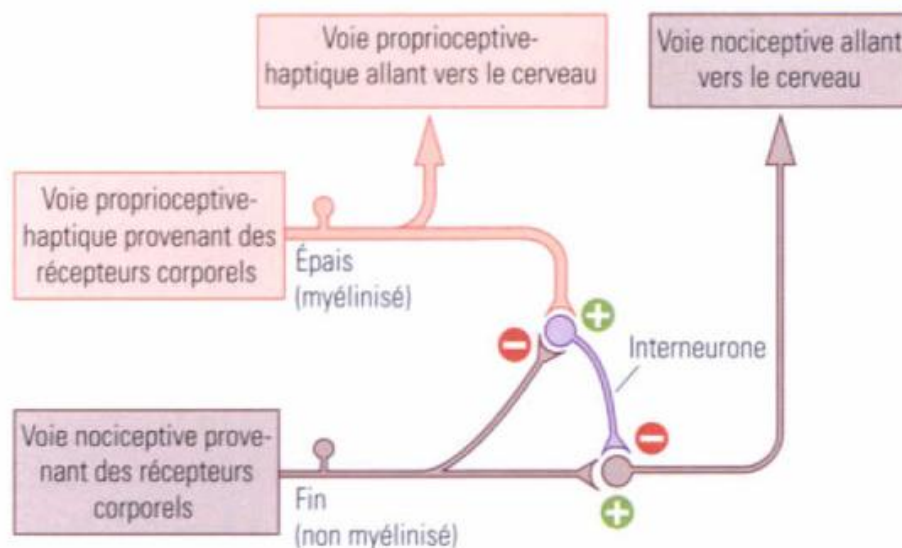


Figure 1.11 : Principe du « gate-control » : Un interneurone de la moelle épinière reçoit un signal excitateur en provenance du faisceau véhiculant les informations proprioceptives et un autre signal inhibiteur provenant du faisceau véhiculant les informations nociceptives. L'activité relative de cet interneurone déterminera si l'information proprioceptive (par exemple une augmentation de température) et l'information douloureuse sont envoyées à l'encéphale. Si le faisceau véhiculant les informations proprioceptives est activé, il stimulera l'interneurone qui, à son tour, inhibera les neurones de deuxième-ordre de la voie nociceptive. La douleur ne sera donc pas ressentie au profit de la sensation de chaleur. [1.38]

3.2.2. Psychothérapie

Certains troubles psychologiques (anxiété, dépression) représentent des facteurs de morbidité importants. Traiter l'angoisse, le syndrome dépressif, le repli sur soi et l'ennui doit faire partie intégrante du traitement de toute douleur neuropathique. Une psychothérapie de soutien, le recours aux techniques de relaxation cognitivo-comportementales, l'hypnose sont des outils qu'il ne faut pas mésestimer. [1.30]

3.2.3. Neurochirurgie

La chirurgie de la douleur fait appel à diverses techniques, en fonction du type et de la localisation de la douleur. Leur indication et leur réalisation relèvent d'équipes spécialisées. [1.30]

3.3. Accompagner les patients

Les douleurs neuropathiques ont un retentissement important sur la vie du patient. Quelques conseils et surtout un bon accompagnement peuvent l'aider à améliorer sa qualité de vie. Il est bien entendu primordial d'expliquer avec des mots simples.

Cette dernière partie, sous forme de liste, sert à résumer les différents points qu'il est important d'aborder avec son patient.

3.3.1. *Comprendre sa pathologie*

Les symptômes douloureux présents sont causés par une lésion des fibres nerveuses et ont un **impact sur la qualité de vie** avec notamment une diminution des activités physiques, une altération du sommeil, et souvent l'apparition de troubles anxiodépressifs. Mais également **un impact psychologique**, avec un sentiment d'incompréhension et d'isolement devant un entourage qui ne comprend pas, des traitements inappropriés sans efficacité et une errance médicale.

Pour ces différentes raisons, il est important :

- de maintenir des activités physiques mais de les adapter à sa condition physique et aux douleurs sans forcer. Le repos au long cours entraîne une fonte musculaire et de mauvaises postures qui ne font qu'aggraver la douleur ;
 - de tenir compte de la fatigue, du stress, de l'anxiété et des efforts qui peuvent aggraver les douleurs. A l'inverse, le repos et la relaxation peuvent apporter une amélioration ;
 - d'alerter son entourage sur la pénibilité de ces douleurs et leur impact sur le moral ;
 - de se faire aider en ayant recours à un psychologue, une assistante sociale, ... ;
 - d'adapter son temps de travail, son activité... ;
 - des professionnels sont là pour aider : kinésithérapie, acupuncture, méthodes de relaxation, sophrologie, psychothérapie, hypnose... Ces techniques aident à limiter les tensions musculaires et permettent de mieux gérer le stress induit par la douleur.
- [1.35][1.40]

3.3.2. *Comprendre son traitement*

La compréhension du traitement mis en place, de ses effets indésirables et des bénéfices attendus est primordiale. Ceci permet au patient d'accepter l'absence de traitement radical, l'aide à mieux surmonter la douleur et à reprendre certaines activités délaissées. Ainsi, le patient doit avoir conscience que :

- les antalgiques usuels (paracétamol, AINS) sont peu ou pas efficaces dans ce type de douleur ;
- les molécules prescrites sont souvent utilisées dans d'autres indications mais ont une activité analgésique propre. Elles sont prescrites pour leur activité analgésique ;
- les traitements proposés ont une efficacité souvent partielle sur la douleur ;
- le traitement prescrit n'est pas sans effets indésirables, il faut connaître les plus fréquents et/ou les plus graves. La plupart des effets indésirables surviennent au cours de l'augmentation des doses mais beaucoup sont réversibles ;
- le délai d'action peut être retardé (plusieurs jours à plusieurs semaines) et l'efficacité peut être variable sur les divers symptômes douloureux ;
- le traitement ne doit pas être interrompu trop tôt en cas d'efficacité et doit être pris de façon systématique. Il est instauré pour au moins 6 mois et une bonne observance est essentielle ;
- les traitements administrés par voie orale doivent impérativement être arrêtés progressivement pour éviter un risque de sevrage brutal à l'arrêt ;
- plusieurs traitements successifs peuvent être nécessaires avant d'aboutir à un résultat satisfaisant ;
- la consommation d'alcool majore la sédation et doit donc être évitée ;
- avoir une alimentation équilibrée, riche en fibres (légumes, céréales complètes, légumineuses...), une activité physique régulière et une hydratation suffisante permettent de lutter contre la prise de poids et la constipation ;
- l'automédication est à éviter, notamment le millepertuis, ou le recours au tramadol sont déconseillés avec les tricycliques ou à éviter avec la duloxétine. [1.35][1.40]

PARTIE II

Qutenza® : patchs à la capsaïcine

1. Propriétés pharmacologiques de la capsaïcine

La capsaïcine est une substance présente dans le piment rouge. Elle agit comme **agoniste hautement sélectif** d'une population de fibres nociceptives du groupe C exprimant le **TRPV-1** (transient receptor potential vanilloid-1). Elle est irritante et, si elle est appliquée sur la peau, stimule fortement ces récepteurs cutanés de la douleur.

Cette stimulation importante peut aboutir à une moindre sensibilité ultérieure des récepteurs ce qui provoque une diminution des réponses douloureuses. [2.1]

1.1. Propriétés pharmacodynamiques

1.1.1. La molécule chimique

La capsaïcine ou (E)-8-méthyl-N-vanillyl-trans-6-nonénamide est un composé chimique de la famille des alcaloïdes. Elle fait partie du groupe des capsaïcinoïdes, tous présents en quantités différentes dans le piment rouge. Elle est le composé majoritaire du piment rouge avec la dihydrocapsaïcine. (Figure 2.1)[2.2]

Les capsaïcinoïdes ont le pouvoir d'activer les récepteurs de chaleurs de la peau, d'où cette sensation de brûlure lors de l'ingurgitation de piment, alors qu'il n'y a pas d'augmentation de température. [2.3]

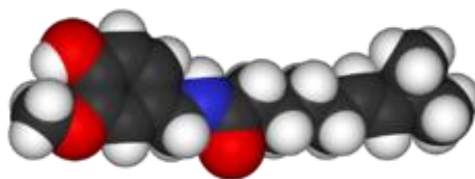
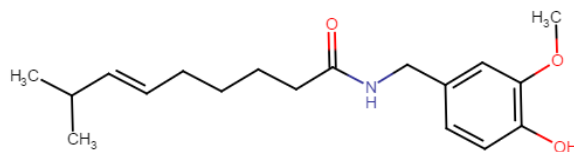


Figure 2.1 : structure chimique de la capsaïcine [2.2]

1.1.2. Les récepteurs vanilloïdes-1

Le TRPV-1 est un récepteur vanilloïde-1 retrouvé sur certains canaux (les **canaux VR-1**) présents sur des fibres nociceptives activées principalement par la capsaïcine, mais également par la chaleur. L'activation du récepteur provoque l'ouverture des canaux ioniques VR-1 qui laissent entrer le Na^+ et le Ca^{2+} dans le cytoplasme de la fibre nerveuse. Il s'ensuit une dépolarisation et le déclenchement d'un potentiel d'action. Les fibres nociceptives du groupe C exprimant le TRPV-1, ainsi activées, sont à l'origine de l'érythème et de la sensation de brûlure. (Figure 2.2)[2.4][2.5][2.6]

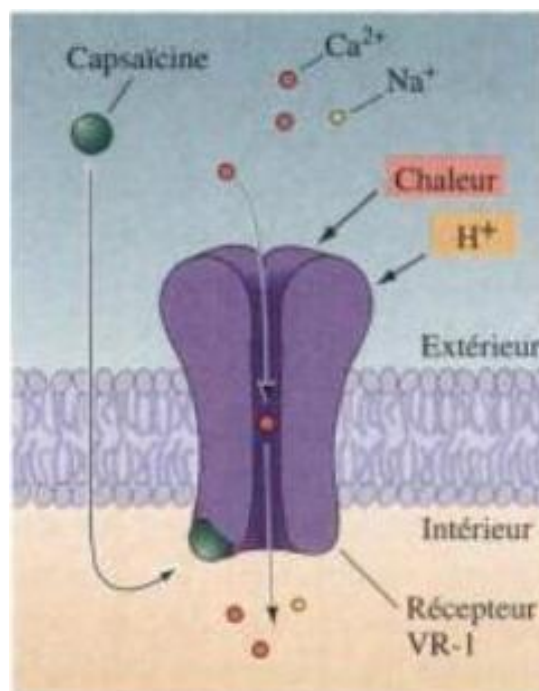


Figure 2.2 : Schéma du canal VR-1, récepteur de la capsaïcine. [2.4]

Les fibres nerveuses cutanées possédant les récepteurs vanilloïdes se trouvent sur différents endroits du corps humain, principalement au niveau de l'enveloppe cutanée, des muqueuses et dans certaines régions du système nerveux central, et sont à l'origine de différentes sensations. Ainsi, appliquée sur les muqueuses de la cavité buccale, la capsaïcine agit comme irritant et déclenche des réactions protectrices. Injectée dans la peau elle provoque une douleur brûlante et entraîne une hyperalgie aux stimuli thermiques et mécaniques. Enfin, en applications répétées, la capsaïcine a également des effets désensibilisateurs sur les fibres nociceptives. [2.4]

1.1.3. *Désensibilisation*

Suite à une exposition à la capsaïcine, les nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV-1 deviennent moins sensibles aux stimuli. Ces effets retardés sont fréquemment appelés **désensibilisation** et sont supposés être à l'origine du soulagement de la douleur. Cependant, les modifications induites sont réversibles et la fonction normale des nocicepteurs se rétablit en quelques semaines. La sensibilité des nocicepteurs n'exprimant pas le TRPV-1 reste quant à elle inchangée, notamment la capacité à détecter des stimuli mécaniques et vibratoires. [2.6][2.10]

1.2. **Propriétés pharmacocinétiques**

La vitesse de libération de la capsaïcine, sous la forme de patchs à appliquer sur la peau (Qutenza®), est linéaire pendant le temps d'application. Environ 1% de principe actif est absorbé par l'épiderme et le derme durant une application d'une heure. Il est évident que la quantité de capsaïcine libérée par le patch par heure est proportionnelle à la surface d'application. Ainsi, pour une surface d'application de 1000 cm², la dose totale maximale possible est estimée à environ 7mg par heure. [2.10]

La concentration plasmatique de capsaïcine la plus élevée détectée chez des patients traités pendant 60 minutes a été de 4,6 ng/ml. Ces taux plasmatiques atteignent un pic à environ 20 minutes après le retrait de Qutenza® chez les patients traités pendant 60 et 90 minutes. La plupart des taux quantifiables dans le sang ont été observés au moment du retrait de Qutenza®, avec une nette tendance à disparaître dans les 3 à 6 heures suivantes. [2.10]

Aucun taux détectable de métabolites dans le plasma n'a été observé chez aucun des sujets.

En conclusion, le passage dans le sang est variable et est surtout fonction de la durée d'application du patch. Toutefois, ce passage reste assez faible et la capsaïcine est rapidement éliminée. [2.10]

1.3. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont en lien avec le mécanisme d'action de la capsaïcine. Ainsi, sont retrouvés le plus souvent une sensation de brûlure, une douleur, un érythème et un prurit locaux et transitoires au niveau du site d'application. Ces effets sont transitoires et généralement d'intensité légère à modérée. D'autres effets indésirables ont été rapportés et sont répertoriés dans le *Tableau 2.1*. [2.10]

Tableau 2.1 : effets indésirables rencontrés après application de Qutenza®*, classés par système d'organes et par fréquence**. [2.10]

Systèmes d'organes et fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Zona
Affection du système nerveux	
Fréquent	Sensation de brûlure
Peu fréquent	Dysgueusie ²¹ , hypoesthésie
Affections oculaires	
Peu fréquent	Irritation oculaire
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du premier degré, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinale	
Peu fréquent	Toux, irritation pharyngée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleur des extrémités
Peu fréquent	Spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au site d'application, érythème au site d'application
Fréquent	Prurit au site d'application, papules au site d'application, vésicules au site d'application, œdème au site d'application, gonflement au site d'application, sécheresse au site d'application
Peu fréquent	Urticaire au site d'application, paresthésie au site d'application, dermatite au site d'application, hyperesthésie au site

	d'application, inflammation au site d'application, réaction au site d'application, irritation au site d'application, contusion au site d'application, œdème périphérique
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Brûlures au second degré, exposition accidentelle (comprenant douleur oculaire, irritation des yeux et de la gorge et toux)

*effets indésirables survenus avec une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe témoin et chez plus d'un patient dans les essais cliniques contrôlés menés chez des patients souffrant de douleur post-zostérienne (DPZ), de neuropathie associée au Virus d'Immunodéficience Humaine (NA-VIH) et de neuropathie diabétique douloureuse.

** très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

2. QUTENZA® : patch à 8% de capsaïcine

Le patch de Qutenza®, du laboratoire Astellas, est un emplâtre médicamenteux à base de **capsaïcine synthétique** utilisé comme traitement des douleurs neuropathiques. Qutenza® est classé dans : « Anesthésiques, autres anesthésiques locaux » (code ATC : N01BX04) selon la classe pharmacothérapeutique du Vidal. [2.6][2.7]

Arrivé sur le marché le 19 mai 2009 (date de son AMM), Qutenza® est réservé aux patients en échec avec les thérapies habituelles. Il est utilisé dans des structures spécialisées de prise en charge de la douleur compte tenu de son mode d'application. [2.8][2.9][2.10]

2.1. Indications

Le patch de Qutenza® est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques. Le traitement peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur.

Toutefois, il doit être réservé aux patients en échec avec les traitements antalgiques conventionnels. Il ne peut être utilisé que dans des structures spécialisées de prise en charge de la douleur compte tenu de la procédure encadrant son mode d'application.

Ce patch peut ainsi être utilisé pour des douleurs neuropathiques telles que les douleurs post-chirurgicales, liées au VIH, post-chimiothérapie, post-radiques²², post-traumatiques, post-zostériennes, ...

Aucune donnée n'est disponible sur le recours au patch de capsaïcine chez l'enfant. Ainsi, par sécurité, le Qutenza® ne doit pas être appliqué de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans. [2.7][2.8] [2.10]

2.2. Description, contenu d'une boîte

QUTENZA® se présente sous forme de patch cutané. Chaque patch contient, au total, 179 mg de Capsaïcine et mesure 14 cm x 20 cm (soit 280 cm²), soit un apport de 8% en principe actif.

Un patch est composé d'une face adhésive contenant la capsaïcine et couverte d'un film de protection transparent, détachable et coupé en diagonale et d'une couche de support constituant la face externe sur lequel est imprimé « capsaïcine 8% ».

Plusieurs présentations sont actuellement disponibles : la boîte de 1 patch (prix : 235€) ou la boîte de 2 patchs (prix : 470€). Chaque boîte contient le ou les patchs, un gel nettoyant en tube de 50g et un sac en polyéthylène. A noter que le gel nettoyant contenu dans la boîte contient 0,2mg/g de butylglydroxyanisole (E320), excipient à effet notoire. (Figure 2.3)[2.7][2.10]



Figure 2.3 : photo du contenu d'une boîte de Qutenza®. [2.11]

2.3. Posologie et mode d'application

Selon la zone douloureuse, 1 à 4 patchs maximum par application peuvent être posés. L'application ne doit pas excéder 30 minutes sur les pieds et 60 minutes sur le reste du corps.

Si, malgré l'application, la douleur persiste ou apparaît de nouveau, une nouvelle pose peut avoir lieu 90 jours après la première.

Le mode d'application doit être très rigoureux et réalisé par le médecin ou une personne compétente sous la surveillance du médecin dans un établissement spécialisée de la douleur. Celui-ci se découpe en 5 étapes, dont les illustrations sont tirées du guide Qutenza® remis aux patients [2.12] :

1. **Préparer** : délimiter la zone cutanée douloureuse à l'aide d'un marqueur. Pour éviter que le retrait du patch soit douloureux, couper les poils ras (ne pas raser). Nettoyer la zone à l'eau et au savon et sécher soigneusement. [2.7][2.10]



2. **Appliquer** : la zone à traiter doit être endormie à l'aide d'une crème anesthésiante (ex : Emla®) pour diminuer l'apparition d'effets secondaires. Laisser agir pendant 1 heure puis retirer l'anesthésique topique à l'aide d'une compresse. Nettoyer et sécher de nouveau. [2.7][2.10]



3. **Poser** : Le professionnel qui procède à l'application doit mettre des gants en nitrile. Il découpe le patch pour qu'il prenne la forme exactement comme sur la zone à traiter. Retirer le film protecteur et positionner délicatement le patch. Celui-ci est maintenu en place 30 à 60 minutes selon la zone. Il peut être maintenu à l'aide d'une chaussette extensible ou d'une bande de gaze. [2.7][2.10]



4. **Retirer** : Le professionnel doit mettre une nouvelle paire de gants en nitrile. Le patch doit être retiré doucement et lentement en l'enroulant sur lui-même. Le patch et les gants sont jetés dans un sac en polyéthylène fourni. [2.7][2.10]



5. **Nettoyer** : A l'aide d'une nouvelle paire de gants en nitrile, nettoyer la zone traitée avec le gel nettoyant fourni pendant 1 minute minimum. Essuyer le gel avec une compresse et nettoyer de nouveau la zone à l'eau et au savon. Tout le matériel qui a été en contact avec la zone traitée doit être éliminé dans le sac en polyéthylène. [2.7][2.10]



2.4. Livret de suivi

Lors de l'instauration du traitement, chaque patient se voit attribué un livret de suivi. Celui-ci est nominatif et reprend l'ensemble des informations concernant le patient. Y sont présent toutes les informations sur l'historique de l'apparition de la douleur (début, étiologie, période d'aggravation, période d'amélioration) ainsi que tout l'historique médicamenteux. Un questionnaire DN4 est également présent.

Ce livret se découpe en 4 onglets, un par application. Chaque onglet est composé de 3 parties :

1. **Avant l'application** : dans cette partie le médecin, ou l'infirmière, remplit la fiche « synthèse de l'évaluation des douleurs neuropathiques périphériques ». Celle-ci permet d'identifier exactement la zone douloureuse, l'intensité de la douleur, le type

de douleur et l'impact de la douleur au quotidien. une fiche d'auto-évaluation de la douleur est remise au patient et doit être rempli avant la pose.

2. **Pendant l'application** : cette partie reprend l'ensemble des informations recueillies durant la pose : zone d'application, nombre de patchs utilisés, l'heure de pose, la surveillance tensionnelle, l'évaluation de la douleur, les réactions cutanées, le traitement utilisé pendant et après l'application. Il est également possible de ranger le calque de la zone traitée dans cette partie grâce à une pochette prévu à cet effet.
3. **Suivi téléphonique** : cette partie permet de suivre le patient les jours suivant la pose et permet de récupérer des informations sur ce qu'il ressent, sur l'intensité de la douleur et le soulagement de la douleur.

2.5. Précaution d'emploi et surveillance

Pendant la pose du patch, il convient de surveiller les réactions locales au niveau du site d'application. Les patients ressentant une augmentation de la douleur doivent recevoir un traitement d'appoint. Aussi, il est possible d'effectuer un refroidissement local directement sur la zone traitée ou d'administrer un antalgique par voie orale durant l'application. En revanche, si des brûlures, des douleurs, un érythème ou un prurit deviennent trop intenses le patch doit être retiré et la peau examinée pour s'assurer de l'absence de brûlure chimique. Effectivement, des cas de brûlures au second degré ont été rapportés, il convient donc d'être vigilant quant à l'apparition de ces réactions locales. [2.10]

Une augmentation passagère de la pression artérielle peut être observée durant l'application (en moyenne < 8,0 mmHg). Celle-ci est liée à l'intensification de la douleur liée au traitement et au stress. L'augmentation est transitoire mais il convient de contrôler la pression artérielle tout au long de la procédure de traitement. [2.10]

Les patchs ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse (NDD) compte tenu de l'absence de données. [2.10]

2.6. Amélioration du service médical rendu et service médical rendu

L'intérêt de Qutenza® résiderait dans son faible risque d'effets indésirables systémiques et dans sa durée d'effet prolongée. Cependant, son mode d'application est particulier (prétraitement par un anesthésique local, manipulation avec des gants en nitrile) et ses sensations douloureuses et de brûlures au moment de l'application imposent une prise en charge spécifique (refroidissement local, antalgiques) et un encadrement dans des centres spécialisés.

De plus, les effets à long terme d'applications répétées de capsaïcine sur la perception ne sont pas connus.

Ce médicament doit être réservé aux douleurs neuropathiques non diabétiques, notamment post-zostériennes, en échec des traitements conventionnels. Dans les douleurs neuropathiques liées au VIH, sa place est difficile à définir.

Aussi, compte tenu de l'ensemble de ces différents points, la Haute Autorité de Santé (HAS) décrète que le service médical rendu par Qutenza® est **modéré**.

De même, selon la HAS, Qutenza® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques non diabétiques, chez les patients en échappement thérapeutique aux traitements disponibles et recommandés.

La HAS donne tout de même un avis favorable à la prise en charge à l'hôpital. [2.8]

2.7. Plan de gestion de risque

En juin 2011 l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), aujourd'hui devenu ANSM, émet un plan de gestion de risque (PGR) en complément de la pharmacovigilance classique pour la spécialité Qutenza®.

Ce PGR comprend notamment un programme de formation pour les professionnels de la santé, mis en place avant le lancement. Ce programme de formation, validé par l'Afssaps, s'appuie sur différents supports (brochure, vidéo, poster...) et a pour but de former le personnel en lui apportant des recommandations pour la manipulation, d'application et d'élimination de Qutenza®, des avertissements et des mesures de précaution. [2.9]

Parmi ces mesures, l'AFSSAPS souligne notamment l'importante nécessité de surveiller la pression artérielle pendant l'application chez les patients souffrant d'hypertension artérielle instable ou mal contrôlée ou ayant présenté récemment des accidents cardiovasculaires. Il est également nécessaire d'évaluer, avant la mise en place du traitement à base de Qutenza®, le risque d'effets indésirables cardiovasculaires dus au stress potentiel lié à la procédure. [2.9]

Le personnel se doit d'assurer un traitement d'appoint si les patients ressentent une augmentation des douleurs pendant l'application de Qutenza® (antalgiques, glace à appliquer sur la zone douloureuse). [2.9]

Chez les patients prenant de fortes doses d'opiacés et chez lesquels une forte tolérance aux opiacés est suspectée, le personnel formé se doit de mettre en place une stratégie alternative de réduction de la douleur avant de commencer le traitement par Qutenza®. En effet, ces patients sont susceptibles de ne pas répondre aux antalgiques opiacés lorsqu'ils sont utilisés pour traiter les douleurs aiguës pendant et après la procédure de traitement. [2.9]

Enfin, les patients doivent être informés du risque accru d'effets indésirables dus à des altérations temporaires de la fonction sensorielle (par exemple la détection de la chaleur) après l'application de Qutenza®. Ils doivent également être avertis du risque de réactions locales liées au traitement (par exemple des dermatites de contact) et d'irritation des yeux et des muqueuses due au gel nettoyant de Qutenza®. [2.9]

Le laboratoire doit, quant à lui, s'assurer que seuls les centres spécialisés de prise en charge de la douleur qui auront participé à la formation sur Qutenza® pourront commander le produit. [2.9]

2.8. Etude « Long-Term Safety of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, in patients with Peripheral Neuropathic Pain »

« Long-Term Safety of NGX-4010 » est une étude qui est parue le 6 juin 2010 dans « Journal of Pain and Symptom Management ». Elle a été réalisée par le groupe d'étude du NGX-4010 C118 aux Etats-Unis, et s'est déroulée dans plusieurs centres de recherche (New-York, Los Angeles, San Antonio, Salt Lake City, San Mateo).

2.8.1. Objectifs

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité des applications répétées pendant un an chez des patients souffrant de névralgie post-herpétique²³ (PHN) ou de polyneuropathie sensorielle distale²⁴ due au VIH (HIV-DSP) et chez qui les traitements antalgiques conventionnels ne répondent pas.

Pour cela, les patients ont reçu plusieurs applications d'un patch de capsaïcine à haute concentration (8%), le NGX-4010 (NeurogesX, Inc. San Mateo, CA), directement sur la peau. [2.13]

2.8.2. Méthodes

Les patients admis dans l'étude devaient avoir entre 18 et 90 ans, et souffrir de PHN depuis plus de 6 mois ou de HIV-DSP. Aussi bien les hommes que les femmes étaient acceptés mais les femmes se devaient d'avoir une contraception efficace depuis plus de 30 jours. A noter que les patients HIV-DSP ont généralement reçu plus de traitement de la douleur neuropathique (anticonvulsivants, antidépresseurs, opoïdes) avant l'entrée dans l'étude. [2.13]

Les critères d'exclusion comprenaient notamment l'utilisation de NGX-4010 depuis moins de 12 semaines ou l'utilisation d'un topique depuis moins de 14 jours. Les patients prenant des anti-arythmiques de classe 1 ou ayant une hypertension artérielle instable ainsi que les patients ayant une anomalie cardiaque, rénale, hépatique ou pulmonaire, ne pouvaient être admis dans l'étude. De même, Les patients souffrant de dépendance aux drogues, l'alcool y compris, les patients souffrant de troubles cognitifs, y compris la démence, ainsi que les patients

ayant eu une intervention chirurgicale ou un traitement antibiotique récemment ne pouvaient pas participer à l'étude. [2.13]

Les applications pouvaient être précédées d'un traitement par lidocaïne 4% (LMX4®) sur la zone d'application pendant une durée de 60min à la demande du patient ou si le médecin jugeait que le patient risquait de trop souffrir lors de la pose du NGX-4010. Le patch de Capsaïcine était ensuite appliqué directement sur la zone douloureuse pour une durée de 60min. Après le retrait du patch, la zone d'application était nettoyée à l'aide d'un gel nettoyant. Les patients pouvaient continuer leur traitement médicamenteux habituel mais ne devaient pas utiliser de traitement topique. Chaque application de NGX-4010 était répétée toute les 12 semaines. [2.13]

Un contrôle continu des effets indésirables a été réalisé tout au long de l'étude. De même, la douleur a été évaluée par échelle numérique (EN) (allant de 0, si aucune douleur, à 10, pour une douleur maximale) avant, pendant et après la pose. Une échelle de notation de la douleur a été utilisée pour que les patients puissent évaluer leur évolution (absence de douleur, douleur diminuée, douleur inchangée, douleur augmentée, douleur anormale). Des examens neurologiques et cardiaques ont également été réalisés. [2.13]

2.8.3. Résultats

Au total, 106 patients (54 PHN et 52 VIH-DSP) ont intégré l'étude. Parmi ces 106 patients, 27 (11 PHN et 16 VIH-DSP) l'ont quitté prématurément. Les motifs d'arrêt prématuré incluaient perte de vue du patient (9%), effets indésirables (5%), réponse thérapeutique insatisfaisante (5%), non-conformité (2%), autres (5%). (*Figure 2.4*)

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était plus élevé chez les patients PHN (69,6 ans \pm 11) que chez les patients HIV-DSP (51,3 ans \pm 6,57). La plupart des patients étaient blancs, avec plus de femmes dans le groupe PHN (61%) et plus d'hommes dans le groupe VIH-DSP (92%). Les patients VIH-DSP avaient, dans l'ensemble, reçus plus de traitement NGX-4010 auparavant que le groupe des patients PHN. La durée moyenne de la douleur était légèrement plus longue dans le groupe VIH-DSP (6,1 ans \pm 3,15 contre 4,5 ans \pm 3,65 pour les PHN) et la douleur moyenne de référence était légèrement plus élevée (5,9 \pm 2,01 contre 5,2 \pm 2,11 pour les PHN). (*Tableau 2.2*)[2.13]

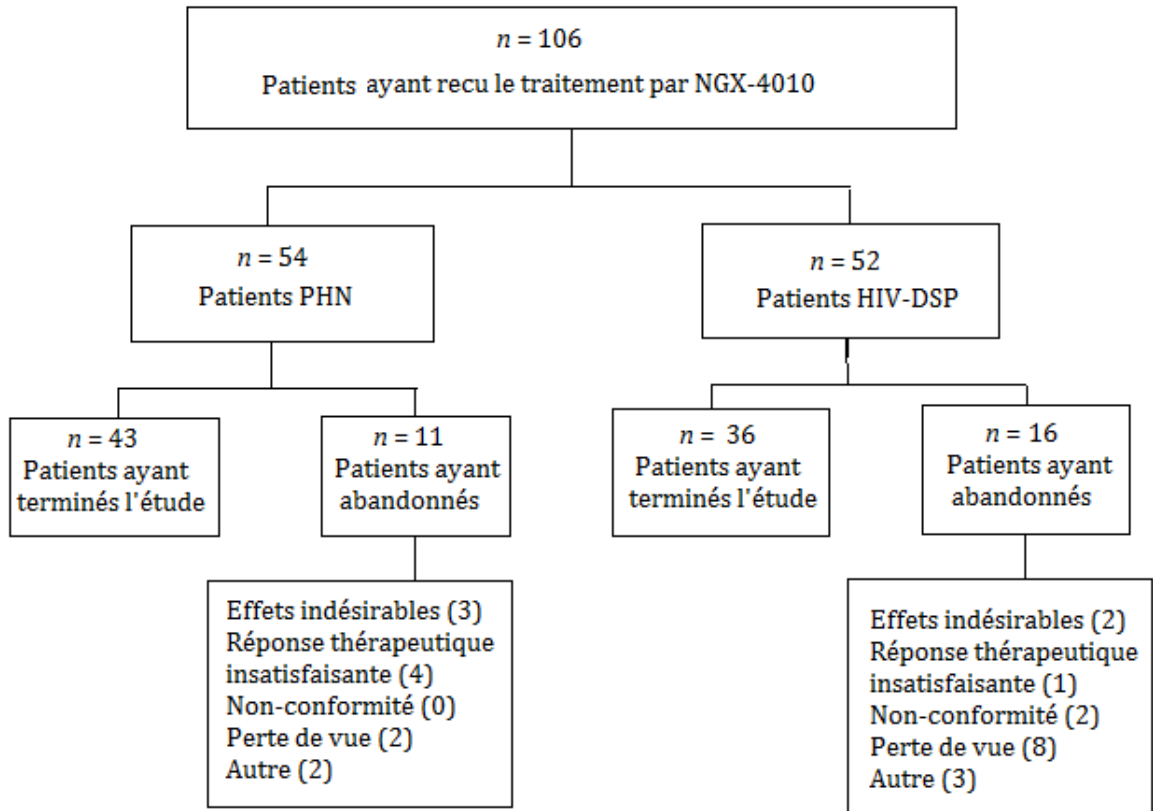


Figure 2.4 : Disposition des patients, d'après la figure 1 de « Long-Term Safety of NGX-4010 » [2.13]

Tableau 2.2 : Caractéristiques des patients. [2.13]

	Total (n = 106)	PHN (n = 54)	VIH-DSP (n = 52)
Nombre de traitements			
1	26 (25)	14 (26)	12 (23)
2	11 (10)	7 (13)	4 (8)
3	31 (29)	14 (26)	17 (33)
4	38 (36)	19 (35)	19 (37)
durée du traitement initial (minutes)			
60	74 (70)	54 (100)	20 (38)
90	32 (30)	0	32 (62)
Âge (années), moyenne ± SD	60,6 ± 12,93	69,6 ± 11,00	51,3 ± 6,57
Mâle	69 (65)	21 (39)	48 (92)
Origine			
blanc	76 (72)	45 (83)	31 (60)
Noir ou afro-américaine	20 (19)	5 (9)	15 (29)
asiatique	2 (2)	1 (2)	1 (2)
Indien de l'Amérique ou de l'Alaska Native	0	0	0
Originaire d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	0	0	0
Autre	8 (8)	3 (6)	5 (10)
Nombre de traitements NGX-4010 précédents, ± SD			
0	25 (24)	24 (44)	1 (2)
1	26 (25)	17 (31)	9 (17)
2	12 (11)	2 (4)	10 (19)
3	22 (21)	6 (11)	16 (31)
4	21 (20)	5 (9)	16 (31)
Durée de la douleur (années), moyenne ± SD	5,3 ± 3,50	4,5 ± 3,65	6,1 ± 3,15
Niveau de douleur de base, moyenne ± SD (plage)	5,5 ± 2,09 (10/01)	5,2 ± 2,11 (1-10)	5,9 ± 2,01 (10/02)
SD = écart - type. Les valeurs sont exprimées en N (%) sauf indication contraire.			

Le patch a été retiré plus tôt que prévu (< 90% du temps d'application prévu) chez un patient PHN lors de la première application. Idem, lors de la seconde application le patch a dû être retiré plus tôt chez un patient PHN.

La moitié des patients ont utilisé de l'oxycodone au cours de chacune des 4 poses (48%, 35%, 42% et 47% des patients PHN ; 46%, 45%, 44% et 32% des patients VIH-DSP). En

revanche, l'utilisation d'opiacé a diminué dans les 5 jours suivant les poses que ce soit pour les patient PHN (6%, 5% 3% et 11%) ou les patients VIH-DSP (10%, 5%, 11%, 16%).

Des effets indésirables ont été rapportés dans 96% des cas (100% des patients VIH-DSP et 92% des patients PHN), érythème, douleur et œdème au site d'application essentiellement. Ces effets ont été transitoires. (Tableau 2.3)[2.13]

Tableau 2.3 : Effets indésirables survenu au cours de l'étude. [2.13]

Système Organe Classe Terme préféré	Total (n = 106) n (%)	PHN (n = 54) n (%)	VIH-DSP (n = 52) n (%)
Nombre de sujets rapports un ou plusieurs événements indésirables liés au traitement	102 (96)	54 (100)	48 (92)
Problèmes gastro-intestinaux	15 (14)	7 (13)	8 (15)
diarrhée	6 (6)	2 (4)	4 (8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	100 (94)	53 (98)	47 (90)
au site d'application oedème	8 (8)	6 (11)	2 (4)
érythème au site d'application	91 (86)	52 (96)	39 (75)
douleur au site d'application	74 (70)	36 (67)	38 (73)
Infections et infestations	32 (30)	12 (22)	20 (38)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (6)	0	6 (12)
enquêtes	10 (9)	3 (6)	7 (13)
Perte de poids	5 (5)	1 (2)	4 (8)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	9 (8)	5 (9)	4 (8)
toux	5 (5)	3 (6)	2 (4)

Bien que ce fut une étude basée sur la sécurité, l'EN mesurée a permis d'évaluer l'efficacité du traitement. Ainsi, l'EN révèle une diminution de la douleur après l'application de l'anesthésique suivie d'une augmentation après l'application du patch. A fur et à mesure des

poses, l'EN révèle une diminution de la proportion de patients souffrant de douleur après la pose. (Tableau 2.4) [2.13]

Tableau 2.4 : Evolution de l'échelle numérique de la douleur au cours de l'étude. [2.13]

Echelle Numérique	PHN				VIH-DSP			
	Première (n = 54)	Deuxième (n = 40)	Troisième (n = 33)	quatrième (n = 19)	Première (n = 52)	Deuxième (n = 40)	Troisième (n = 36)	quatrième (n = 19)
Immédiatement après le retrait du timbre, n (%)								
0	2 (4)	3 (8)	2 (6)	2 (11)	28 (54)	17 (43)	17 (47)	10 (53)
1	16 (30)	8 (20)	5 (15)	5 (26)	13 (25)	16 (40)	15 (42)	8 (42)
2	35 (65)	28 (70)	26 (79)	12 (63)	10 (19)	7 (18)	3 (8)	1 (5)
3	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	1 (3)	0
4	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0
Une heure après l'enlèvement du timbre, n (%)								
0	3 (6)	3 (8)	2 (6)	1 (5)	20 (38)	18 (45)	19 (53)	11 (58)
1	22 (41)	14 (35)	11 (33)	7 (37)	20 (38)	13 (33)	12 (33)	7 (37)
2	28 (52)	21 (53)	20 (61)	11 (58)	10 (19)	9 (23)	5 (14)	1 (5)
3	1 (2)	2 (5)	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	2 (4)	0	0	0

Les valeurs de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire ont légèrement diminué après l'application du topique anesthésique (<3mm Hg, <5 battements/minute, <1 souffle/minute). Contrairement à la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire, la pression artérielle a augmentée après l'application du patch. La pression artérielle systolique a augmentée en moyenne de 9mm Hg pour les patients PHN et de 4mm Hg pour les patients HIV-DSP. La pression artérielle diastolique a augmentée en moyenne de 6 mm Hg pour les patients PHN et de 2mm Hg pour les patients HIV-DSP. Ces variations moyennes ont été similaires d'un cycle à l'autre. Après le retrait du patch, la pression artérielle revenait à la normale. [2.13]

2.8.4. Discussion

Le traitement par NGX-4010 a bien été toléré au cours de cette étude. Le nombre de patients ayant intégré l'étude est correct ce qui permet d'avoir des résultats interprétable. De plus il y a eu très peu d'abandon, 98% des patients ayant terminé l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'apparition d'érythème et de douleur au moment de la pose. Ils ont été limités par l'application de froid et/ou de médicaments contre la douleur pendant ou après le traitement. Ces effets indésirables sont conformes aux précédentes études réalisées et au RCP du produit.

L'évaluation de la douleur ne révèle aucune augmentation de la douleur à la fin de l'étude. Cependant, une augmentation de la douleur pendant et peu après l'application du patch a été relevée après chaque application, bien que celle-ci diminue avec le nombre de traitements. Après avoir reçu les 4 poses, la plupart des patients ont rapporté soit une amélioration soit aucun changement significatif dans les évaluations neurologiques et sensorielles au cours d'une année. La diminution de l'EN permet de mettre en évidence l'efficacité du médicament.

PARTIE III

Suivi des patients traités par Qutenza® à l'hôpital de Saint- Quentin

Efficacité et amélioration de la qualité de vie chez des patients, souffrant de douleurs neuropathiques périphériques, recevant un traitement par Qutenza® (Capsaïcine-patch)

Maxime LEBRUN, Sophie KUBICA, Tsiry ANDRIAMIAMISOA, Véronique SOULA, Morgane LAPLACE.

Service anti-douleur, hôpital de Saint Quentin, Aisne (02), Picardie.

1. RESUME

Contexte : Traitement par Qutenza® pour douleurs neuropathiques périphériques quel que soit l'étiologie, la localisation et la durée chez les patients après échec des traitements conventionnels.

Objectifs : Suivre l'évolution de la douleur neuropathique et de la qualité de vie des patients après 3 applications de patch à la capsaïcine 8%.

Méthodes : Les patients ayant des douleurs neuropathiques périphériques ne répondant pas aux traitements conventionnels sont admissibles à l'étude. Le seul critère d'exclusion est la douleur neuropathique d'origine diabétique. Les patients reçoivent une application de pommade anesthésiante à la procaine une heure avant la pose, puis le patch de Qutenza® est appliqué 30min sur le pied et 1h sur les autres zones du corps. Les patients ont reçu en tout 3 poses, avec un espacement de 3 mois minimum entre chaque application. Les patients ont été suivis, de la 1^{ère} à la 3^{ème} pose, soit 36 semaines par patient. L'évolution de la douleur a été relevée à l'aide de l'EN tous les mois. Les effets secondaires relatifs à la pose ou dans les jours qui suivent ainsi que l'évolution de la qualité de vie des patients ont également été retenus.

Résultats : L'étude comprend au total 22 patients, (10 hommes, 12 femmes), avec un total de 51 applications de patch. Les effets secondaires recensés apparaissent au moment de la pose et restent très transitoires, les plus fréquents étant érythème et brûlure. Aucune augmentation de la douleur n'a été recensée. Au fil du temps, de nombreux patients ont quitté l'étude pour diverses raisons (perte de vue, prise en charge opératoire ou encore prise en charge en oncologie). A la clôture de l'étude, le suivi de 12 patients sur les 22 a été conforme aux critères d'inclusion. Ainsi, sur les 12 patients, 75% des patients ont eu une diminution significative de la douleur (avec une EN inférieure ou égale à 5/10 en fin d'étude) et 66,7% disent avoir une amélioration de leur qualité de vie.

Conclusion : Près de la moitié des patients ayant intégré l'étude l'ont quitté prématurément. Cependant, les résultats obtenus sur les patients ayant reçu les 3 poses, montrent que le traitement par patch à la capsaïcine semble être une bonne alternative aux traitements conventionnels de la douleur neuropathique. Au vu des abandons il est légitime de se poser des questions quant à l'observance face à un médicament imposant une prise en charge sur une si longue période obligeant les patients à se rendre à l'hôpital tous les 3 mois.

2. INTRODUCTION

Les douleurs neuropathiques, quelques soient leurs origines, sont parfois compliquées à soulager. Lorsqu'aucun traitement ne parvient pas à soulager le patient, la pose de patch à la capsaïcine représente la dernière alternative proposée aux patients de l'hôpital de Saint-Quentin.

Le but de l'étude a été de suivre les patients recevant la pose de ce patch durant 9 mois, soit le temps nécessaire pour recevoir 3 poses. La durée de l'étude a ainsi permis de noter les potentiels effets indésirables, l'évolution de la douleur neuropathique et de la qualité de vie.

Cette étude a pour but de se questionner sur l'intérêt thérapeutique du patch de capsaïcine et de savoir s'il peut être une réelle alternative dans le traitement des douleurs neuropathiques.

3. MATERIELS ET METHODES

3.1. Contexte

Cette étude a été conduite du 06 décembre 2013 à février 2015. La date de début de l'étude correspond à l'instauration du traitement par Qutenza® (patch de capsaïcine à 8%) au centre anti-douleur de l'hôpital de Saint-Quentin (02-Aisne). Ainsi, les 2 premiers patients à recevoir la pose ont également été les premiers à intégrer l'étude. Puis, tous les patients, sans exception, ont intégré l'étude, à raison de 2 nouveaux patients tous les 15 jours jusqu'à la date du 06 mai 2014, date de l'arrêt des inclusions. Les patients ont ensuite été suivis jusqu'à février 2015.

L'étude a débuté à l'initiative de Mme Véronique SOULA, pharmacien membre du Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD). Elle a présenté les premiers résultats sur poster lors de la journée « douleur » réalisée à l'hôpital de Saint-Quentin en mai 2014. Puis, l'étude s'est poursuivie jusqu'en février 2015 à l'initiative de Mr Maxime LEBRUN, étudiant en 5^{ème} année de pharmacie, externe en pharmacie au CH de Saint-Quentin au moment de l'étude.

3.2. Les patients

Les patients souffrant de douleurs neuropathiques périphériques non diabétique et n'étant pas soulagés par les traitements médicamenteux conventionnels, étaient admissibles à l'étude.

Les patients susceptibles de bénéficier du Qutenza® ont d'abord été adressés en consultation de la douleur. C'est ensuite le praticien qui a décidé si le patient pouvait bénéficier des poses en respectant l'AMM du médicament.

Le seul critère d'exclusion a été la douleur neuropathique d'origine diabétique, conformément au RCP du médicament. Ainsi, tous les patients non diabétiques, sans exception, ont été intégrés à l'étude, quelque soit l'âge du patient, la localisation, l'étiologie et la durée de la chronicité de la douleur neuropathique.

3.3. Procédure

Le protocole Qutenza® se déroule en hospitalisation de jour programmé par le médecin de la consultation douleur. (*Tableau 3.1*)

Chaque patient a reçu une application de crème anesthésiante à base de procaine 5% (Emla®) une heure avant la pose du patch de Qutenza® au niveau de la zone douloureuse dans le but de minimiser les effets secondaires liés à la pose du patch.

Le patch du Qutenza® est appliqué par une infirmière habilitée avec les précautions définies par l'AMM du médicament. Le patch reste en place 1h sur toutes les zones à l'exception du pied où le patch n'est posé que pour une durée de 30 minutes.

Durant l'application, l'infirmière prend la pression artérielle du patient et relève l'apparition des effets secondaires toutes les 15 minutes. Elle réalise également une évaluation de la douleur par échelle numérique.

Chaque application du patch est espacée d'au minimum 3 mois. Les patients ont reçu au total 3 poses, à l'exception de ceux qui ont quitté prématurément l'étude.

Tableau 3.1 : Protocole « Utilisation du Qutenza® au CH de Saint-Quentin »

Personnes Concernés	DESCRIPTION DES SEQUENCES
Médecin	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> Identifier que le patient présente des signes cliniques correspondant aux indications du QUTENZA® </div>
Médecin	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> Orienter le patient vers un médecin formé à l'utilisation du QUTENZA® pour une consultation douleur </div>
Médecin formé	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> Informer le patient sur les effets bénéfiques et les éventuels effets indésirables du médicament </div>
Médecin formé	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> Programmer la prise en charge en chirurgie ambulatoire (minimum 15 jours avant la pose) </div>
IDE*	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> Confirmer par un appel de la veille </div>
IDE	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> Admettre le patient dans le service </div>
IDE Formée	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> Réaliser l'acte de pose du patch QUTENZA® </div>
Médecin formé	<div style="text-align: center;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> Autoriser la sortie du patient </div>

*Infirmière Diplômée d'Etat

3.4. Méthodes

3.4.1. Paramètres relevés

- 1^{ère} pose :

Avant chaque 1^{ère} pose, une entrevue avec les 22 patients a permis de récupérer des informations permettant de mieux comprendre l'historique de leurs douleurs neuropathiques. Ainsi, pour chaque patient, l'étiologie, l'impact sur la qualité de la vie, les traitements médicamenteux, l'automédication, les pathologies associées sont connus. Un questionnaire DN4, outil d'aide au diagnostic de douleur neuropathique, a également été réalisé. Cette première entrevue a aussi servi à rassurer le patient, à le préparer aux effets secondaires pouvant être rencontrés au moment et/ou les jours suivants la pose et à l'informer sur le mode et la durée d'action du patch.

Après la pose du patch, les effets secondaires ressentis lors de l'application et les jours suivants ainsi que l'évolution de la douleur et de la qualité de vie ont été relevés.

- 2^{ème} et 3^{ème} poses :

Aucune information supplémentaire n'a été relevée avant chaque nouvelle pose.

Le suivi des patients s'est déroulé de la même façon à chaque pose.

3.4.2. Suivi

Le suivi des patients a été assuré par un appel téléphonique quelques jours après la pose, ainsi qu'à J15, J30, J60 et J90 (+/- 7 jours) de chaque pose.

Pour récupérer l'ensemble des informations, une grille d'audit comprenant plusieurs items a été réalisée. Les items présents dans cette grille sont : « Interrogatoire du patient » permettant de récapituler l'ensemble des informations concernant l'historique de la douleur [Annexe 1], « tableau de suivi de l'application du patch Qutenza® » permettant de récapituler l'ensemble des informations lors de la pose [Annexe 2], « suivi téléphonique » permettant de suivre le patient par téléphone [Annexe 3].

Le suivi de l'évolution de la douleur a été fait par l'utilisation de l'EN et par le ressenti global des patients.

3.4.3. *Visite finale*

Lors de la clôture de l'étude, un bilan a été réalisé avec chaque patient ayant reçu les 3 poses. Ainsi, un nouveau DN4 a été réalisé permettant de comparer au DN4 initial, puis chaque patient a dû répondre par « oui » ou par « non » aux questions suivantes :

- La pose des patchs vous a-t-elle permis de reprendre une activité ?
- La pose des patchs a-t-elle augmentée votre qualité de vie ?
- Seriez-vous prêt à continuer les poses si nécessaire ?

4. RESULTATS

4.1. Caractéristiques des patients

Vingt-deux patients ont été inclus dans l'étude, 10 hommes et 12 femmes. Le patient le plus jeune est âgé de 26 ans et le plus vieux de 82 ans, avec au total une moyenne d'âge de 50,4 ans ($\pm 16,2$). La majorité des étiologies a pour origine un traumatisme (suite à une fracture, une entorse, une brûlure...). Sont ensuite retrouvés des étiologies d'origine post-opératoire et certaines sont inconnues.

Parmi ces 22 patients, seuls 12 d'entre eux sont allés au bout de l'étude. Effectivement, 10 patients ont abandonnés au cours de l'étude pour diverses raisons : 4 personnes ont été perdues de vue (non joignables au téléphone, absents aux visites de contrôle), 1 personne est décédée à la suite d'un accident, 4 personnes ont arrêté sur avis médical car d'autres soins étaient nécessaires (prise en charge en oncologie) et enfin 1 personne a souhaité arrêter après la première pose.

La localisation de la douleur est retrouvée à 77% au niveau inférieur du corps (pied, tibia, genou, mollet, cheville, jambe) et à 23% au niveau supérieur du corps (pouce, hypochondre, épaule, sein). Cela peut s'expliquer par le fait qu'un praticien spécialisé en orthopédie des membres inférieurs a fait de nombreuses demandes d'intégration de ses patients dans le protocole de pose Qutenza®. (*Tableau 3.2*)

Le questionnaire DN4 a été réalisé avant la première pose. Sont retrouvés comme signes cliniques très majoritairement des décharges électriques et des picotements, mais il est évident que chaque patient ressent la douleur différemment et de plusieurs façons. (*Tableau 3.3*)

Tableau 3.2 : Caractéristiques des patients

	Tous les patients (n=22)	Patients ayant terminés l'étude (n=12)	Patients ayant abandonnés (n=10)
Age (moyenne en année)	50,4 (±16,2)	46,5 (±4,6)	
Homme	10 (45,5%)	5 (41,7%)	5 (50%)
Femme	12 (54,5%)	7 (58,3%)	5 (50%)
Localisation			
- Pied	8 (36,4%)	3 (25%)	5 (50%)
- Tibia	2 (9,1%)	0 (0%)	2 (20%)
- Genou	4 (18,2%)	4 (33,3%)	0 (0%)
- Pouce	1 (4,5%)	1 (8,3%)	0 (0%)
- Mollet	1 (4,5%)	1 (8,3%)	0 (0%)
- Hypochondre ²⁵	2 (9,1%)	1 (8,3%)	1 (10%)
- Cheville	1 (4,5%)	1 (8,3%)	0 (0%)
- Jambe	1 (4,5%)	0 (0%)	1 (10%)
- Epaule	1 (4,5%)	0 (0%)	1 (10%)
- Poitrine	1 (4,5%)	1 (8,3%)	0 (0%)
Etiologie de la douleur			
- Traumatique	11 (50%)	6 (50%)	5 (50%)
- Opératoire (suite chirurgie)	10 (45,5%)	5 (41,7%)	5 (50%)
- Inconnue	1 (4,5%)	1 (8,3%)	0 (0%)
Traitement de la douleur			
- Antalgique palier I	20 (90,9%)	10 (83,3%)	10 (100%)
- Antalgique palier II	14 (63,6%)	8 (66,7%)	6 (60%)
- Antalgique palier III	6 (27,3%)	2 (16,7%)	4 (40%)
- Antiépileptiques	13 (59,1%)	8 (66,7%)	5 (50%)
- Antidépresseurs	11 (50%)	7 (58,3%)	4 (40%)
- Topiques (Versatis®)	18 (81,8%)	11 (91,7%)	7 (70%)
- Neurostimulateur	8 (36,4%)	5 (41,7%)	3 (30%)
Impact de la douleur			
- Sur le sommeil	13 (59,1%)	7 (58,3%)	6 (60%)
- Sur le travail	10 (45,5%)	7 (58,3%)	3 (30%)
- Sur le moral	13 (59,1%)	5 (41,7%)	8 (80%)
- Sur les activités	13 (59,1%)	7 (58,3%)	6 (60%)

Tableau 3.3 : Questionnaire DN4

	Tous les patients (n=22)	Patients ayant terminés l'étude (n=12)	Patients ayant abandonnés (n=10)
Douleur spontanée			
- Brûlures	15 (68,2%)	8 (66,7%)	7 (70%)
- Sensation de froid douloureux	8 (36,4%)	4 (33,4%)	4 (40%)
- Décharges électriques	20 (90,9%)	11 (91,7%)	9 (90%)
- Fourmillements	17 (77,3%)	9 (75%)	8 (80%)
- Picotements	20 (90,9%)	11 (91,7%)	9 (90%)
- Engourdissements	18 (81,8%)	11 (91,7%)	7 (70%)
- Démangeaisons	1 (4,6%)	0 (0%)	1 (10%)
Douleur provoquée :			
- Augmentée par le frottement	16 (72,7%)	8 (66,7%)	8 (80%)
- Hypoesthésie au tact	6 (27,3%)	4 (33,4%)	2 (20%)
- Hypoesthésie à la piqûre	9 (40,9%)	6 (50%)	3 (30%)

Par ailleurs, l'EN révèle que 9 patients (40,9%) ressentent une douleur maximale (10/10), 2 patients (9,1%) ressentent une douleur très importante (9/10), 9 patients (40,9%) ressentent une douleur importante (8/10) et enfin 2 patients (9,1%) ressentent une douleur moins importante (7/10). La moyenne de cette échelle numérique permet de suivre l'effet du médicament sur l'ensemble de l'étude. La moyenne de l'EN des 22 patients est de 8,8/10 ($\pm 1,1$) avant la 1^{ère} pose.

4.2. Première pose

Les 22 patients ont reçu la pose du patch de la même manière, conformément aux recommandations du RCP du produit.

Les poses se sont très bien déroulées dans 95,5% des cas, mais des effets secondaires ont tout de même été ressentis. Dans la grande majorité des cas, des brûlures et des érythèmes ont été ressentis sur la zone d'application. (Figure 3.1)

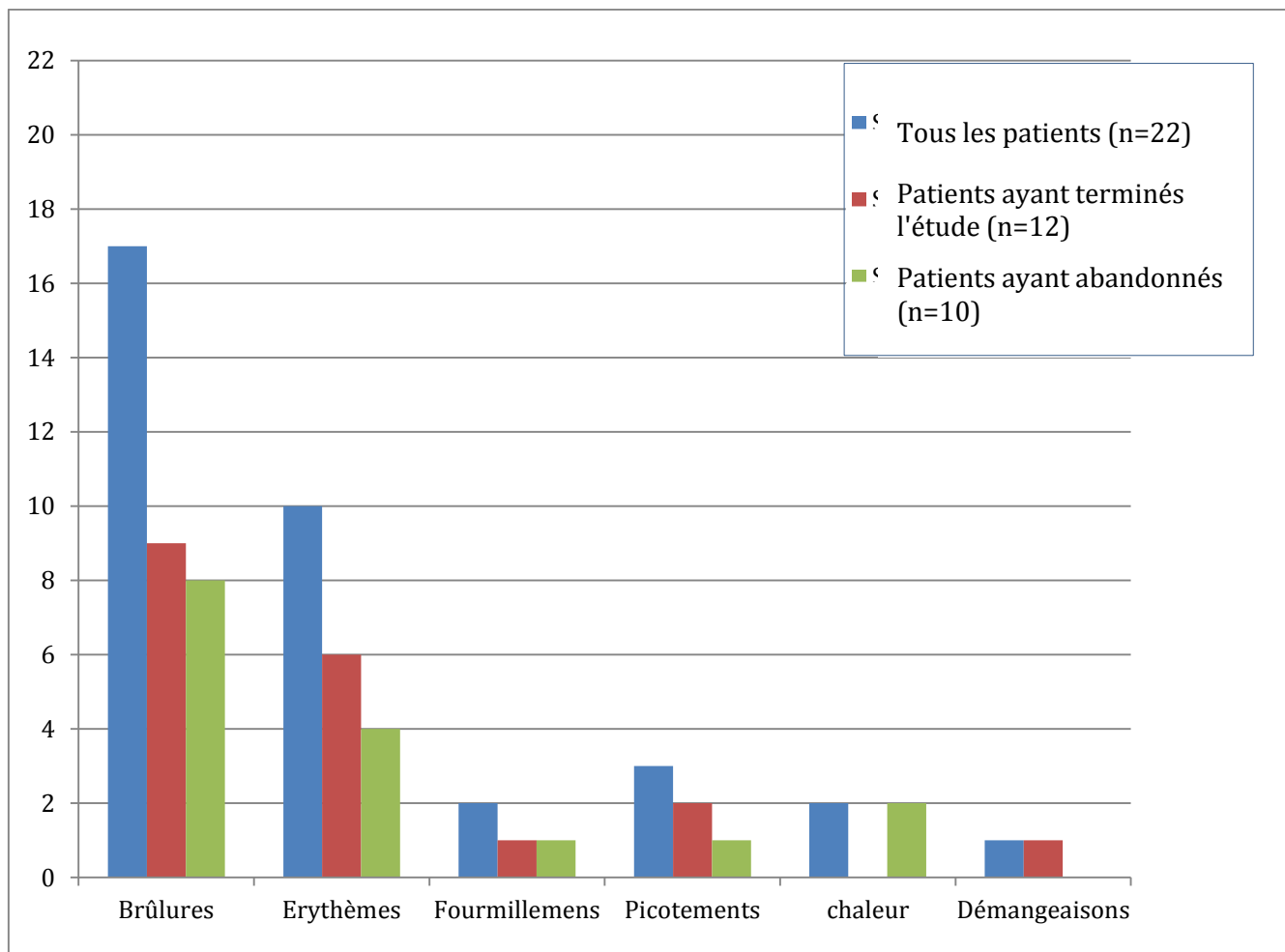


Figure 3.1 : Effets secondaires ressentis sur la zone d'application lors de la première application chez tous les patients (n=22), chez les patients ayant terminés l'étude (n=12) et chez les patients ayant abandonnés (n=10).

Pour 4,5% des cas, soit un patient, la pose s'est très mal déroulée. Le patient a très mal vécu la pose qui fut très douloureuse. Ce patient n'a pas souhaité aller au bout du temps imparti, et n'a, par la suite, ressenti aucune amélioration et aucun intérêt à la poursuite du traitement.

Après seulement 15 jours de pose, la douleur a diminué pour une grande majorité des patients avec une baisse de l'EN parfois significative (Tableau 3.4). A 1 mois, la moyenne des EN de l'ensemble des patients met en évidence une baisse significative passant ainsi de 8,8/10 ($\pm 1,1$) à 6,2/10 ($\pm 1,9$). Les EN restent dans la majorité des cas plus faible qu'initialement. Au bout de 90 jours, soit les 3 mois recommandés avant une nouvelle pose, la moyenne des EN est remontée à 6,8/10 ($\pm 2,1$).

Tableau 3.4 : Evolution de l'EN des patients au cours du temps (n=22)

EN des patients à x jours par rapport à l'EN initial	à 15 jours	à 1 mois	à 3 mois
↗	0	0	3
=	5	5	3
↘ de 1 à 2 points	7	8	6
↘ de 3 à 4 points	8	6	8
↘ de 5 à 6 points	1	2	2
↘ de 7 à 8 points	0	1	0
↘ de 9 à 10 points	1	0	0

4.3. Deuxième pose

Quatre-vingt-dix jours après la 1^{ère} pose, 7 patients ont abandonnés et 15 patients ont reçu la 2nde pose. La pose du patch s'est déroulée de la même manière, conformément aux recommandations du RCP du produit.

Les poses se sont très bien déroulées dans 100% des cas, mais des effets secondaires ont tout de même été ressentis. Dans la grande majorité des cas, des brûlures et des érythèmes ont été ressenti sur la zone d'application. (Figure 3.2)

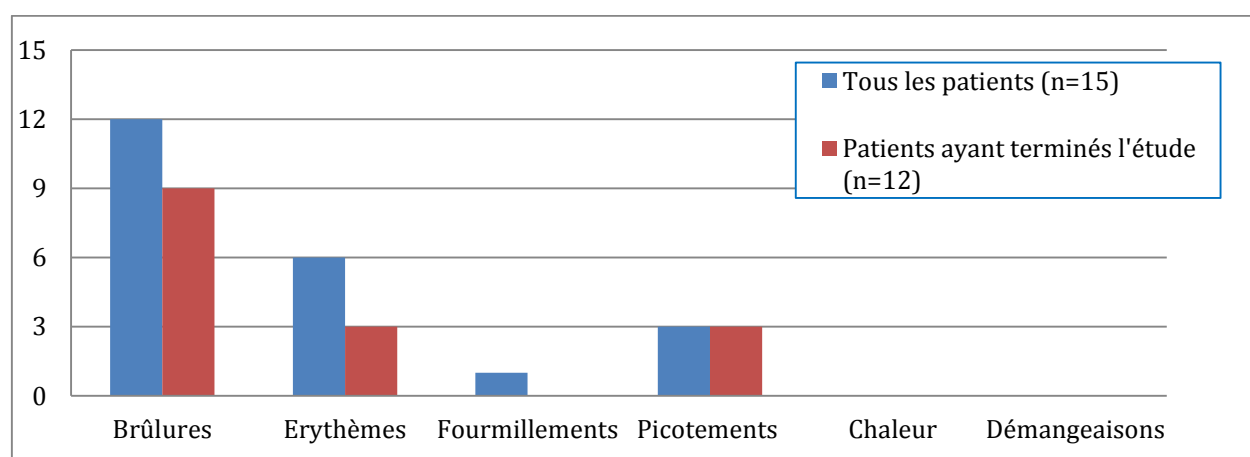


Figure 3.2 : Effets secondaires ressentis sur la zone d'application lors de la deuxième application chez tous les patients (n=15) et chez les patients ayant terminés l'étude (n=12).

L'évaluation EN des patients s'est faite à J30 et J90 après la 2nde pose. (Tableau 3.5)

A 1 mois, la moyenne des EN de l'ensemble des patients met en évidence une baisse significative passant ainsi de 5,9/10 ($\pm 1,6$) (moyenne des EN des 15 patients, 3 mois après la 1^{ère} pose) à 4,4/10 ($\pm 2,4$). Les EN restent dans la majorité des cas plus faible qu'initialement. Au bout de 90 jours, soit les 3 mois recommandés avant une nouvelle pose, la moyenne des EN est remontée à 5,6/10 ($\pm 2,4$).

Tableau 3.5 : Evolution de l'EN des patients au cours du temps (n=15)

EN des patients à x jours par rapport à l'EN avant la 2 nd e pose	à 1 mois	à 3 mois
↗	2	5
=	3	4
↘ de 1 à 2 points	6	3
↘ de 3 à 4 points	3	3
↘ de 5 à 6 points	1	0
↘ de 7 à 8 points	0	0
↘ de 9 à 10 points	0	0

4.4. Troisième pose

Quatre-vingt-dix jours après la 2^{ème} pose, 3 patients de plus ont abandonnés (soit 10 au total), Un patient, le patient x, n'a pas eu besoin de nouvelle pose car ses douleurs ont totalement disparu suite à la 2^{ème} pose et 11 patients ont reçu la 3^{ème} pose. La pose du patch s'est déroulée de la même manière, conformément aux recommandations du RCP du produit.

Le patient x avait initialement un EN qu'il évaluait à 10/10 et un DN4 à 5/10. Ses douleurs, localisées sur le pied gauche, étaient apparues à la suite d'une fracture ouverte du pied suite à la chute d'un objet de 100kg. En seulement 2 poses sont EN a baissé de 10 points et ses douleurs ont totalement disparues. Ce patient a continué à être suivi et appelé régulièrement, mais à chaque nouvel appel il révélait un EN égal à 0. Il a de nouveau pu exercer ses activités et a repris le travail. (Figure 3.3)

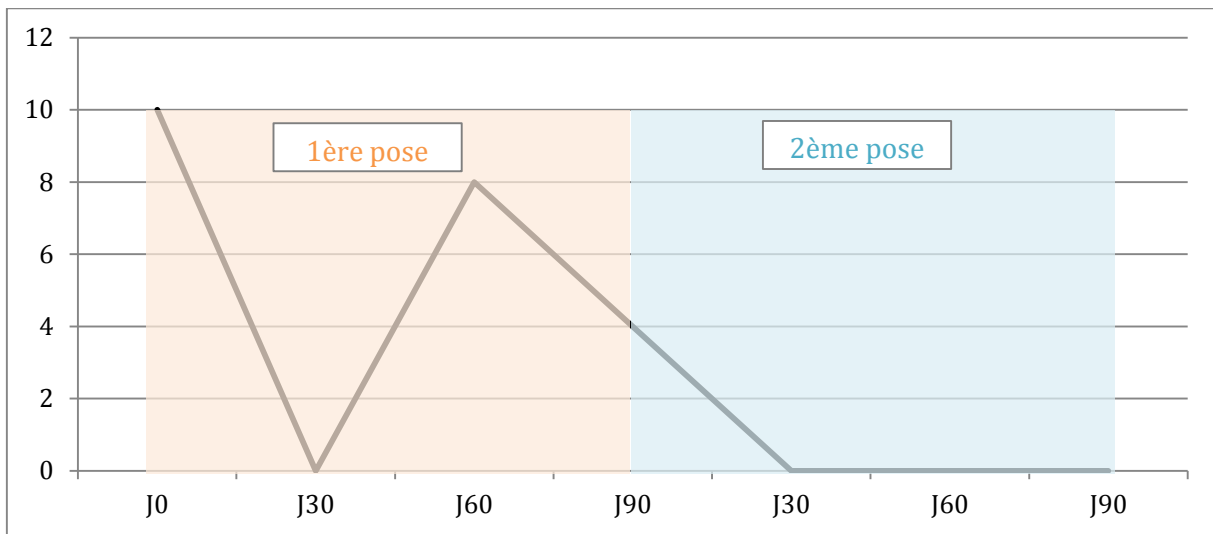


Figure 3.3 : Evolution de l'EN chez le patient x au cours du temps.

Les poses des 11 patients se sont très bien déroulées dans 100% des cas, mais des effets secondaires ont tout de même été ressentis. Dans la grande majorité des cas, des brûlures et des érythèmes ont été ressentis sur la zone d'application. (Figure 3.4)

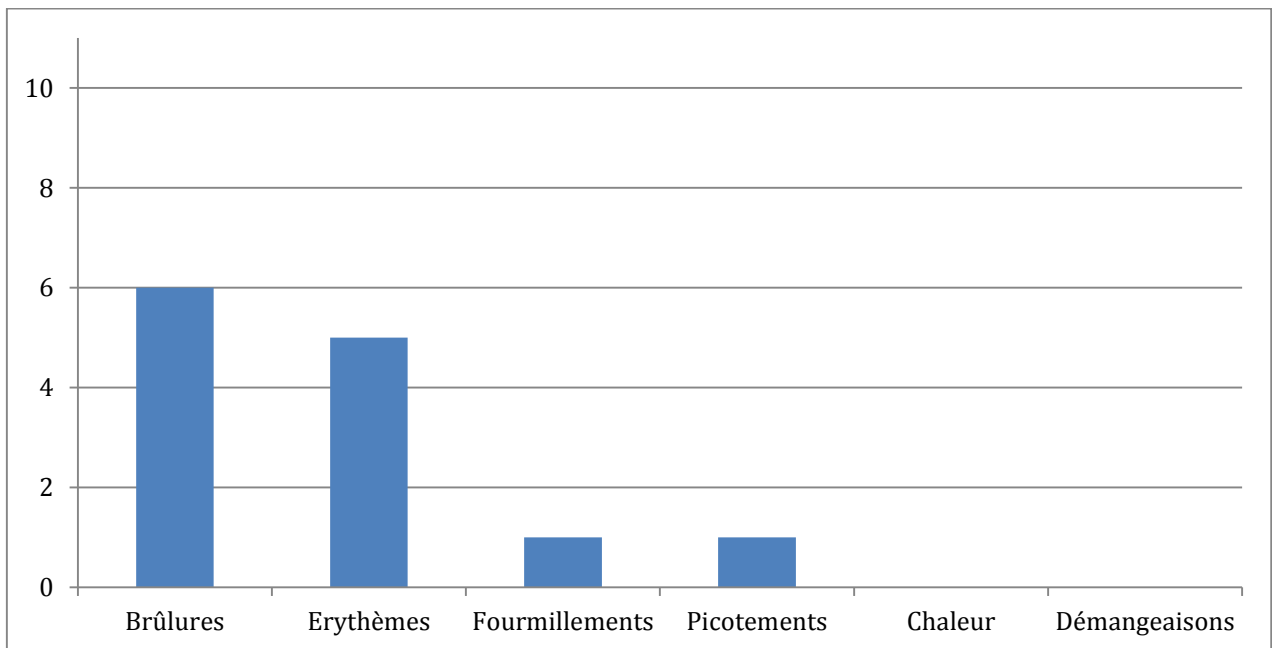


Figure 3.4 : Effets secondaires ressentis sur la zone d'application lors de la troisième application chez les patients ayant terminés l'étude (n=11).

L'évaluation EN des patients s'est faite à J30 et J90 après la 3^{ème} pose. (Tableau 3.6)

A 1 mois, la moyenne des EN de l'ensemble des patients encore présent dans l'étude, soit 12 patients, met en évidence une baisse passant ainsi de 4,8/10 ($\pm 1,7$) (moyenne des EN des 12 patients, 3 mois après la 2^{ème} pose) à 4,2/10 ($\pm 2,0$). Les EN restent dans la majorité des cas plus faible qu'initialement. Au bout de 90 jours, soit la fin de l'étude, la moyenne des EN est remontée à 4,6/10 ($\pm 1,9$).

Tableau 3.6 : Evolution de l'EN des patients au cours du temps (n=12)

EN des patients à x jours par rapport à l'EN avant la 2 ^{nde} pose	à 1 mois	à 3 mois
↗	2	2
=	5*	3*
↘ de 1 à 2 points	1	5
↘ de 3 à 4 points	4	2
↘ de 5 à 6 points	0	0
↘ de 7 à 8 points	0	0
↘ de 9 à 10 points	0	0

*dont le patient x, EN toujours égal à 0.

4.5. Bilan

Parmi les 22 patients, seul 12 ont terminé l'étude. La moyenne initiale des EN de ces 12 patients étaient de 7,9/10 ($\pm 1,3$). En fin d'étude, soit 9 mois après, la moyenne des EN de ces mêmes patients est de 4,6/10 ($\pm 1,9$).

Durant ces 9 mois, la moyenne des EN a toujours eu tendance à remonter après 1 mois de pose mais sans jamais être supérieur à la moyenne précédente. (Figure 3.5)

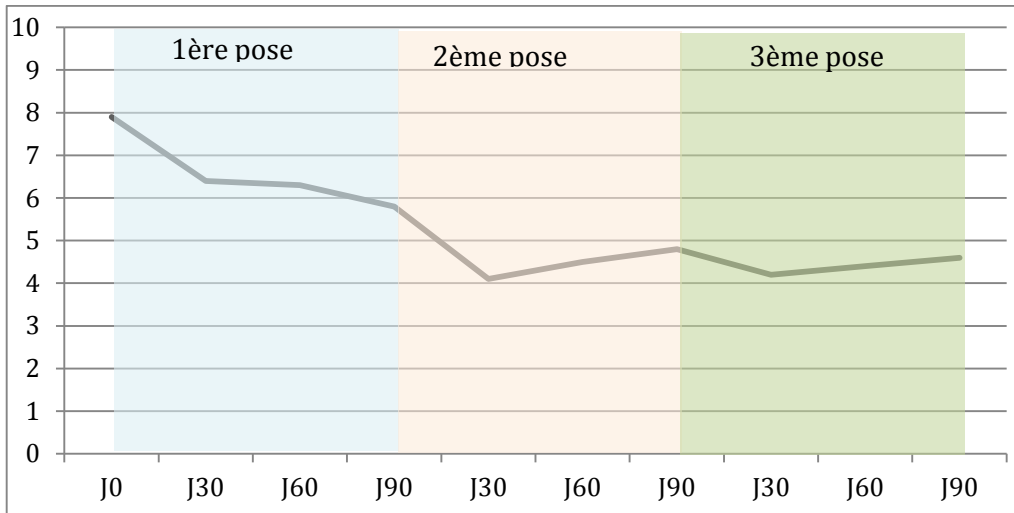


Figure 3.5 : Evolution de la moyenne des EN des 12 patients au cours du temps.

Les poses de Qutenza® ont également changé le type de douleurs ressenti par les patients. Ainsi après 9 mois d'étude les différents items des DN4 des 12 patients ne sont plus les mêmes. (Figure 3.6)

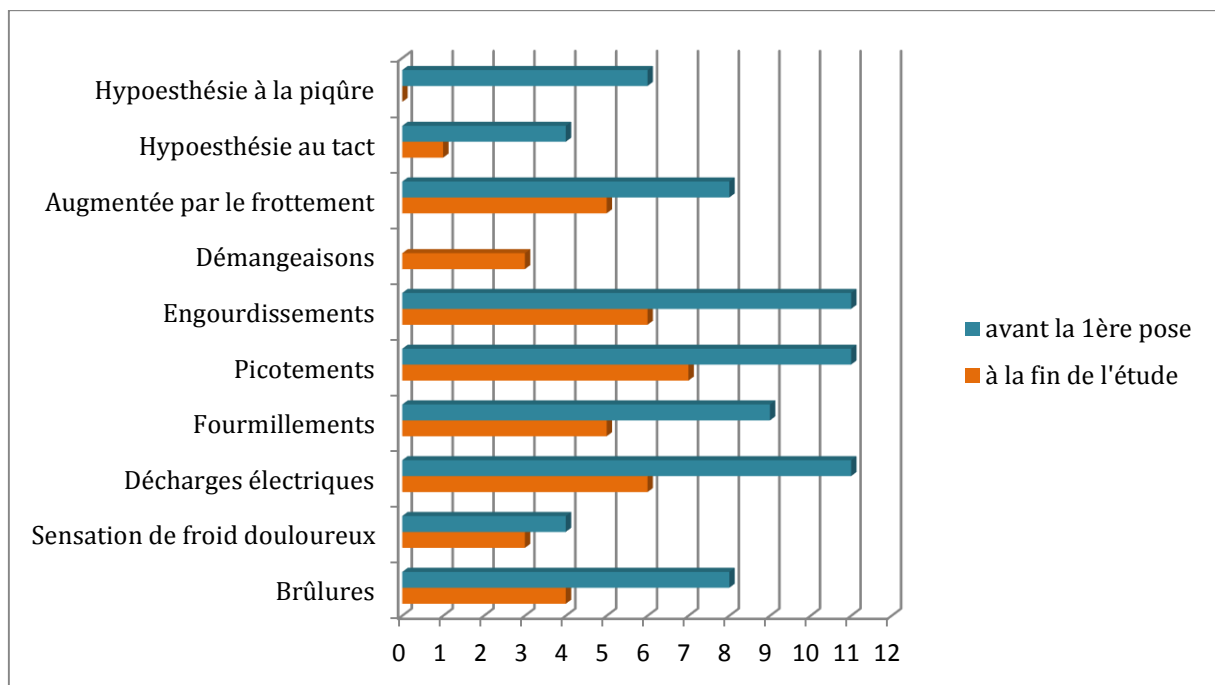


Figure 3.6 : DN4 des 12 patients avant la 1ère pose et à la fin de l'étude

Enfin, au cours de ces 9 mois, le traitement des patients à parfois changé. Effectivement, suite à l'effet du Qutenza® certains patients ont pu diminuer leur traitement médicamenteux, voir entièrement l'arrêter. Cependant, pour d'autres, l'effet du Qutenza® ne leur a pas permis de changer de traitement, et certains ont même dû l'augmenter. (Figure 3.7)

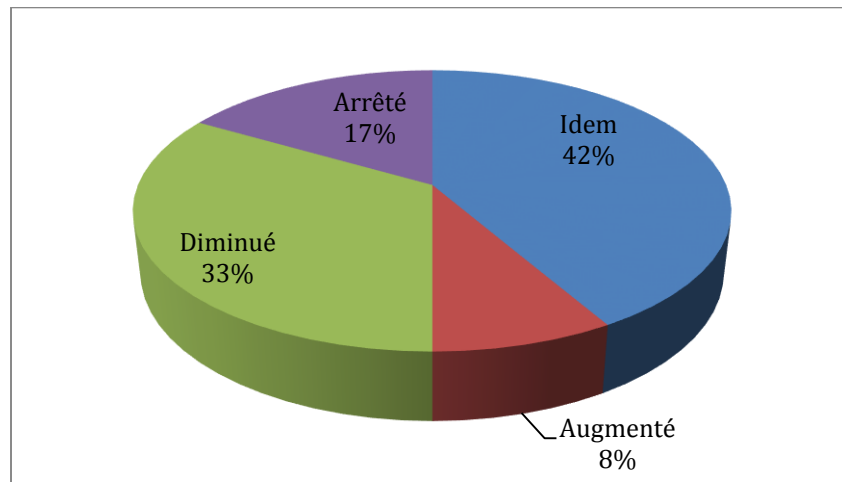


Figure 3.7 : Evolution du traitement médicamenteux après 9 mois d'étude (n=12)

Lors de la clôture de l'étude, les patients sont 58,4 % à affirmer que la pose des patchs leur a permis de reprendre une activité, 66,7% affirme que la pose des patchs a augmenté leur qualité de vie et 100% sont prêt à continuer les poses.

A noter : les 11 patients ont continué de recevoir régulièrement les poses après l'étude.

5. DISCUSSION

5.1. Caractéristiques des patients

Près de la moitié des patients ayant intégré l'étude l'ont quitté prématurément ce qui remet en question l'efficacité du médicament. Effectivement, pourquoi autant de personnes décident d'arrêter un traitement qui est pourtant censé les soulager. En y regardant de plus près, seulement 5 personnes ont réellement décidé d'arrêter de leur plein gré en arrêtant tout simplement de donner des nouvelles. Les 5 autres patients y ont été contraints. En définitif, 5/22 patients n'ont pas souhaité continuer la pose avant même de pouvoir en apprécier réellement les résultats. De là se pose la problématique de l'observance face à un traitement qui impose une hospitalisation de jour tous les 3 mois et plusieurs visites de contrôle. Cependant, n'est-ce pas moins contraignant que de devoir prendre plusieurs fois par jour un traitement antalgique peut efficace ? Les effets secondaires sont peut être également à l'origine de ces abandons.

La douleur est localisée au niveau inférieur du corps chez 77% des patients. En réalité, ce pourcentage n'est aucunement révélateur d'une localisation en particulier des douleurs neuropathiques. Effectivement, beaucoup de patients ont été envoyé par un praticien spécialiste en orthopédie des membres inférieurs.

Dans notre étude, les douleurs neuropathiques sont beaucoup plus présentes chez des patients plus matures, la moyenne d'âge étant de 50,4 ans ($\pm 16,2$). Le sex-ratio est de 1. Enfin, l'étiologie montre que les douleurs neuropathiques apparaissent majoritairement de façon traumatique (50% des patients) ou à la suite d'opérations chirurgicales (45,5% des patients).

Le Qutenza® est proposé aux patients en échec thérapeutique avec les traitements conventionnels. Cependant, au vu des résultats, beaucoup de patients n'ont jamais réellement suivi les recommandations. En fait, seulement 59,1% des patients ont essayé un traitement par antiépileptiques et seulement 50% un traitement par antidépresseurs. De plus, 9,1% des patients ne semblent même n'avoir jamais pris d'antalgique de palier I. La question de la légitimité des patients dans ce protocole de soin peut ainsi être remise en question. Ne serait-ce pas plus pertinent de s'assurer d'abord que chaque classe de médicaments ne convient pas comme mentionné dans l'AMM du médicament ? Toutefois, les traitements par antiépileptiques et antidépresseurs ne sont pas sans effets secondaires. Proposer un patch antalgique à poser tous les 3 mois pourrait être une alternative pour éviter de lourds traitements médicamenteux, d'autant que souffrir de douleurs neuropathiques a un impact certain sur la qualité de vie. Effectivement 59,1% des patients de l'étude assurent que la douleur a un impact sur leur

sommeil, leur moral et sur leurs activités. A cela faut-il vraiment rajouter des médicaments qui sont très souvent mal tolérés ?

5.2. Le questionnaire DN4

Le questionnaire DN4 est un des seuls outils permettant aux soignants de mieux comprendre et définir la douleur des patients. Celui réalisé en début d'étude révèle tout d'abord que chaque patient souffre bien de douleurs dites neuropathiques. Effectivement, l'ensemble des patients a un DN4 toujours supérieur à 4/10. Au vu des résultats, les personnes ayant abandonnés prématurément ne semblent pas ressentir la douleur différemment des autres patients, les douleurs ressenties étant retrouvées identiques dans les 2 groupes. Enfin, les résultats montrent que la plupart des patients traduisent la douleur de la même manière, 90,9% la traduisant par des décharges électriques, 90,9% par des picotements ou encore 81,8% par des engourdissements. Très peu de patients décrivent une douleur à type de démangeaisons, retrouvées seulement dans 4,6% des cas. A cela il faut prendre en compte la difficulté qu'ont parfois les patients à mettre des mots sur la sensation douloureuse.

Après 9 mois, les patients ne semblent plus ressentir la douleur de la même façon. Les différents items ont beaucoup diminués et la moyenne du DN4 de fin d'étude (3,6/10 ($\pm 1,7$)) ne définit même plus le patient comme souffrant de douleurs neuropathiques. Le patch semble avoir eu un réel impact sur la façon qu'ont les patients de ressentir la douleur.

5.3. L'échelle numérique (EN)

L'échelle numérique permet de mettre en évidence une diminution de la douleur, cette diminution étant le plus flagrant un mois après la pose. Effectivement, l'étude reflète ce qui est décrit dans l'AMM du médicament, le soulagement est à son maximum à un mois, puis une légère hausse de la douleur s'observe avec une EN légèrement plus élevée à 3 mois. Quoiqu'il en soit, et malgré les fluctuations, l'EN finale est toujours plus faible que l'EN initiale. Ainsi, en 9 mois, les EN ont parfois beaucoup diminuées ce qui témoigne d'une baisse des douleurs ressenties.

La baisse la plus importante est observée après la première pose, la moyenne des EN perdant plus de 2 points. A la 2^{ème} pose, lors du 1^{er} mois, la baisse de l'EN est aussi rapide que lors de la première application, mais la douleur semble remontée plus rapidement. Enfin, lors de la 3^{ème} application la diminution de l'EN est beaucoup moins significative.

Il est évident que la première application est décisive quant à l'effet que peut procurer le patch. Ainsi, les patients sont beaucoup soulagés au début, puis avec une pose régulière tous les 3 mois, l'EN continue de diminuer très lentement. A la 3^{ème} pose l'EN semble même stabilisé. De la peut se poser la question de savoir s'il y a un réel intérêt à continuer les poses au-delà de 3 patches. De même, quand est-il après 3 mois s'il n'y a pas de nouvelles poses ? L'EN reste-elle stable ou aurait-elle tendance à remonter ?

5.4. Les effets secondaires suite à la pose

Des effets secondaires sont ressentis sur la zone d'application lors de la pose et quelques jours après, et ce malgré l'application d'Emla® dans l'heure qui précède la pose. Comme décrit dans l'AMM du médicament, les brûlures et les érythèmes sont le plus souvent rencontrés sur la zone d'application. Des picotements et des fourmillements ont parfois été ressentis. Ces effets secondaires sont douloureux mais heureusement transitoires (durée: 2-3 jours).

Connaitre ses effets secondaires permet d'anticiper leurs apparitions. Ainsi, à chaque nouvelle pose le patient est en droit de demander une poche de glace pour le soulager. De même, le médecin conseille l'application de glace dans les jours qui suivent.

La problématique de la tolérance peut alors se poser. Comment appliquer un patch sur une zone très douloureuse alors que lui-même est à l'origine de douleur ? L'application de Procaine une heure avant l'application a-t-elle réellement de l'intérêt ?

5.5. La qualité de vie à la fin de l'étude

Malgré une diminution flagrante de l'EN au cours de l'étude, seulement 58,4% affirment que la pose des patches leur a permis de reprendre une activité et 66,7% d'augmenter leur qualité de vie. Autrement dit, 41,6% des patients n'ont pas repris d'activité et ce malgré une diminution de leur douleur. Se pose alors la question de l'authenticité de l'évaluation de la douleur. Si l'EN diminue, comment est-ce possible que les patients ne se sentent pas mieux dans leur quotidien ?

En revanche, 100% des patients sont prêt à continuer les poses ce qui prouvent qu'ils ont un réel intérêt à recevoir les poses. Ou ne serait-ce pas par simple espoir de voir enfin leurs douleurs disparaître définitivement ?

Face à cela, 33% des patients ont diminué le traitement médicamenteux (hors patch), et 17% l'ont entièrement arrêté, ce qui leur procure forcément un soulagement dans leur quotidien, sans parler de la disparition des effets secondaires que certains de ces médicaments peuvent occasionner. En revanche, 42% prennent toujours le même traitement, et 8% l'ont même augmenté. C'est-à-dire qu'aux effets secondaires et aux contraintes des traitements que les patients prennent, s'ajoute en plus celles de devoir venir tous les 3 mois en hôpital de jour et d'avoir de nouveaux effets secondaires.

5.6. Limites de l'étude

L'évaluation du type de douleurs neuropathiques dont souffrent les patients se révèle assez complexe à définir, le DN4 n'étant pas toujours évident pour les patients. De même, l'EN n'est pas ressentis de la même façon par tous les patients et celui-ci dépend parfois de différents facteurs (météo, moment de la journée, ...)

Le nombre de patients est trop faible pour avoir des résultats pertinents. L'étude a débutée lors des premières instaurations à l'hôpital de Saint-Quentin. Le lancement de ce nouveau protocole a forcément mis un peu de temps à se mettre en place. Effectivement, il fallait résoudre les problèmes d'emploi du temps, de personnel et de chambres. Ainsi, il était impossible de prendre plus de 2 nouveaux patients tous les 15 jours.

A cela c'est ajouté les abandons, la perte de vue étant une véritable limite de l'étude.

Il aurait été intéressant de suivre les patients plus de 3 poses pour voir si les EN allaient continuer de diminuer ou allaient se stabiliser. Il aurait également été intéressant de continuer en faisant un groupe qui poursuit les poses tous les 3 mois et un groupe qui arrête pour voir si l'évolution de l'EN est différente. De même, une autre étude avec un groupe recevant un pommade anesthésiante avant l'application et un groupe n'en recevant pas aurait permis d'apporter de nouvelles données.

CONCLUSION

Bien que les douleurs neuropathiques ne soient pas toujours évidentes à diagnostiquer, différents outils sont à la disposition des praticiens pour pouvoir les mettre en évidence, les évaluer et ainsi mettre en place le protocole adapté. Cependant, les traitements conventionnels ne permettent pas toujours de soulager suffisamment le patient. Le Qutenza® représente donc une alternative efficace en complément de ces traitements médicamenteux.

Le Qutenza®, patch à base de capsaïcine, molécule issue du piment, est une innovation dans la prise en charge du patient douloureux. Cependant, celui-ci n'est réservé qu'aux douleurs neuropathiques non diabétiques. Malgré un ASMR de niveau V, il représente une opportunité de réduire les douleurs pour beaucoup de patients.

Ainsi, à travers les résultats de l'étude « Long-Term Safety of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicine Patch, in patients with Peripheral Neuropathic Pain » et de l'étude « Suivi des patients Qutenza® à l'hôpital de Saint-Quentin » mené lors de l'arrivée du traitement à l'hôpital de Saint-Quentin, une diminution de l'EN des patients permet de mettre en évidence l'efficacité du traitement et une amélioration de leur qualité de vie.

Arrivé sur le marché en 2009, le Qutenza® est de plus en plus utilisé dans les hôpitaux. De nombreuses réunions interprofessionnelles fleurissent autour de ce sujet où les médecins, les infirmières mais également les pharmaciens partagent leurs expériences sur le sujet. Ainsi, le service de Saint-Quentin mais également celui de Reims et des hôpitaux environnant utilisent désormais le traitement par Qutenza® de façon courante. Une partie de leur service de jour y est maintenant dédiée. Le personnel formé semble ravi des résultats apportés sur des patients parfois difficiles à soulager.

LEXIQUE

1 Axone : Prolongement constant, unique, de la cellule nerveuse.

2 Myéline : Substance très riche en lipides qui forme la gaine de Schwann des axones. La myéline tient un rôle essentiel dans la rapidité de conduction de l'influx nerveux.

3 Corpuscule de Merkel : Cellule claire présente dans l'épiderme et l'épithélium malpighien de la muqueuse orale, le plus souvent en position basale, isolée ou groupée en petits amas avec d'autres au-dessus du disque pileux.

4 Corpuscule de Meissner : Corpuscule tactile assez volumineux de forme ovale, situé dans une papille dermique qu'il remplit presque complètement, présent en grand nombre à la pulpe des doigts, possédant une capsule conjonctive et des lamelles nucléées disposées perpendiculairement à son grand axe, servant de récepteur au sens du tact.

5 Corpuscule de Pacini : Le plus volumineux des corpuscules tactiles, siégeant dans l'hypoderme, particulièrement des paumes et plantes, des pulpes des doigts et organes génitaux externes, reconnaissable à son épaisse capsule conjonctive composée de très nombreuses lamelles nucléées concentriques enroulées en bulbe d'oignon, servant de récepteur au sens du tact et de la pression.

6 Corpuscule de Ruffini : Terminaison nerveuse sensitive cutanée ramifiée, située dans le derme, dont les extrémités sont en relation directe avec les fibres collagènes, servant de récepteur à la chaleur.

7 Soma : Dans un organisme, ensemble des cellules, tissus et organes de la vie végétative et de la vie de relation.

8 Ganglion : Amas de cellules nerveuses situé sur le trajet d'un nerf.

9 Lombosciatique : Névralgie sciatique associée à une douleur, également d'origine nerveuse, de la région lombaire. Les causes de cette douleur sont le plus souvent compressives: arthrose, hernie discale, canal rachidien lombaire étroit.

10 Cruralgie : Douleur par souffrance radiculaire ou tronculaire du nerf crural. La douleur est souvent intense, localisée à la face antérieure de la cuisse, et peut être accompagnée de dysesthésies dans le même territoire. En cas d'atteinte de la racine L4, la douleur se prolonge le long de la crête tibiale. Elle peut être due à une anomalie rachidienne (mécanique ou inflammatoire), extra-rachidienne (hématome du psoas, anévrisme de l'aorte abdominale), ou à une maladie générale (diabète).

11 Névralgie : Douleur spontanée ou provoquée, paroxystique ou continue, siégeant sur le trajet d'un nerf périphérique.

12 Iatrogénie : Conséquences néfastes d'un traitement médicamenteux prescrit par un médecin.

13 Douleurs post-zostériennes : Douleurs, souvent intenses, survenant surtout chez les personnes âgées et, plus fréquemment, lors des zones des nerfs crâniens tels que le zona

ophtalmique. Elles persistent au-delà d'un mois après la survenue du zona, disparaissent habituellement dans un délai de six mois mais peuvent être beaucoup plus prolongées. Elles nécessitent souvent le recours à des antalgiques majeurs.

¹⁴ **fibromyalgie** : Syndrome algique prolongé mais bénin de l'appareil musculosquelettique, de topographie souvent proche des ceintures scapulaire et pelvienne, accompagné de points douloureux multiples mais fixes à la pression, rencontré préférentiellement chez la femme d'âge moyen. Il s'agit d'une maladie présumée d'origine centrale par abaissement du seuil de la douleur avec sensibilisation des récepteurs.

¹⁵ **Côlon irritable** : Atteinte colique non reliée à une pathologie organique, qui s'exprime par des phénomènes douloureux abdominaux, des troubles du transit variables (périodes de diarrhées ou de constipation), sensations de ballonnement, bruits hydro-aériques. Cette maladie est très souvent d'ordre psychologique, qu'il s'agisse des conditions initiales de survenue ou des circonstances de déclenchement des poussées.

¹⁶ **Céphalées** : Douleur de l'extrémité céphalique, qui peut constituer à elle seule la maladie, comme dans la migraine, ou représenter un symptôme d'une affection telle qu'une tumeur cérébrale ou une affection méningée.

¹⁷ **Stomatodynie** : Douleurs ressenties au niveau de la bouche, quelles qu'en soient l'origine, et les manifestations. Actuellement, la stomatodynie désigne plus précisément des douleurs buccales chroniques, des brûlures sans lésion apparente. Elle est souvent qualifiée d'idiopathique, la douleur pouvant se déclencher fréquemment au niveau de la langue, mais aussi du palais, des lèvres, des gencives et même de la muqueuse pharyngienne.

¹⁸ **Algodystrophie** : Syndrome douloureux régional, intéressant un membre, s'installant parfois à la suite d'un traumatisme, et associant une déminéralisation osseuse et des troubles vasomoteurs et trophiques. Ce syndrome fait suite le plus souvent à des lésions d'un membre (entorse, fracture, intervention chirurgicale, etc.) ou, plus rarement, à une maladie viscérale (p. ex. infarctus du myocarde) ou du système nerveux (hémiplégie, atteinte médullaire cervicale) ou encore à une thérapeutique ("rhumatisme gardénalique") et parfois, sans cause sur un terrain hyperémotif.

¹⁹ **Névralgie du trijumeau** : Douleurs faciales dans le territoire du trijumeau (Vème nerf crânien)

²⁰ **Nécrolyse épidermique toxique (= Syndrome de Lyell)** : Syndrome grave caractérisé par la survenue de macules roses ou brunes précédant de peu l'apparition de bulles claires, tendues ou flasques confluant rapidement pour aboutir à un décollement massif de l'épiderme, réalisant un tableau de grand brûlé, associé à une atteinte très intense des muqueuses oculaire, buccopharyngée et œsophagienne, et à une altération très marquée de l'état général comportant une prostration et une hyperthermie à 39° ou plus.

²¹ **Dysgueusie** : Perversion du goût.

²² **Douleurs post-radiques** : Douleurs apparaissant après une radiothérapie.

²³ **Névralgie post-herpétique** = douleur post-zostérienne.

²⁴ **Polyneuropathie sensorielle distale** : Atteintes de fibres nerveuses périphériques disséminées.

²⁵ **Hypocondre** : Les hypocondres droit et gauche sont les deux régions de l'abdomen situées directement sous le diaphragme.

BIBLIOGRAPHIE

- [1.1] Augustine, George J, David Fitzpatrick, William Hall, Anthony-Samuel Lamantia, Dale Purves, and Léonard White. *Neurosciences*. 4ème édition. De Boeck supérieur, 2011. p. 207-209.
- [1.2] Paul LAGET, « **SOMESTHÉSIE** », *Encyclopædia Universalis* [en ligne]. URL : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/somesthesie/>
- [1.3] Augustine, George J, David Fitzpatrick, William Hall, Anthony-Samuel Lamantia, Dale Purves, and Léonard White. *Neurosciences*. 4ème édition. De Boeck supérieur, 2011. p. 208. Figure 9.1 (A).
- [1.4] « **LES VOIES ASCENDANTES DE LA DOULEUR** ». *Le cerveau à tous les niveaux* [en ligne]. URL : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cl/i_03_cl_dou/i_03_cl_dou.html
- [1.5] Augustine, George J, David Fitzpatrick, William Hall, Anthony-Samuel Lamantia, Dale Purves, and Léonard White. *Neurosciences*. 4ème édition. De Boeck supérieur, 2011. p. 231-232.
- [1.6] Augustine, George J, David Fitzpatrick, William Hall, Anthony-Samuel Lamantia, Dale Purves, and Léonard White. *Neurosciences*. 4ème édition. De Boeck supérieur, 2011. p. 210.
- [1.7] Michel Mazzuca. Canaux ioniques, douleur et analgésie - Effets analgésiques du blocage d'ASIC1a par la Psalmotoxine 1. *Neurosciences* [q-bio.NC]. Université Nice Sophia Antipolis, 2007. Français.
- [1.8] Jaquet, Chantal, Pauline Neveu, Eric W. Pireyre, Fabrice de Sainte Maréville, and Philippe Scialom. *Les Liens Corps Esprit - Regards Croisés À Partir de Cas Cliniques*. Psychothérapies. DUNOD, 2014. p.106.
- [1.9] « **LA SENSIBILITE DOULOUREUSE** ». *Site des Neurobranchés* [en ligne]. URL : <http://neurobranches.chez-alice.fr/systnerv/systsens/somesthesie4.html>
- [1.10] Augustine, George J, David Fitzpatrick, William Hall, Anthony-Samuel Lamantia, Dale Purves, and Léonard White. *Neurosciences*. 4ème édition. De Boeck supérieur, 2011. p. 233. Figure 10.2.
- [1.11] Bouhassira, Didier, and Nadine Attal. *Douleurs Neuropathiques*. Arnette., 2007. p.1-4.
- [1.12] Augustine, George J, David Fitzpatrick, William Hall, Anthony-Samuel Lamantia, Dale Purves, and Léonard White. *Neurosciences*. 4ème édition. De Boeck supérieur, 2011. p. 233. Figure 10.7
- [1.13] Belin Nathalie, Alexandra Blanc, and Florence Bontemps. "Douleurs Neuropathiques," *Le moniteur des pharmacies - Cahier de Formation*, no. 236 (2015). p.6-7.

- [1.14] Bouhassira, Didier, and Nadine Attal. *Douleurs Neuropathiques*. Arnette., 2007. p.6-10.
- [1.15] Association Francophone pour les soins oncologiques de support. *Guid'ADP: accès douloureux paroxystique*. Takeda.
- [1.16] Merskey, Harold (Ed), *Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Pain, Vol Suppl 3, 1994.
- [1.17] « **SYNDROMES SENSITIFS** ». *Site du Collège des enseignants en neurologie* [en ligne]. URL : <http://www.cen-neurologie.fr/>
- [1.18] Bouhassira, Didier, and Nadine Attal. *Douleurs Neuropathiques*. Arnette., 2007. p.34-40.
- [1.19] Bouhassira, Didier, and Nadine Attal. *Douleurs Neuropathiques*. Arnette., 2007. p.19-20.
- [1.20] Marchettini, « **LA DOULEURS NEUROPATHIQUE IATROGENE : LA RECONNAITRE, LA TRAITER, LA PREVENIR** ». *Lettre de l'Institut UPSA de la Douleur* [en ligne]. no20. 2003. URL : <http://www.institut-upsa-douleur.org/>
- [1.21] Rasmussen, Peter, Sindrup, Soren, Jensen, Troels and Bach, Winther. "Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain". Pain. juillet 2004. p.110.
- [1.22] « **ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE** ». *Institut UPSA de la douleur* [en ligne]. URL : <http://www.institut-upsa-douleur.org/>
- [1.23] « **ITEM 131 – EVALUATION DE LA DOULEUR** ». *SMARTfiches Médecine* [en ligne]. URL : <http://smartfiches.fr/>
- [1.24] « **DN4** ». *Antalvite* [en ligne]. URL : <http://www.antalvite.fr/pdf/DN4.pdf>
- [1.25] Bouhassira, Didier, Attak, Nadine, AlChaar, Haiel et al. « *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)* ». Pain 2005. p.114.
- [1.26] Ganong, William, *Physiologie médicale*. Boeck Supérieur. 2005. p.134.
- [1.27] Bérout, Françoise. « **DOULEUR, INFLAMMATION ET INTERACTIONS SYSTEME NERVEUX/SYSTEME IMMUNITAIRE** ». *Institut UPSA de la douleur* [en ligne]. URL : <http://www.institut-upsa-douleur.org/>
- [1.28] « **DOULEURS MIXTES** ». *Managing my pain* [en ligne]. URL : <http://managingmypain.ca/fr/>

- [1.29] Belin Nathalie, Alexandra Blanc, and Florence Bontemps. "Douleurs Neuropathiques," *Le moniteur des pharmacies - Cahier de Formation*, no. 236 (2015). p.8-13.
- [1.30] Caulin, Charles. « Traitements spécifiques des douleurs neuropathiques ». *Vidal recos : recommandations en pratique*. Vidal. 2015.
- [1.31] « Mise au point : le Clonazépam per os utilisé hors AMM ». *Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*. 2011.
- [1.32] « Lettre aux professionnels de santé, Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : Rappel de l'échéance du 31 décembre relative à la mise en application des nouvelles ». *Informations sécurité patients*. 2015.
- [1.33] « Commission de la transparence : Versatis 5%, emplâtre médicamenteux ». Haute autorité de santé. 2010.
- [1.34] « **COMMISSION DOULEUR : FICHE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CHEZ L'ADULTE** ». *Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques – Région centre* [en ligne]. 2010. URL : www.omedit-centre.fr
- [1.35] Martinez, Valéria, Attal, Nadine, Bouhassira, Didier, et al. « Chronic neuropathic pain : Diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French Society for the Study and Treatment of Pain ». Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD). 2010.
- [1.36] Vaneau, Michel. « Evaluation des appareils de neurostimulation électrique transcutanée » *Haute Autorité de Santé - Service évaluation des dispositifs*. Septembre 2009.
- [1.37] « **THERAPIES ET MEDIATION CORPORELLE** ». *Institut UPSA de la douleur* [en ligne]. URL : <http://www.institut-upsa-douleur.org/>
- [1.38] Kolb, Bryan, Whishaw, Ian. *Cerveau & comportement*. De Boeck. 2002. p387
- [1.39] *Schwa Medico* [en ligne]. Photographie. URL : <http://www.schwa-medico.fr/tens-anti-douleur/electrostimulateur-tens-eco-2-neurostimulateur-antalgique.html>
- [1.40] Belin Nathalie, Alexandra Blanc, and Florence Bontemps. "Douleurs Neuropathiques," *Le moniteur des pharmacies - Cahier de Formation*, no. 236 (2015). p. 14-15.
- [2.1] Qutenza® capsaïcine. *Vidal*. Vidal France. 2016.

[2.2] « **SUBSTANCE NAME: CAPSAICIN** ». *Toxnet – U.S. National Library of Medicine* [en ligne].

URL : <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/404-86-4>

[2.3] Kosuge, Sadayoshi, Inagaki, Yukio. Studies on the pungent principles of red pepper. Part XI. Determination and contents of the two pungent principles. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi* . Volume 36. 1962. p. 251.

[2.4] Augustine, George J, David Fitzpatrick, William Hall, Anthony-Samuel Lamantia, Dale Purves, and Léonard White. *Neurosciences*. 4ème édition. De Boeck supérieur, 2011. p. 234.

[2.5] Monographie Qutenza®. *Thériaque* [en ligne]. URL :

<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=26930&info=CLASS>

[2.6] Allain, Pierre. « **CAPSAICINE, RECEPTEURS VANILLOIDES, VR, TR** ». *Pharmacorama – Connaissance des médicaments* [en ligne]. Novembre 2005. URL :

<http://www.pharmacorama.com/2005/11/capsaicine-recepteurs-vanilloides-vr-trpv/>

[2.7] « Qutenza - livret de suivi du patient ». Astellas pharma.

[2.8] « **SYNTHESE D’AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DU QUTENZA®** ».

Haute autorité de Santé [en ligne]. 17 octobre 2011. URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/synthese_davis_qutenza_-_ct-8291.pdf

[2.9] « **PLAN DE GESTION DE RISQUE** ». *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé* [en ligne]. Juin 2011. URL :

http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7f0e7e574210e29fb0a1e6441e3bceed.pdf

[2.10] « **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT** ». *Europa* [en ligne]. URL :

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150820132754/anx_132754_fr.pdf

[2.11] « **QUTENZA SINGLE PATCH KIT** ». *Besse Medical* [en ligne]. Photographie. URL :

<https://order.besse.com/Orders/Search/ProductSearch?query=Qutenza>


[2.12] « **PATIENT’S GUIDE** ». *Qutenza®* [en ligne]. URL :

http://www.qutenza.com/_docs/Qutenza%20Patient%20Guide.pdf

[2.13] David M, Simpson, Suzanne, Gazda, Stephen, Brown, et al. “Long-term Safety of NGX – 4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, in Patients with Peripheral Neuropathic Pain”. *Journal of Pain and Symptom Management*. Volume No 39. 6 juin 2010.

ANNEXES

Annexe 1 :

	CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-QUENTIN
	PROTOCOLE « Utilisation du QUTENZA® »

INTERROGATOIRE DU PATIENT

DATE :

AUDITEUR :

Etiquette patient

Début d'apparition des 1ers symptômes	
Etiologie/Origine	
<i>Prise en charge de l'étiologie ? Comment ?</i>	
Localisation	_____ Amplitude : _____
Profondeur	Superficielle <input type="checkbox"/> Profonde <input type="checkbox"/>
Intensité	EVA (échelle quantitative): - au repos :/10 - à l'effort :/10 Remarque:
Type de douleur	DNA4 (échelle qualitative) :/10 Douleur spontanée : Brûlure <input type="checkbox"/> Sensation de froid <input type="checkbox"/> Coup de poignard <input type="checkbox"/> Décharge électrique <input type="checkbox"/> Fourmillements <input type="checkbox"/> Picotements <input type="checkbox"/> Engourdissements <input type="checkbox"/> Démangeaisons <input type="checkbox"/> Sensation d'étaiu <input type="checkbox"/> Crampes/Contractures <input type="checkbox"/> Douleur provoquée par : Effleurement de la peau <input type="checkbox"/> Pression <input type="checkbox"/> Ecart thermique <input type="checkbox"/> Chaud <input type="checkbox"/> Froid <input type="checkbox"/> Piqûre <input type="checkbox"/> Frottement <input type="checkbox"/>
Impact de la douleur	Sur les actes de la vie quotidienne : Sur le sommeil : Sur l'humeur/anxiété :

Annexe 1 (suite) :

HISTORIQUE DES TRAITEMENTS

DATE :

Etiquette patient

AUDITEUR :

TRAITEMENT(S) ANTERIEUR(S) POUR CETTE DOULEUR NEUROPATHIQUE

Médecin ayant traité cette pathologie : Généraliste Spécialiste lequel ?

	Médicaments	Posologie	Quand ?	Durée	Observance	Résultats
Antalgique palier I						
Opiïdes faibles						
Opiïdes forts						
Antiépileptiques						
Antidépresseurs						
Topiques						
Autres (homéopathie, phytothérapie, Acupuncture, Sophrologie...)						
Automédication						

EXISTE-T-IL UNE AUTRE PATHOLOGIE ? TRAITEMENT ?

Annexe 2 :



TABLEAU DE SUIVI APPLICATION PATCH QUTENZA®

Etiquette patient

POSE N° Date : NUMERO DU PATCH :
 DESCRIPTION DE LA ZONE CALQUEE : NOMBRE DE PATCH(S) UTILISE(S) :
 IDE : HEURE DE POSE :

Évaluation des douleurs	Évaluation avant application	15 minutes après	30 minutes après	45 minutes après	Au retrait du patch (1 heure après)	15 minutes après retrait	30 minutes après	1 heure après le retrait
Echelle EVA								
Type de douleur								
Amplitude								
Profondeur								
Tension artérielle								
Réaction cutanée								
Traitement utilisé (anesthésiques, antalgiques, froid...)								
Remarques								

Annexe 3 :

SUIVI TELEPHONIQUE

Etiquette patient

DATE :

Correspondant au J :

DATE DE LA POSE :

AUDITEUR :

Evolution de la douleur Neuropathique	Intensité de la douleur : Soulagement de la douleur (%) :	/10
--	--	-----

Effets indésirables du au QUTENZA®	Intensité	Amplitude	Profondeur	Commentaire

Observance /Automédication	Fréquence	Posologie	Résultats

Douleurs neuropathiques : suivi des patients traités par Qutenza® à l'hôpital de Saint-Quentin.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

Année 2016/2017

Mots-clés : Qutenza, capsaïcine, patch, douleurs neuropathiques

Keywords: Qutenza, capsaicin, patch, neuropathic pain

RESUME

Le corps humain est composé de plusieurs systèmes sensoriels. Parmi eux, le système somesthésique qui permet, entre autres, de percevoir les sensations douloureuses (nociception). Pour diverses raisons, ce système peut être endommagé et des douleurs neuropathiques peuvent apparaître. Différents examens et outils d'évaluations permettent de mettre en évidence ces douleurs. La prise en charge est, quant à elle, difficile car les antidouleurs conventionnels sont souvent inefficaces. C'est pourquoi d'autres familles de médicaments comme certains antiépileptiques et certains antidépresseurs peuvent être utilisés.

Qutenza® est un patch à base de capsaïcine qui s'applique localement sur la zone douloureuse. Sa posologie et son mode d'application spécifique font que ce médicament ne peut être utilisé que dans des structures hospitalières avec un personnel formé. Différentes études, dont l'étude « Long-Term Safety of NGX-4010 » réalisée aux Etats-Unis, permettent de mettre en évidence la sécurité du médicament et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

L'étude « Suivi des patients traités par Qutenza® à l'hôpital de Saint-Quentin » a pour but de montrer l'efficacité du médicament et l'amélioration de la qualité de vie chez les patients, souffrant de douleurs neuropathiques périphériques, recevant un traitement par Qutenza®. Ainsi, cette étude, qui s'est déroulée de décembre 2013 à février 2015, a permis le suivi de 22 patients souffrant de douleurs neuropathiques.

SUMMARY

Human body is made up of many sensory systems. Among these, somesthetic system which allows, inter alia, to perceive painful sensations (nociception). For several reasons, this system can be damaged and neuropathic pains can occur. Various medical examinations and assessment tools highlights these pains. The medical care is difficult because painkillers are often ineffective. For that reason, other drugs as some antiepileptic and some antidepressants can be used.

Qutenza® is a capsaicin-patch which is applied topically to the painful area. The posology and the particular application make this drug can only be used in hospital facilities and require trained personnel. Several studies, including "Long-Term Safety of NGX-4010" conducted in the United States, highlights the safety of this drug and the improvement in patients' quality of life.

The aim of the study "Suivi des patients traités par Qutenza® à l'hôpital de Saint-Quentin" is to demonstrate the efficiency of this drug and improvements in the quality of life for patients, suffering from peripheral neuropathic pains, undergoing Qutenza® treatment. Therefore, this study, undertaken from December 2013 until February 2015, has enabled to follow 22 patients suffering neuropathic pains.

Président : CHILLON Jean-Marc, professeur à l'UFR de pharmacie, Amiens

Membres : SOULA Véronique, pharmacien hospitalier, Saint-Quentin,

SERRA Eric, médecin chef de service CETD, Amiens