



**HAL**  
open science

# Douleurs neuropathiques à l'officine : rôle du pharmacien dans leur prise en charge et dans la délivrance du Lyrica® (prégabaline)

Médéric Gourmet

## ► To cite this version:

Médéric Gourmet. Douleurs neuropathiques à l'officine : rôle du pharmacien dans leur prise en charge et dans la délivrance du Lyrica® (prégabaline). Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02972188

**HAL Id: dumas-02972188**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02972188>**

Submitted on 20 Oct 2020

**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

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE  
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
MARSEILLE

Le 13 octobre 2020

Par M. GOURMET Médéric

Né le 2 octobre 1993 à Toulon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :** Douleurs neuropathiques à l'officine : rôle du  
pharmacien dans leur prise en charge et dans la délivrance du  
Lyrica<sup>®</sup> (prégabaline).

**JURY :**

Président : Pr. GUILLET Benjamin

Membres : Dr. GARRIGUE Philippe, Dr. HIRTZ Chloé

# Liste du personnel enseignant de la faculté

## ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri Portugal, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT, Mr Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

### **MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI, Mme Manon CARRE Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIO- THERAPIES, PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

### **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeure Françoise DIGNAT-GEORGE

### PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN, M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

### MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER, M. Stephane POITEVIN Mme Claire CERINI, Mme Edwige TELLIER Mme Alexandrine BERTAUD M. Edouard LAMY
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER, Mme Sylvie COINTE M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET, Mme Véronique ROUX Mme Isabelle PAGNIER, Mme Sophie EDOUARD Mme Anne DAVIN-REGLI, M. Michel DE MEO M. Seydina Mouhamadou DIENE, M. Fadi BITTAR
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO, Mme Anita COHEN M. Aurélien DUMETRE, Mme Magali CASANOVA
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

### ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

### A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## **DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

### **PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE,

QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES

RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –

CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE, M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE,

ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Evelyne OLLIVIER

### **MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE,

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL

Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE,

QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT

Mme Estelle WOLFF, M. Alain NICOLAY

Mme Elise LOMBARD

Mme Camille DESGROUAS

M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES

RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Pierre REBOILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine ALIBERT

M. Marc MONTANA, Mme Manon ROCHE

Mme Caroline DUCROS

Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS, M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI, M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ, M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, HOMEOPATHIE,  
ETHNOPHARMACOLOGIE

M. Riad ELIAS, Mme Sok Siya BUN  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDDET  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES  
ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE,  
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES  
A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION M. Mathieu CERINO

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES  
ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE	M. Bruno LACARELLE
ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Frédérique GRIMALDI
	M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE
	Mme Ahlem BOUHLEL
	M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
	Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET	Mme Raphaëlle FANCIULLINO
PHARMACOCINETIQUE	Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD
ET PHARMACIE CLINIQUE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU
	Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD

**ATER**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------



<b>CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE</b>
--------------------------------------------

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

## Remerciements et dédicaces

*Si bien entendu cette thèse est le fruit d'un long travail personnel, je me dois de remercier toutes les personnes qui m'ont, directement ou non, aidé dans cette tâche.*

A mes parents pour m'avoir soutenu (et supporté) en toutes circonstances, malgré mon caractère quelque peu bougon. A ma mère, à l'amour et à la dévotion dont elle a fait preuve dans l'accompagnement de mes études. A mon père pour avoir su me cadrer et pour avoir toujours répondu présent lors des difficultés. Je ne saurai jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mon frère et aux nombreuses fois où j'ai dû réfréner ses projets plus grandiloquents les uns que les autres pour son bien. J'ai moi aussi bien des défauts que j'essaie de rectifier. Nous verrons bien lequel de nous deux y parvient (ou pas).

A mes grands-parents, pour m'avoir appris que les médicaments « marchaient mieux avec un verre de rouge », preuve que la cinétique médicamenteuse est un art transmissible. A mon grand-père pour être toujours aussi jeune et pour continuer à m'apprendre des choses.

A Mimi, notre douce boule de poils noirs qui m'aura lui aussi accompagné durant mes études. Ses ronronnements étaient probablement les meilleurs anxiolytiques qui soient.

A ma famille pour avoir toujours été présente. A mes cousines et mon oncle pour savoir animer nos réunions familiales.

A Ilias, cet ami indéfectible avec lequel il est impossible de s'ennuyer. A nos discussions aux sujets tantôt sérieux et philosophiques, tantôt douteux et inoubliables. Puisse notre amitié être aussi longue que le sont tes cheveux.

A Alex, mon partenaire d'échecs à l'esprit affûté, à sa cuisine salvatrice de fin de soirée. Merci pour le surnom dont tu m'as affublé et qui ne me quittera probablement jamais.

Aux Kubasch et à la joie permanente qu'ils dégagent. A Seb que je ne peux malheureusement pas voir (et embêter) assez souvent à mon goût. J'espère continuer à parler longtemps avec toi de biologie cellulaire et de sujets médicaux.

A Alexis, ce diable au grand cœur qui m'aura appris et su me faire apprécier le billard. A ses connaissances culinaires et nutritionnelles plus que douteuses.

A Arthur, à sa bonhomie et à ses compétences dans la lecture d'un carton d'invitation (ce qui m'aura néanmoins permis de mieux le connaître).

A mes binômes de TP, Antoine et Yassine, pour m'avoir chacun épaulé au quotidien un an.

A Florian pour nos soirées jeux de société endiablées et à Anthéa, que j'espère ne plus jamais avoir à conspuer.

A tous les auteurs et producteurs de fiction dont je suis si friand, qu'elle soit sur papier, sur petit ou grand écran, ou vidéoludique. La vie serait bien étrange sans eux.

A l'équipe de la Pharmacie du Lycée pour leur formation. A tous les patients qui ont accepté mes entretiens et à leur gentillesse.

A l'équipe de la Pharmacie de La Timone qui aura su rendre mon séjour parmi eux inoubliable. J'espère sincèrement que nos chemins se recroiseront.

Je me dois de remercier Monsieur Garrigue, merci pour votre présence et votre réactivité dans l'encadrement de cette thèse.

Un grand merci également à Monsieur Guillet et à Madame Hirtz pour avoir accepté de faire partie de mon jury de soutenance.

A tous mes camarades de fac et amis, d'enfance ou non, ainsi qu'à toutes les personnes que j'ai croisé au cours de ma vie et qui ont contribué à faire de moi ce que je suis.

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

# Sommaire

<b>Liste des abréviations et acronymes</b> .....	14
<b>Liste des tableaux</b> .....	15
<b>Liste des figures et schémas</b> .....	15
<b>I. Douleurs neuropathiques</b> .....	16
1) Définition de la douleur .....	16
2) Les différents types de douleurs.....	17
a) La douleur aiguë.....	17
b) La douleur procédurale.....	17
c) La douleur chronique.....	18
1. La douleur par excès de nociception (ou inflammatoire) .....	19
2. La douleur dysfonctionnelle .....	19
3. La douleur neuropathique.....	20
4. Les syndromes douloureux régionaux complexes (SDRC).....	22
5. Les douleurs psychogènes .....	23
6. Les douleurs psychiques ou souffrances morales.....	23
3) Physiopathologie de la douleur .....	24
a) Douleurs par excès de nociception .....	24
1. Genèse du signal nociceptif.....	25
2. Transmission de l'influx douloureux par les nocicepteurs et phénomène de double douleur	26
3. Intégration médullaire de la douleur.....	27
4. Intégration cérébrale de la douleur et contrôles supraspinaux.....	28
b) Douleurs neurologiques (DN), par lésion du SNP (désafférentation) ou central .....	29
4) Etiologies des douleurs neuropathiques .....	31
5) « Diagnostic » et suivi d'une douleur neuropathique.....	33
<b>II. Prise en charge des douleurs neuropathiques</b> .....	37
1) Méthodes médicamenteuses.....	37
a) Molécules utilisées en 1 <sup>ère</sup> intention .....	38
1. Dans les DN périphériques focales : .....	38
2. Dans les DN d'origine centrale et les autres DN périphériques : .....	39
b) Molécules utilisées en 2 <sup>ème</sup> intention.....	45
1. Dans les DN périphériques focales : .....	45
2. Dans les DN d'origine centrale et les autres DN périphériques : .....	49
c) Molécules utilisées en 3 <sup>ème</sup> intention .....	52
d) Recommandations de prise en charge des DN par traitement médicamenteux.....	54

1. Aux niveaux américain et national .....	54
2. Au niveau européen .....	58
2) Méthodes non médicamenteuses .....	61
a) La kinésithérapie .....	61
b) La neurostimulation .....	62
c) L'ostéopathie et la chiropraxie .....	66
d) Les méthodes « naturelles » .....	67
1. Mesures hygiéno-diététiques à adopter : .....	67
2. Les compléments alimentaires .....	68
3. La phytothérapie .....	70
e) Les autres procédés .....	71
1. La thermocoagulation (ou électrocoagulation) : .....	71
2. Le Gamma-knife : .....	71
f) Les pratiques psycho-corporelles .....	72
1. La miroir-thérapie : .....	72
2. L'hypnose : .....	73
3. La méditation : .....	74
g) Les médecines « énergétiques » .....	75
1. L'acupuncture : .....	75
2. L'auriculothérapie : .....	76
3) Traitements non recommandés .....	77
4) Prise en charge chez l'enfant .....	78
<b>III. Le Lyrica® : place dans la DN et rôle du pharmacien .....</b>	<b>79</b>
1) Pharmacologie de la molécule .....	79
2) Mésusage, dépendance et toxicomanie .....	82
a) Mésusage et effets recherchés .....	82
b) Toxicomanie en Europe .....	83
1. Toxicomanie des gabapentinoïdes au Royaume-Uni : .....	84
2. Etude médico-légale toxicologique en Finlande en 2010-2011 : .....	84
3. En France : .....	85
3) Cas pratique : entretien avec des patients souffrant de DN .....	87
a) Méthode et questionnaire .....	87
b) Résultats et discussion .....	98
<b>Bibliographie .....</b>	<b>103</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>109</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>	<b>112</b>

## Liste des abréviations et acronymes

<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM :</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ATC :</b>	Antidépresseurs TriCycliques
<b>CEIP :</b>	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
<b>DN :</b>	Douleurs Neuropathiques
<b>EVA :</b>	Echelle Visuelle Analogique d'évaluation de la douleur
<b>FDA :</b>	Food and Drug Administration
<b>HAS :</b>	Haute Autorité de Santé
<b>IASP :</b>	International Association for the Study of Pain
<b>IRSNA :</b>	Inhibiteur de la Recapture de Sérotonine et de NorAdrénaline
<b>LP :</b>	Libération Prolongée
<b>SFETD :</b>	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
<b>SEP :</b>	Sclérose En Plaques
<b>SNC :</b>	Système Nerveux Central

## Liste des tableaux

Prévalence et incidence en fonction du type de douleur neuropathique (Tableau 1).....	20
Caractéristiques et rôles des fibres périphériques (Tableau 2).....	26
Principaux éléments de comparaison entre douleurs nociceptives et DN (Tableau 3).....	30
Etiologies possibles des douleurs neuropathiques (Tableau 4).....	31
Molécules recommandées en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques (Tableau 5) .....	44
Molécules recommandées en 2 <sup>ème</sup> intention dans le traitement des DN (Tableau 6) .....	51
Molécules recommandées en 3 <sup>ème</sup> intention dans le traitement des DN (Tableau 7) .....	53
Recommandations de prise en charge des DN d'étiologies les plus fréquentes (Tableau 8).....	58
Molécules efficaces dans le traitement des DN d'étiologies moins fréquentes (Tableau 9) .....	59
Questionnaire sur les douleurs neuropathiques : qualité de vie et prise en charge (Tableau 10)	94
Réponses des patients au questionnaire portant sur les douleurs neuropathiques (Tableau 11).	97

## Liste des figures et schémas

« Diagnostic » d'une douleur neuropathique (Figure 1).....	34
Localisation de la DN en fonction de l'atteinte neuro-anatomique (Figure 2).....	36
Cibles pharmacologiques des médicaments recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques (Figure 3) .....	37
Mécanisme d'action de la lidocaïne dans les DN (Figure 4) (26).....	38
Mécanisme d'action des antidépresseurs dans les DN (Figure 5) (27).....	39
Mécanisme d'action des gabapentinoïdes dans les DN (Figure 6) (29).....	41
Mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques dans les DN (Figure 7) (30).....	42
Mécanisme d'action de la capsaïcine dans les DN (Figure 8) (31) .....	45
Mécanisme d'action de la toxine botulique de type A dans les DN (Figure 9) (32) .....	47
Mécanisme d'action des gabapentinoïdes dans les DN (Figure 10) (29).....	49
Mécanisme d'action du tramadol dans les DN (Figure 11) (36).....	50
Mécanisme d'action des opioïdes dans les DN (Figure 12) (37) .....	52
Recommandations françaises dans la prise en charge des DN en 2020 (Figure 13) .....	55
Théorie de la porte ou « effet gate-control » (Figure 14) .....	62
Différentes méthodes de neurostimulation centrale (Figure 15) (46) .....	65
Structure chimique du GABA (acide gamma aminobutyrique) et des gabapentinoïdes utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques (Figure 16) .....	79



# I. Douleurs neuropathiques

## 1) Définition de la douleur

L'*International Association for the Study of Pain* (l'association internationale pour l'étude de la douleur) définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes ».

Biologiquement, les stimuli qui causent une douleur sont liés à l'endommagement d'un tissu. La douleur est l'expérience que chacun associe à l'effraction d'un tissu, réel ou potentiel. C'est une sensation toujours déplaisante. (1)

On distingue 5 composantes qui jouent un rôle dans l'installation et la pérennisation de la douleur dont il faut tenir compte dans la prise en charge (2) :

- Composante sensori-discriminative : correspond aux mécanismes neurophysiologiques qui traduisent les caractéristiques des messages nociceptifs (localisation, modalité, intensité, durée du stimulus)
- Composante affective : confère à la douleur son caractère déplaisant, voire anxiogène
- Composante cognitive : permet d'interpréter les phénomènes douloureux
- Composante végétative : processus réflexes impliquant le système nerveux autonome (sudation, tachycardie)
- Composante comportementale : correspond aux manifestations secondaires à la sensation douloureuse (défense, retrait, ...).

## 2) Les différents types de douleurs

On distingue 3 grands types de douleur en fonction de leur profil évolutif :

- La douleur aiguë
- La douleur procédurale
- La douleur chronique.

### a) La douleur aiguë

La douleur aiguë, liée à une atteinte tissulaire brutale (traumatisme, lésion inflammatoire, ...), est un signal d'alarme dont la finalité est d'informer l'organisme d'un danger pour son intégrité.

Elle est souvent associée à des manifestations neurovégétatives (tachycardie, sueurs, élévation de la pression artérielle) et à une anxiété.

Une fois identifiée, sa prise en charge nécessite un traitement essentiellement pharmacologique reposant sur les antalgiques avec un objectif curatif (3).

### b) La douleur procédurale

Etant induite par les soins (ponction, pansement, prise de sang, ...), sa prise en charge doit être une préoccupation constante de tout professionnel de santé. Elle constitue donc un élément majeur de la qualité des soins.

Pour cela, il faut identifier au préalable les soins potentiellement douloureux et mettre en place des protocoles à but préventif (pose d'anesthésiant local avant ponction, prémédication avec un antalgique d'action rapide avant la réalisation d'un soin douloureux, ...) (3).

### c) La douleur chronique

La HAS (Haute Autorité de Santé) définit la douleur chronique comme un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. (4)

La douleur est chronique lorsqu'elle présente plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Persistance ou récurrence, qui dure au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, notamment si la douleur est présente depuis plus de 3 mois
- Réponse insuffisante au traitement
- Détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités quotidiennes, que ce soit au travail ou au domicile.

Lorsqu'elle se chronicise, la douleur perd son rôle de signal d'alarme et devient une maladie en tant que telle (3).

En Europe, 25 à 30 % de la population souffre de douleurs chroniques.

En France, sa prévalence est estimée à 31,7%. Elle est légèrement plus élevée chez les femmes (52%) que chez les hommes (48%) et augmente avec l'âge.

La proportion de personnes pour qui la douleur est modérée à sévère, soit une douleur  $\geq 6$  sur l'EVA (échelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur) est de 19,9%. (5)

La douleur chronique doit être appréhendée selon un modèle bio-psycho-social (approche prenant en compte les facteurs psychologiques, sociaux et biologiques de la pathologie de façon concomitante). Sa prise en charge doit d'abord faire l'objet d'une évaluation, puis d'un traitement, souvent multi-modal, ayant pour objectif de soulager le patient et de lui permettre de se réadapter à son environnement.

On distingue 6 types de douleurs chroniques en fonction des mécanismes qui en sont à l'origine.

## 1. La douleur par excès de nociception (ou inflammatoire)

La douleur nociceptive, ou par excès de nociception, ou inflammatoire, est une douleur due à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur : les nocicepteurs.

Les exemples de douleurs nociceptives sont assez variés : elles peuvent être dues à de simples traumatismes, à l'arthrose ; elles peuvent également résulter de lésions post-opératoires. Elles peuvent encore être d'origine cancéreuse, ...

La douleur nociceptive répond aux antalgiques, cette approche pharmacologique devant être intégrée à une approche thérapeutique plus globale commune à toute douleur chronique (3).

## 2. La douleur dysfonctionnelle

Il s'agit d'une douleur liée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans lésion identifiée. Elle pourrait être liée à des dysfonctions des systèmes endogènes de modulation de la douleur.

Les douleurs dysfonctionnelles les plus fréquentes sont la fibromyalgie, la céphalée de tension, la colopathie fonctionnelle (troubles fonctionnels intestinaux) ou la cystite interstitielle.

Ce type de douleur répond peu aux traitements pharmacologiques et sa prise en charge thérapeutique fait plus appel à des approches non pharmacologiques (3).

### 3. La douleur neuropathique

L'IASP définit la douleur neuropathique comme une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel. Elle peut être centrale ou périphérique en fonction de la localisation de la lésion ou de la maladie à l'origine (1).

Ce type d'atteinte peut survenir :

- Dans un contexte neurologique évident : douleur post-zostérienne, neuropathie diabétique douloureuse, douleur centrale survenant après un AVC, ...
- Dans un contexte non neurologique : les suites post-opératoires et la chirurgie (même bénigne) sont souvent responsable de lésions nerveuses.

Elle se caractérise par des douleurs à type de brûlures ou de décharges électriques avec à l'examen clinique une hypoesthésie ou, au contraire, une allodynie. Elle est souvent associée à des signes sensitifs non douloureux (paresthésies, engourdissement, prurit).

Selon une méta-analyse de données recueillies entre janvier 1966 et décembre 2012 (études effectuées au sein de l'UE et des Etats-Unis) (6) :

- Leur prévalence serait comprise entre 6,9% et 10% (correspond à 20-30% des personnes souffrant de douleurs chroniques)
- Leur incidence, toutes étiologies comprises, serait de 8,2‰.

	Incidence	Prévalence
Douleurs post-zostériennes	28,2 – 42 pour 100 000	0,09%
Néuralgie du trijumeau	26,8 – 28,9 pour 100 000	0,07%
Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques	15,3 – 72,3 pour 100 000	0,8%

**Prévalence et incidence en fonction du type de douleur neuropathique (Tableau 1)**

En réalité, l'intervalle d'incidence est beaucoup plus vaste que dans le tableau ci-dessus en raison de l'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse, de l'absence d'un consensus sur la définition et les critères diagnostiques ainsi qu'à la variation des méthodes de recherche.

Il faudrait établir une approche standardisée afin d'avoir des résultats plus pertinents et exploitables. (6)

En France, la prévalence des douleurs neuropathiques est plus élevée chez la femme (60,5%) que chez l'homme (39,5%), avec un pic pour les 50-64 ans. (5)

Leur prévalence est 2 fois plus élevée chez les travailleurs manuels et les fermiers que chez les cadres. On note qu'elle est également plus importante dans les zones rurales que dans les zones urbaines.

Les études suggèrent également que les douleurs neuropathiques ont en moyenne une intensité plus sévère que les autres types de douleurs chroniques ( $5,1 \pm 2,1$  pour les douleurs neuropathiques vs  $4,2 \pm 2,0$  pour les autres douleurs chroniques sur l'EVA).

De la même façon, on a relevé plus de cas de patients ayant des douleurs d'intensité sévère, et prolongée (> 3 ans) dans la population de patients souffrant de douleurs neuropathiques que chez les autres.

Que la douleur chronique soit d'origine nociceptive ou neuropathique, les douleurs se situent majoritairement dans les membres supérieurs et inférieurs, le dos et le cou.

Sur le plan pharmacologique, la douleur neuropathique répond mal aux antalgiques et elle justifie en première intention certains anti-épileptiques et/ou certains anti-dépresseurs (2).

#### 4. Les syndromes douloureux régionaux complexes (SDRC)

Longtemps appelés syndromes « épaule-main », il s'agit d'un ensemble de symptômes atteignant plusieurs articulations du membre supérieur.

Ils seraient liés à l'hyperactivité d'une partie du système nerveux, le système sympathique ou à des modifications vasculaires en particulier veineuses, et surviennent plutôt chez des sujets inquiets et anxieux de nature.

Les SDRC surviennent après un traumatisme (luxation, entorse), une intervention chirurgicale, un déficit neurologique, un traitement (barbituriques, anti-thyroïdiens de synthèse, isoniazide), mais ils peuvent être souvent d'apparence « idiopathique » (7).

Ces syndromes sont divisés en 2 types :

- Les SDRC de type 1 (ex-algodystrophie) : le traumatisme touche essentiellement l'appareil locomoteur sans atteinte du système nerveux périphérique ou central
- Les SDRC de type 2 (ex-causalgie) : le traumatisme intéresse obligatoirement un nerf périphérique, une de ses branches ou un tronc (8).

Ces syndromes associent des signes vasomoteurs avec œdèmes, anomalies de sudation, troubles trophiques, changements de température cutanée.

Le traitement des algodystrophies repose sur la calcitonine, les  $\beta$ -bloquants, l'hydro-massothérapie, associés, dans les formes rebelles, à des blocs loco-régionaux sympatholytiques.

Le traitement des causalgies s'apparente à celui des douleurs neuropathiques (antidépresseurs, antiépileptiques), associé à des blocs si la composante sympathique est importante. (9)

## 5. Les douleurs psychogènes

Ces douleurs, dont la réalité est discutée, pourraient résulter de l'abaissement du seuil nociceptif lié à des désordres thymiques. Elles se retrouvent chez des malades souffrant de céphalées de tension, de fibromyalgies, de douleurs myofasciales, de dysménorrhées.

Elles sont caractérisées par :

- Une hypersensibilisation douloureuse à la pression et à la température
- Des anomalies de l'IRM fonctionnelle et de la tomographie par émission de positrons
- Les dosages neurochimiques de substances opioïdes ou anti-opioïdes dans le sang et le LCR, comme les élévations des taux de substance P dans le LCR et les modifications du métabolisme sérotoninergique observées notamment dans certaines fibromyalgies.

Le stress et les œstrogènes (dont les fluctuations au cours du cycle se répercutent directement) jouent également un rôle sur le seuil douloureux.

De plus, il a été montré qu'un traumatisme vécu dans l'enfance (enfant battu, ...) pouvait être relié à certaines douleurs rebelles (lombalgies chroniques...) perçues à l'âge adulte.

Ces données s'opposent à la classique opposition soma / psyché et permettent d'établir des liens entre les approches cliniques, psychodynamiques, neurophysiologiques et biologiques. (9)

## 6. Les douleurs psychiques ou souffrances morales

Très fréquentes, elle se distinguent des douleurs physiques et psychogènes, même si ces dernières évoquent souvent une "déchirure" psychologique (9).



### 3) Physiopathologie de la douleur

#### a) Douleurs par excès de nociception

La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques où 4 étapes se succèdent :

1. Genèse du signal nociceptif
2. Transmission en tant qu'influx douloureux par les neurones nocicepteurs
3. Relais et modulation de l'influx douloureux dans la corne postérieure de la moelle épinière (convergence, amplification, blocage des influx)
4. Intégration dans le cerveau qui le transforme en message conscient : sensation précise et retentissement émotionnel et affectif (10).

À chaque étape, il existe des mécanismes d'amplification de l'influx (sensibilisation), et des mécanismes de frein physiologique. Il en ressort un message modulé qui arrive au cerveau, où il est intégré comme douleur.

## 1. Genèse du signal nociceptif.

Un message nociceptif est généré lors de la stimulation des terminaisons libres peu myélinisées ou amyéliniques très nombreuses, arborisées dans les tissus cutanés et musculaires et les parois viscérales. Les messages sont ensuite transmis par les fibres réunies au sein des nerfs vers la moelle épinière où s'effectue le premier relais.

Le signal nociceptif peut être obtenu de façon :

- **Directe** : par stimulation directe des terminaisons libres
- **Indirecte** : correspond aux phénomènes d'hyperalgésie primaire et secondaire
  - L'hyperalgésie primaire : suite au trauma, il y a libération de médiateurs algogènes responsables d'une inflammation qui modifie la perméabilité aux ions des canaux membranaires des récepteurs nociceptifs, entraînant la diminution de leur seuil de déclenchement, une latence diminuée, une allodynie
  - L'hyperalgésie secondaire : en réaction, les fibres sensibles douloureuses libèrent en périphérie des neuropeptides algogènes : la substance P et le CGRP responsables d'une "inflammation neurogène".

Ces 2 phénomènes entraînent des modifications de perméabilité membranaire des neurones de la corne postérieure de la moelle qui deviennent hyperactivables.

Ceci explique que des flux de faible intensité puissent être intégrés comme douleur et que des mémorisations douloureuses puissent perdurer après l'arrêt des décharges nociceptives.

Ainsi toute douleur aiguë laisse durant quelques jours une marque neurochimique, médullaire et centrale.

Ces phénomènes s'accompagnent souvent :

- De contractures musculaires algiques liées à une activité prolongée du muscle qui se fatigue et accumule des substances algogènes (acidose métabolique, bradykinine, ...)
- D'une activité sympathique responsable de d'hyperalgies réflexes, fréquemment retrouvées au "pincé-roulé" de la peau (lors d'algies vertébrales ou abdominales).

## 2. Transmission de l'influx douloureux par les nocicepteurs et phénomène de double douleur

Il existe 3 types de fibres périphériques, elles-mêmes classées en 2 catégories :

- **Les fibres A $\beta$**  : forte myélinisation, leur vitesse de conduction est rapide, leur permettant de transmettre des informations tactiles et proprioceptives ; elles sont déclenchées par des stimuli mécaniques de faible intensité (frottement de la peau)
- **Les fibres A $\delta$  et C** : peu ou pas myélinisées, elles conduisent moins rapidement l'information et véhiculent des informations nociceptives et thermiques
  - o Les fibres A $\delta$ , capables de discriminer la topographie et la qualité, constituent la voie de la douleur rapide, localisée et précise, à type de piqûre
  - o Les fibres C, dont la vitesse de conduction est 10 fois inférieure, constituent la voie de la douleur lente, prolongée et diffuse, à type de brûlure.

Cette différence de rapidité de perception de la douleur permet d'expliquer la « double douleur » ressentie lors de l'application d'un stimulus nociceptif bref.

Les fibres C, qui constituent le groupe le plus important de fibres nerveuses, sont composées de nocicepteurs polymodaux, capables de détecter des stimuli nociceptifs (thermiques, mécaniques, et chimiques) et non nociceptifs. Elles sont donc davantage perçues comme un organe sensoriel à part entière que de simples nocicepteurs et sont de faible spécificité.

Les fibres nerveuses projettent ensuite sur le SNC différemment selon le type d'influx véhiculé, le thalamus regroupant les relais majeurs des informations sensorielles vers le cortex cérébral.

	Myéline	Diamètre gaine	Vitesse de conduction de l'influx nerveux	Temps avant perception	Type d'information transmis
A $\beta$	Importante	6-20 $\mu\text{m}$	Rapide (30-120 m/s)	Quelques dizaines de ms	Tactile et proprioceptive
A $\delta$	Peu importante	1-5 $\mu\text{m}$	Moyenne (4-30 m/s)	200-300 ms	Nociceptive et thermique
C	Pas de myéline	0,3 – 1,5 $\mu\text{m}$	Lente (0,4 – 2 m/s)	~ 1 seconde	

**Caractéristiques et rôles des fibres périphériques (Tableau 2)**

### 3. Intégration médullaire de la douleur

Une fois arrivées au niveau de la corne dorsale, les fibres nociceptives convergent sur les neurones spinothalamiques de la corne postérieure. Elles transportent des influx d'origines topographiques diverses et de qualités différentes (nociceptif ou non).

Dans la corne postérieure, les fibres A $\delta$  et C activées libèrent dans l'espace synaptique :

- Des neuropeptides : la substance P et le CGRP, jouant un rôle activateur important dans la transmission douloureuse médullaire
- Des acides aminés excitateurs : l'acide glutamique et l'aspartate, qui se fixent sur les récepteurs membranaires postsynaptiques :
  - o Avec un canal ionique : AMPA – kaïnate (sodium), NMDA (calcium)
  - o Ou sur des récepteurs métabotropiques liés aux protéines G.
- D'autres peptides : somatostatine, cholécystokinine, neurokinines A et B, VIP, ...

Des contrôles interviennent sur la sécrétion de glutamate et de substance P :

- Les opiacés ont un effet antinociceptif en diminuant leur libération :  $\mu \gg \delta > \kappa$
- Les monoamines (sérotonine, noradrénaline) inhibent la transmission nociceptive dans la corne postérieure.

Le phénomène du “gate control” correspond à un contrôlé inhibiteur découvert en 1965 par Wall et Melzack. Il montre que l'activation des fibres sensibles cutanées de gros calibre (A $\beta$ ) peut inhiber la transmission des fibres nociceptives de petit calibre de la corne postérieure (A $\delta$  et C). Le GABA et la glycine jouent un rôle dans cette modulation segmentaire.

Le contrôle de la porte sert de support au rôle antalgique des stimulations cutanées utilisées lors des massages (frottement sur une piqûre, une région douloureuse...), de la neurostimulation, de l'acupuncture, voire, pour une part, de certains traitements physiques (manipulations...).

#### 4. Intégration cérébrale de la douleur et contrôles supraspinaux

On distingue 2 types de contrôles supraspinaux :

- Contrôle inhibiteur diffus induit par une stimulation nociceptive : lorsqu'une douleur aiguë est appliquée en même temps qu'une douleur chronique, seule la stimulation la plus forte est perçue ; les autres stimulations ne sont plus détectables
- Contrôles segmentaires : l'activation des afférences cutanées de grand diamètre via des stimulations répétitives non nociceptives (frottement énergique et répété) peut déprimer les réponses de neurones spinaux aux stimulus nociceptifs (piqûre, coups, ...).

A ces contrôles s'ajoutent la sommation spatiale et temporelle des informations :

- Sommation spatiale : dans les conditions physiologiques normales, un stimulus nociceptif active un groupe de neurones donné ainsi qu'une frange de neurones adjacents
- Sommation temporelle : lorsqu'un stimulus nociceptif bref (électrique, piquûre, ...) est répété rapidement, la réponse neuronale augmente d'un stimulus au suivant et se poursuit après l'arrêt de la stimulation (phénomène de wind-up).

## b) Douleurs neurologiques (DN), par lésion du SNP (désafférentation) ou central

La définition la plus communément acceptée de la DN est une douleur causée par une lésion ou une maladie du système somatosensoriel (périphérique et/ou centrale). Elle peut :

- Se déclarer de façon spontanée, indépendamment de tout stimulus
- Être associée à des douleurs provoquées par un stimulus (mécanique, thermique) ou à des symptômes non douloureux (fourmillements, démangeaisons, hypoesthésie)
- Être évoquée, sous forme d'allodynie ou d'hyperalgésie.

Le développement de DN est dû à de nombreux mécanismes physio-pathologiques complexes touchant les voies de transmission de la douleur et qui ne sont pas liés à la pathologie. En outre, des mécanismes différents peuvent provoquer des symptômes identiques.

Le nombre important de neurotransmetteurs et de substances impliqués dans le développement des douleurs neuropathiques pourrait expliquer leur forte comorbidité avec d'autres types de douleurs chroniques, les troubles du sommeil ou encore la dépression ou l'anxiété.

Les douleurs neuropathiques ont un moins bon pronostic et sont plus réfractaires aux traitements antalgiques conventionnels que les douleurs nociceptives.

D'un point de vue physiopathologique, la douleur neuropathique peut être due à la génération de potentiels d'action ectopiques par les fibres nociceptives, principalement C et A $\delta$ .

Ces activités sont générées par les fibres nociceptives afférentes lésées et par leurs voisines. Ces altérations sont retrouvées plus fréquemment dans les DN périphériques que centrales.

Des travaux réalisés dans les modèles lésionnels avaient impliqué la surexpression de canaux sodiques voltage-dépendants (Nav), de canaux potassiques, et de canaux calciques voltage-dépendants VDCC (Voltage Dependand Calcium Channels) dans le développement des DN. Ainsi, les DN seraient au moins en partie dues à des « canalopathies » acquises ou héréditaires.

De plus, des lésions nerveuses provoquent la surexpression de protéines récepteurs diverses tels que le TRPV1 (Transientreceptor Potential Vanilloid de Type 1) à la capsaïcine au niveau des fibres C nociceptives. D'autres canaux tels que TRPA1 et TRPM8 semblent jouer un rôle. (11)

L'allodynie et l'hyperalgésie secondaires aux lésions nerveuses sont en outre facilitées par des phénomènes de sensibilisation centrale, impliquant la sécrétion dans la corne dorsale :

- D'acides aminés excitateurs (glutamate ...) : activent les récepteurs neurokinine 1 (NK1)
- De neuropeptides (substance P) : entraînent la phosphorylation des récepteurs AMPA et NMDA au niveau post-synaptique.

Ces changements induisent une hyperexcitabilité neuronale permettant aux fibres A $\beta$  et A $\delta$  d'activer des neurones nociceptifs, expliquant la douleur ressentie pour des stimuli tactiles.

Des mécanismes identiques ont lieu au niveau supra-spinal expliquant en grande partie les douleurs neuropathiques d'origine centrale. (11)

Lors d'une lésion du SNC, la glie se transforme et se prolifère, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires (interleukines), d'où le déclenchement et le maintien des DN. (10)

En outre, la perte du contrôle inhibiteur normalement exercé par les neurones opioïdiques et monoaminergiques centraux (sérotonine, noradrénaline) ainsi que par les interneurons GABAergiques contribue à la sensibilisation centrale. (11)

D'un point de vue plus clinique, on peut établir une comparaison avec la douleur nociceptive :

Origine	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion nerveuse périphérique ou centrale
Sémiologie	Rythme mécanique ou inflammatoire	Composante continue (brûlures). Composante fulgurante intermittente (décharges électriques). Dysesthésies (fourmillements, picotements).
Topographie	Régionale, sans topographie neurologique systématisée	Compatible avec une origine neurologique périphérique (tronc, racine) ou centrale (douleur hémi-corporelle).
Examen neurologique	Normal	Signes d'hypo-sensibilité (hypo-esthésie, anesthésie). Signes d'hypersensibilité (allodynie).

**Principaux éléments de comparaison entre douleurs nociceptives et DN (Tableau 3)**

## 4) Etiologies des douleurs neuropathiques

Nous n'expliquerons que sommairement la physiopathologie des étiologies les plus fréquentes, chacune étant responsable de DN selon des mécanismes complexes et méconnus. (5) (12)

	Etiologies centrales	Etiologies périphériques
Fréquentes	<p>Accident vasculaire cérébral. Lésions médullaires traumatiques. Sclérose en plaques.</p>	<p>Radiculopathies (hernie discale, chirurgie) Mono-neuropathies et poly-neuropathies Syndromes canaux (canal carpien ++) Douleurs post-zostériennes DN associées au cancer (compression nerf) Neuropathies liées à l'alcool, au diabète Neuropathies toxiques et chimio-induites</p>
Rares	<p>Syringomyélie. Autres lésions médullaires (tumeurs, lésions vasculaires). Lésions cérébrales (en dehors des AVC).</p>	<p>Neuropathies du VIH, neuropathies des maladies de système (lupus, amylose, ...) Neuropathies carencielles ou métaboliques Neuropathies médicamenteuses Neuropathies génétiques (maladie de Fabry) Neuropathies des membres fantômes</p>

### **Etiologies possibles des douleurs neuropathiques (Tableau 4)**

- *Accident vasculaire cérébral :*

L'ischémie survenant au cours de l'AVC est responsable de la mort de plusieurs milliards de neurones et peut entraîner des lésions nerveuses.

- *Sclérose en plaques :*

Les douleurs neuropathiques, représentant 60% des douleurs dans la SEP, sont liées à l'atteinte du système nerveux central (SNC) et sont donc une conséquence directe de la maladie.

Elles peuvent : être associées aux poussées (conséquence du processus inflammatoire), se manifester sur un temps court mais souvent avec violence (conséquence de la démyélinisation de la racine du nerf), ou être permanentes (douleurs chroniques mais moins intenses). (13)



- *Douleurs post-zostériennes :*

Elles surviennent lors d'une réactivation du virus de la varicelle et du zona (VZV) : les particules virales migrent depuis les ganglions rachidiens vers la peau et le tissu sous-cutané, ce qui s'accompagne d'une réaction inflammatoire et hémorragique qui se diffuse à toute la fibre nerveuse et parfois aux racines sensibles adjacentes et à la moelle épinière.

Chez certains, et particulièrement les personnes âgées, les névralgies aiguës post-zostériennes ne se résolvent pas, persistant ainsi des mois, voire des années. (14)

- *Neuropathies diabétiques :*

L'hyperglycémie chronique, non régulée, a un effet toxique sur la cellule de Schwann et les axones via différents mécanismes complexes et encore non élucidés : toxicité des produits terminaux de la glycation des protéines, stress oxydatif, facteurs vasculaires (notamment l'ischémie), oxyde nitrique, facteurs de croissance, facteurs immunologiques, insuline. (15)

- *Neuropathies du VIH :*

La neuropathie sensorielle associée au VIH serait due à l'interaction entre le VIH, des molécules agissant comme des chimiokines et les cellules immunes de l'hôte (macrophages) qui libèrent des cytokines neurotoxiques, aboutissant à une dégénérescence axonale rétrograde.

A cela peuvent s'ajouter les médicaments antirétroviraux, qui sont neurotoxiques, contribuant au développement de la neuropathie chez les personnes sensibles. (16)

- *Neuropathies alcooliques :*

La toxicité de l'alcool sur le système nerveux est liée à une cascade d'effets directs, au niveau des membranes cellulaires et de différents neurorécepteurs, avec une influence majeure sur le métabolisme des lipides. L'alcool exerce aussi un effet sur le transport axonal rapide du nerf périphérique. Des effets indirects sont également connus. (17)

- *Neuropathies des membres fantômes :*

Complexes à cerner, elles seraient dues à des interactions entre la mémoire et la douleur. (18)

## 5) « Diagnostic » et suivi d'une douleur neuropathique

Une DN ne constitue pas un diagnostic en soi. C'est une description clinique qui nécessite de trouver une lésion correspondante ou une maladie à son origine. On parle de *lésion* lorsqu'un examen (imagerie, biopsie, ...) révèle une anomalie, et on parle de *maladie* lorsque la cause sous-jacente de la lésion est connue (diabète, ...). Elles associent une histoire de pathologie neurologique, de plaintes sensibles et des anomalies de l'examen neurologique. (1)

Les douleurs neuropathiques sont généralement sous-diagnostiquées. Bien qu'elles soient vite mises en évidence chez les sujets diabétiques, cancéreux, et dans les atteintes radiculaires, elles sont moins facilement identifiées pour les douleurs neuropathiques post-opératoires.

De plus, ces douleurs chroniques représentent une source importante d'altération de la qualité de vie et sont une source de comorbidité psychiatrique et de suicide justifiant leur identification et une prise en charge adaptée précoces.

Il faut donc savoir y penser devant toute douleur chronique rebelle, d'autant qu'elles requièrent des stratégies thérapeutiques spécifiques, différentes de celles des douleurs nociceptives. (19)

Leur dépistage a été simplifié par la publication d'une échelle diagnostique française d'utilisation très simple, en 10 questions : le questionnaire DN4 (DN en 4 points, voir annexes). Un score supérieur ou égal à 4/10 permet de poser le « diagnostic » de douleur neuropathique avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 90%. (2)

L'évaluation d'une douleur neuropathique a pour principaux objectifs de mesurer sa sévérité et son retentissement. Elle doit permettre de suivre son évolution, de débiter un traitement symptomatique et d'en évaluer les résultats à court et à long terme.

Les échelles unidimensionnelles de douleur, validées et faciles d'emploi, peuvent être utilisées pour évaluer les différents aspects de la DN et sont recommandées en pratique clinique. Il faut toujours utiliser la même échelle au cours du suivi, afin de noter l'évolution sous traitement.

Certains autoquestionnaires comme le Neuropathic Pain Scale et le Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) ont été spécifiquement validés dans la douleur neuropathique (voir annexes). (20) (21)

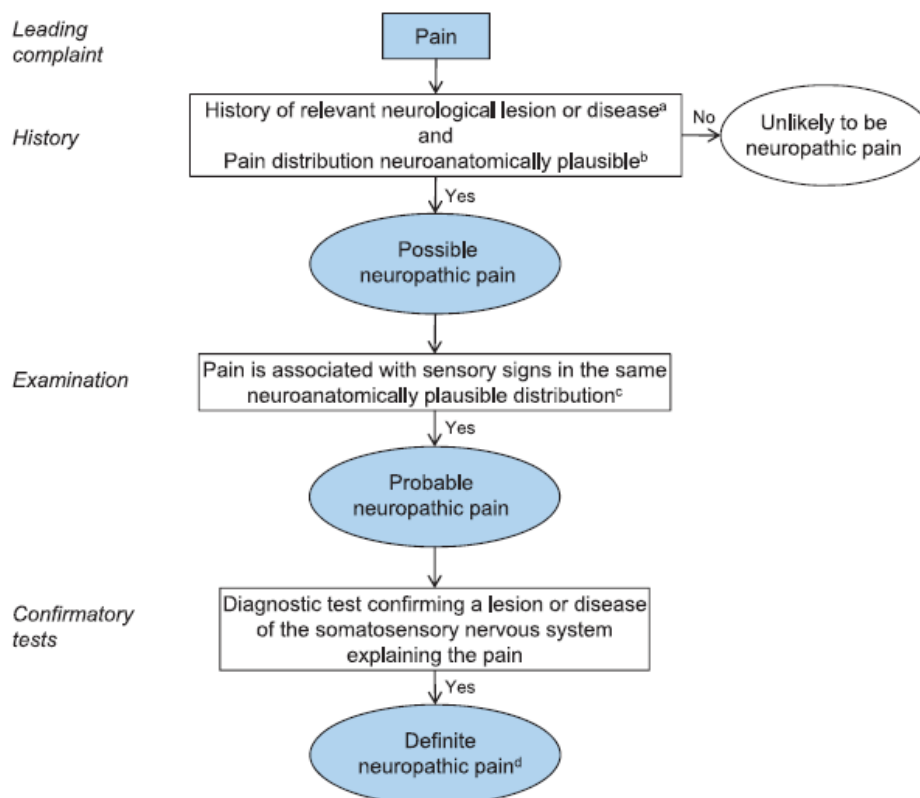
Le recours à des questionnaires spécifiques présente plusieurs avantages pour le spécialiste :

- Une évaluation spécifique de l'intensité et de la place qu'occupent les symptômes
- Un suivi optimal du patient et de l'efficacité du traitement sur ses symptômes
- Un choix plus adapté du traitement en fonction des symptômes du patient.

Parmi ces questionnaires, en plus de la caractérisation des symptômes et de la douleur, on retrouve des échelles de qualité de vie et de retentissement émotionnel :

- Echelle SF-36 ou sa forme abrégée SF-12 (Short Form health survey)
- Questionnaires EuroQol (il en existe plusieurs, explorant différentes dimensions)
- Questionnaire concis sur les douleurs (porte sur le retentissement quotidien de la DN)
- Echelle NeuPiQol (Neuropathic Pain Impact on Quality of Life). (22) (23)

Il existe encore d'autres types de questionnaires et d'échelles, certains traitant du soulagement de la douleur par le patient, d'autres s'intéressant à l'évaluation des comorbidités psychiques (questionnaire HAD), ... (12)



**« Diagnostic » d'une douleur neuropathique (Figure 1)**

Le système d'évaluation des DN (Figure 2), révisé en 2016, définit 3 niveaux de probabilité.

**DN possible** : niveau atteint lorsque

- Le patient présente les critères du DN4 : sensations de chaleur, d'électricité, ...
- On constate l'histoire d'une lésion ou d'une maladie neurologique : épisode de zona, ...
- La distribution de la douleur est plausible d'un point de vue neuro-anatomique (douleur fantôme d'un membre amputé, ... Cf Tableau 5).







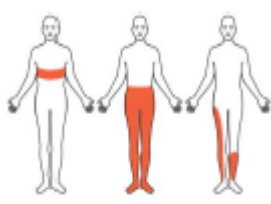
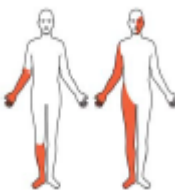
**DN probable** : critères ci-dessus + preuves obtenues au cours d'un examen clinique

- Une perte partielle ou totale de sensibilité liée à la zone touchée renforce cette hypothèse (mais il existe des types de DN sans perte de sensibilité) ; à l'inverse, une hyperalgésie à la pression diminue l'hypothèse de DN
- Modifications de sensibilité à des pressions légères, vibration, au froid, à la chaleur, ...
- La découverte d'une DN *probable* motive un traitement pour une DN.

**DN définie** : examen qui atteste de façon objective la lésion ou la maladie du territoire nerveux

- Examen neurologique : vérification des réflexes, de la force musculaire et des signes d'engourdissement
- Test de conduction nerveuse : vérification de la gravité et de l'emplacement de la lésion (une vitesse réduite de l'impulsion nerveuse traduit une neuropathie)
- EMG (ElectroMyoGramme) : vérification des signaux électriques envoyés par les nerfs aux muscles (une faiblesse musculaire reflète une neuropathie)
- Tests portant sur l'équilibre, la coordination, l'audition, la vision
- Biopsies de la peau, du nerf (diminution de la densité des fibres nerveuses), ... (24)
- Tomographie, IRM ou autres techniques d'imagerie confirmant la présence d'un AVC, d'une lésion nerveuse, d'une SEP, ...

Malgré ces 4 critères, même si la probabilité devient alors mince, une autre cause (telle qu'une inflammation) peut toujours être à l'origine de la douleur ... (25)

Type de DN	Distribution neuro-anatomique et symptômes	Distribution typique
Néuralgie du trijumeau	A l'intérieur du territoire trigéminal intra-aortique ou facial	
Douleur post-zostérienne	Distribution unilatérale dans un ou plusieurs dermatomes spinaux ou dans la zone ophtalmique trigéminal	
Douleur périphérique due à une lésion nerveuse	Dans le territoire d'innervation du nerf, typiquement à distance d'une chirurgie, trauma, compression	
Douleur post-amputation	Dans la partie manquante et/ou dans la partie restante du corps	
Polyneuropathie douloureuse	Dans les pieds, pouvant s'étendre dans les jambes, cuisses, mains	
Radiculopathie douloureuse	Distribution en accord avec le territoire innervé ou la racine du nerf	
DN associée à une lésion médullaire	Au niveau ou sous le niveau de la lésion médullaire	
Douleur consécutive à un AVC	Controlatéral à l'AVC, évolution possible de façon ipsilatérale sur la face.	
DN centrale due à une SEP	Combinaison de distributions vues dans les lésions médullaires et les AVC.	<i>Cf 2 derniers schémas</i>

**Localisation de la DN en fonction de l'atteinte neuro-anatomique (Figure 2)**

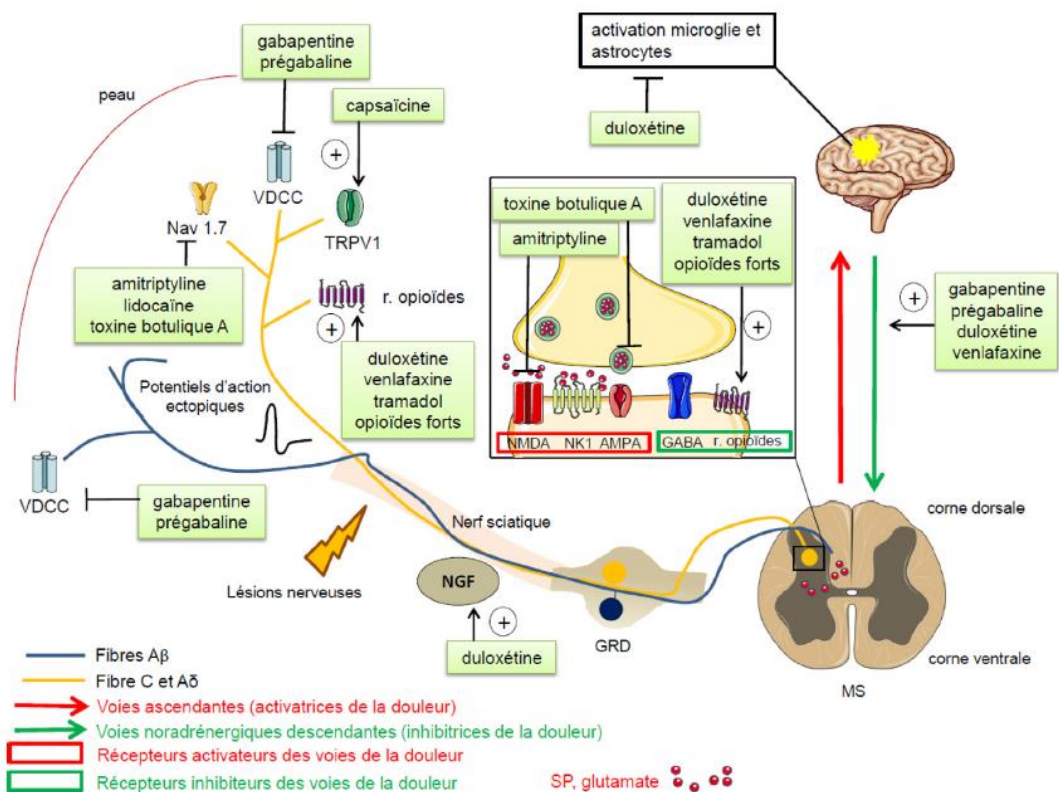
## II. Prise en charge des douleurs neuropathiques

### 1) Méthodes médicamenteuses

L'objectif des traitements médicamenteux est de bloquer les fibres nociceptives afin d'interrompre le cercle vicieux de la douleur périphérique.

De multiples médiateurs algogènes étant impliqués dans la "soupe inflammatoire", il est pour l'instant impossible de tous les bloquer. Cependant, de nombreuses cibles sont identifiées et des traitements sont possibles (cf figure 3). (11)

Le blocage électif des fibres nociceptives est possible soit par des anesthésiques locaux pour les fibres C, soit par des blocs ischémiques pour les fibres Aδ.

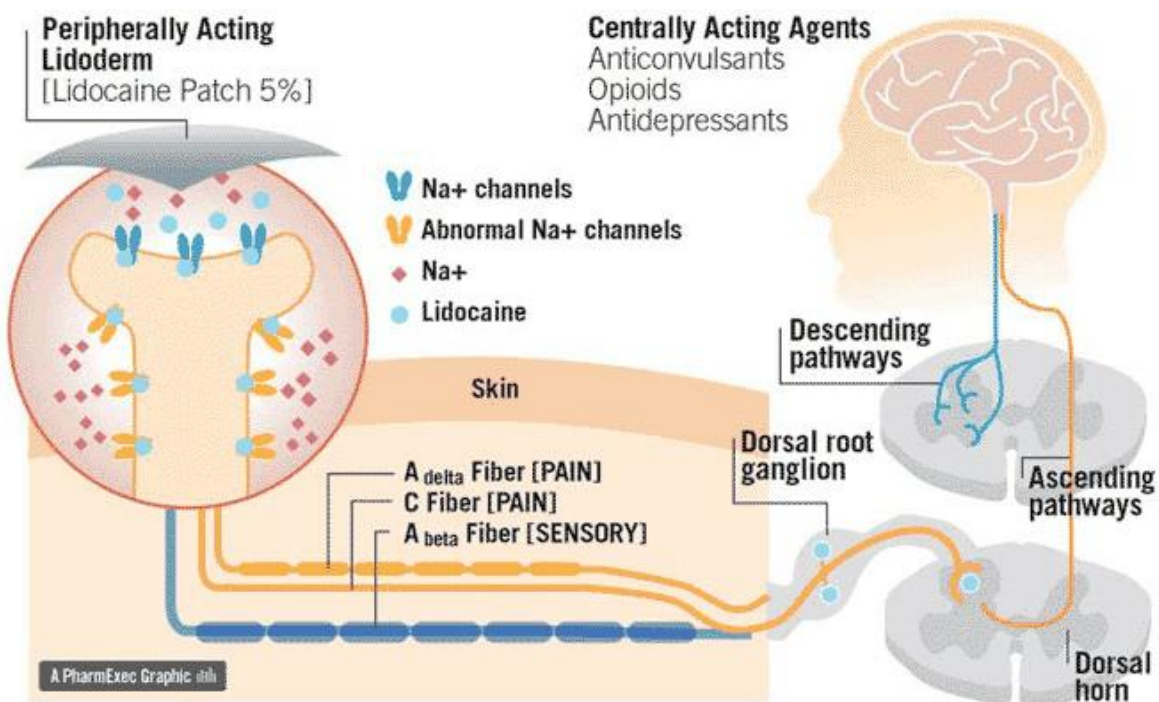


**Cibles pharmacologiques des médicaments recommandés dans le traitement des douleurs neuropathiques (Figure 3)**

## a) Molécules utilisées en 1<sup>ère</sup> intention

### 1. Dans les DN périphériques focales :

Le seul traitement médicamenteux est la lidocaïne 5% en patch. C'est un anesthésique local dont le mécanisme serait lié à la stabilisation des membranes neuronales entraînant une diminution de l'activité de canaux sodiques, d'où la diminution de la sensation douloureuse.



### Mécanisme d'action de la lidocaïne dans les DN (Figure 4) (26)

Il est recommandé d'appliquer un à trois patch(s) sur la zone douloureuse une fois par jour pour une durée maximale de 12 heures.

Les patches de lidocaïne 5% n'ont une AMM que pour les douleurs post-zostériennes. Ils font l'objet d'une prise en charge par la sécurité sociale.

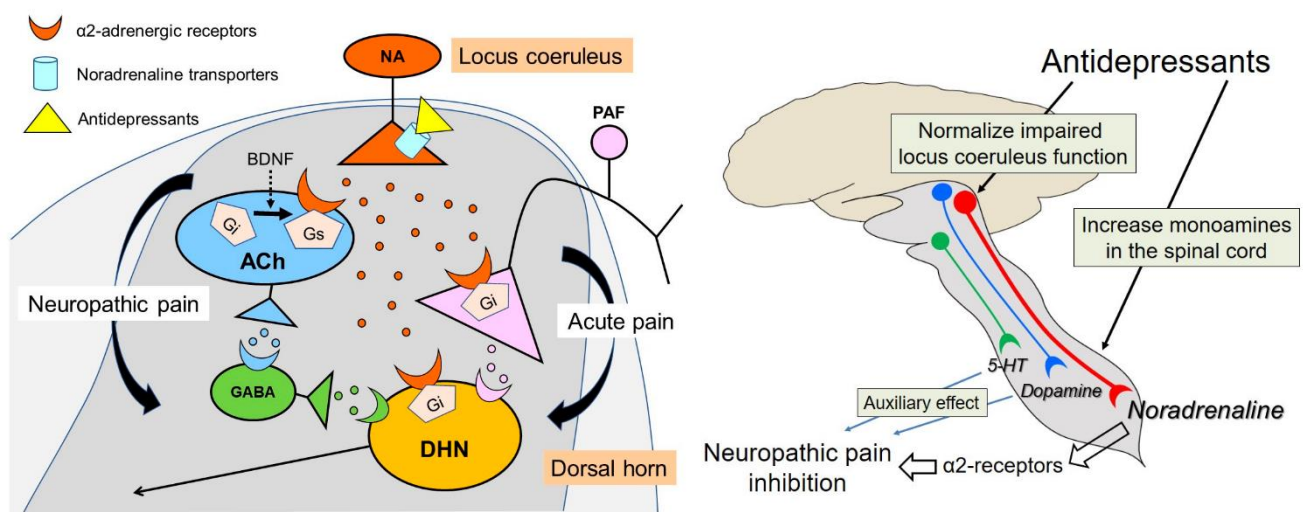
Du fait de sa voie d'administration, les patches de lidocaïne ne sont efficaces que pour les neuropathies d'origine périphérique avec une symptomatologie localisée. Ils n'ont donc aucun intérêt dans le traitement de douleurs neuropathiques d'origine centrale.

## 2. Dans les DN d'origine centrale et les autres DN périphériques :

- Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSN) :

Il s'agit de la duloxétine et de la venlafaxine, qui bénéficient toutes 2 de recommandations basées sur un fort niveau de preuve selon le système GRADE.

Les effets analgésiques des IRSN dans les DN apparaissent plus rapidement que leur effet antidépresseur et il semblerait que la noradrénaline joue un rôle clé dans la diminution des DN.



### Mécanisme d'action des antidépresseurs dans les DN (Figure 5) (27)

Concernant la duloxétine, son mécanisme dans la DN reste mal connu. Il semblerait que son effet bénéfique soit totalement indépendant de son effet antidépresseur et puisse être médié par recrutement des voies noradrénergiques descendantes et par les récepteurs opioïdes  $\delta$ .

La duloxétine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et plus particulièrement d'origine diabétique. Elle a fait l'objet d'une approbation spécifique de la FDA et de l'EMA dans le traitement des douleurs liées aux polyneuropathies diabétiques.

L'association de la duloxétine avec les antidépresseurs tricycliques doit être évitée en raison du risque important de syndrome sérotoninergique qui en découle.

La dose journalière recommandée de la duloxétine est de 60 à 120 mg en une prise.



Concernant la venlafaxine, il semblerait que son effet bénéfique dans le traitement de la douleur neuropathique diffère de son mode d'action dans le traitement de la dépression : il serait médié par recrutement des voies noradrénergiques descendantes et par les récepteurs opioïdes  $\kappa$  et  $\mu$ .

Contrairement à la duloxétine, et bien qu'elle fasse partie des traitements de première ligne des douleurs neuropathiques chez l'adulte, la venlafaxine ne fait l'objet d'aucune AMM en France ni d'approbation de la FDA dans leur traitement. En effet, son profil est inférieur à celui de la duloxétine, et elle est moins bien tolérée que cette dernière. (28)

La dose recommandée est de 150 à 225 mg par jour en une seule prise.

En dépit des doses journalières recommandées, on préférera cependant les utiliser à faibles doses (< 75 mg/j pour la venlafaxine, < 60 mg/j pour la duloxétine) car au-delà, il faut prendre en compte le risque d'hypotension et de cardiotoxicité.

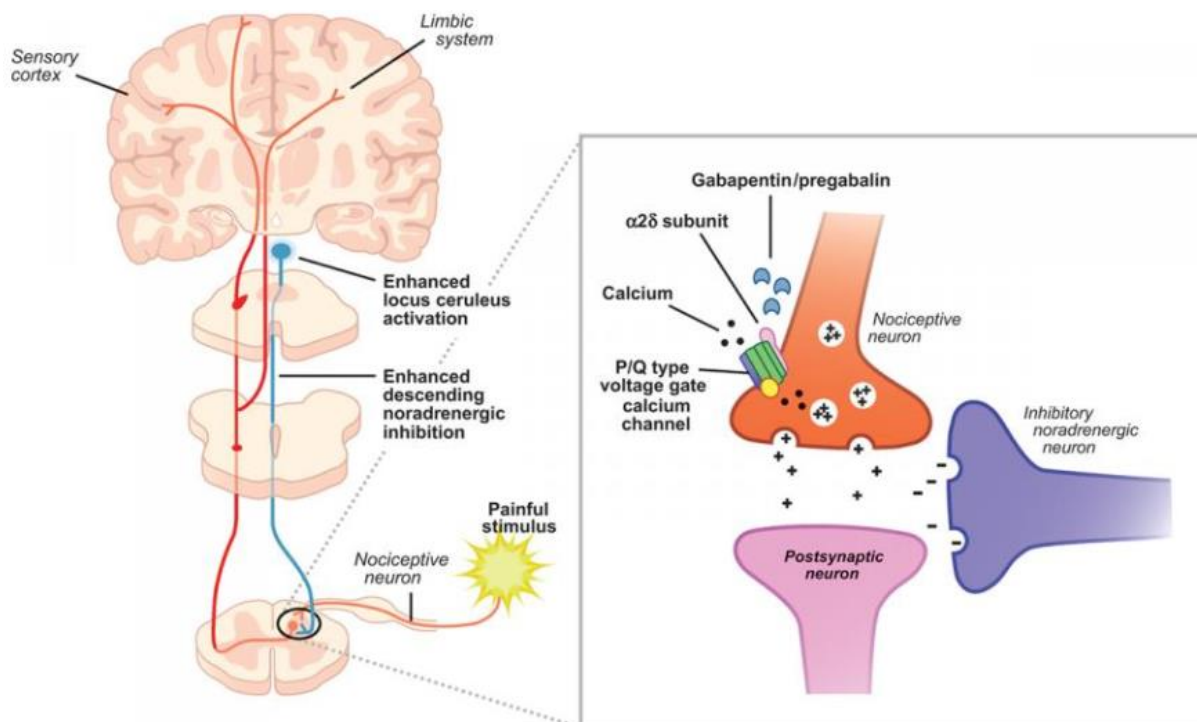
Les IRSN sont à l'origine de nombreux effets indésirables généraux tels que des nausées, une somnolence, des insomnies ou encore une baisse de la libido. Leur profil d'acceptabilité reste plus favorable que celui des antidépresseurs tricycliques bien que la proportion d'arrêt de traitement dû à ces effets indésirables soit comparable (autour de 20%).

- La gabapentine :

Initialement développée comme anticonvulsivant, la gabapentine dispose d'une AMM dans le traitement des DN périphériques telle que la neuropathie diabétique. Elle est également efficace dans la douleur continue de type brûlures et la douleur paroxystique. (2)

La HAS a émis un avis favorable pour son utilisation en 1ère intention dans le traitement des DN dans leur ensemble, plus particulièrement dans le traitement des douleurs post-zostériennes.

En se liant à la sous-unité  $\alpha_2\delta$  des VDCCs, elle diminue les influx calciques dans les cellules, entraînant la diminution de la libération de glutamate.



**Mécanisme d'action des gabapentinoïdes dans les DN (Figure 6) (29)**

Elle est recommandée en traitement d'entretien à des doses allant de 1200 à 3600 mg en 3 prises par jour. La dose doit être augmentée progressivement pour limiter les effets indésirables.

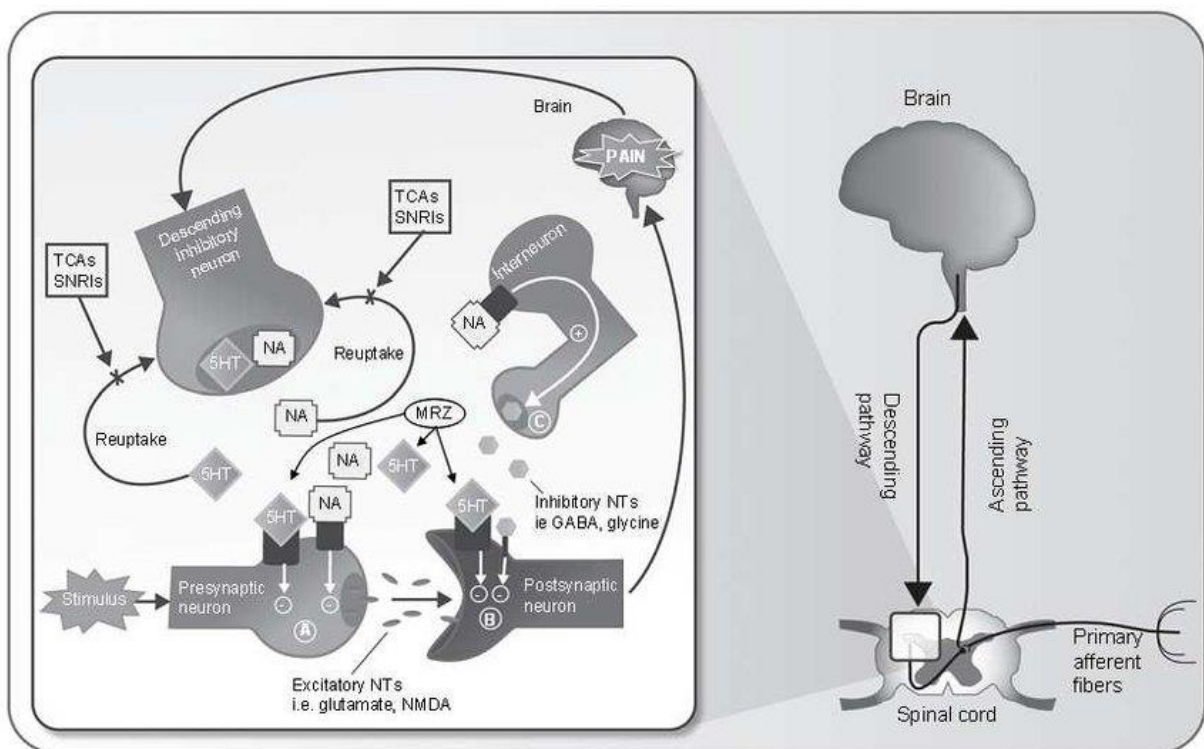
Elle dispose d'un assez bon profil d'acceptabilité, les effets indésirables les plus fréquents étant une somnolence, une prise de poids, des maux de tête, une asthénie ou encore une sécheresse buccale.

- Les antidépresseurs tricycliques (ATC) :

Les ATC, et plus particulièrement l'amitriptyline, bénéficient d'une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte.

Bien que tous les ATC soient considérés d'efficacité comparable sur les différents types de douleurs neuropathiques (neuropathies diabétiques comme névralgies post-zostériennes), l'amitriptyline est probablement le plus prescrit dans le traitement des douleurs neuropathiques.

L'effet thérapeutique des ATC semble indépendant de l'étiologie des douleurs neuropathiques : il passerait par le blocage de canaux sodiques voltage-dépendants, l'inhibition de la recapture de la sérotonine ainsi que le blocage des récepteurs NMDA (récepteurs glutamatergiques). Les récepteurs opioïdes  $\delta$  semblent également être impliqués dans l'effet bénéfique des ATC.



**Mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques dans les DN (Figure 7) (30)**

Ils sont recommandés à des doses allant de 25 à 150 mg par jour en deux prises.

Leur effet analgésique est indépendant de leur effet antidépresseur mais ils peuvent être une aide en cas de dépression mal contrôlée. Ils sont efficaces sur la douleur continue superficielle et paroxystique. (2)

Ces mécanismes confèrent aux ATC la meilleure efficacité d'action de tous les traitements utilisés en première ligne. Cependant, en raison de leurs effets indésirables fréquents (propriétés anticholinergiques à forte dose : sécheresse buccale, rétention urinaire, nausées palpitations), ils sont contre-indiqués chez les patients souffrant de troubles cardiaques ou de glaucome. Leur utilisation reste donc limitée au vu du rapport bénéfice / risques.

Le choix entre la classe des antidépresseurs et des analogues de la gabapentine se fait selon les comorbidités associées et la sécurité d'emploi, tout cela en sachant que le rapport bénéfice / risques reste modeste dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Médicament		Posologies usuelles	Neurotransmetteurs impliqués	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Indications
Lidocaïne 5% (patchs)		1 patch par jour (12h d'application)	Aucun (action locale)	Interaction avec les canaux sodiques	Effets locaux : prurit, irritation, allergie	DN post-zostériennes (AMM)
Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et de noradrénaline (IRSNA)	Duloxétine	60 – 120 mg en une prise	Noradrénaline Sérotonine Opioïdes via récepteurs de type $\delta$ (duloxétine) ou $\kappa$ et $\mu$ (venlafaxine).	Médiation via les récepteurs opioïdes périphériques et monoaminergiques.	Nausées, somnolence, insomnie, baisse de la libido, constipation, sécheresse buccale.	DN diabétiques périphériques (AMM)
	Venlafaxine	150 – 225 mg en 2 prises				DN périphériques (pas d'AMM)
Gabapentine		1200 – 3600 mg en 3 prises	Glutamate Noradrénaline Substance P	Interaction avec les canaux calciques voltage-dépendants	Somnolence, prise de poids, asthénie, maux de tête, sécheresse buccale. Céphalées, œdèmes périphériques	DN périphérique (AMM)
Antidépresseurs tricycliques (amitriptylline principalement)		25 – 150 mg en 2 prises	Sérotonine Glutamate Opioïdes (via récepteurs de type $\delta$ )	Blocage de canaux sodiques voltage dépendants. Inhibition de recapture de sérotonine et noradrénaline. Blocage des récepteurs NMDA.	Sécheresse buccale, rétention urinaire, nausées, palpitations	DN périphériques (AMM)

**Molécules recommandées en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques (Tableau 5)**

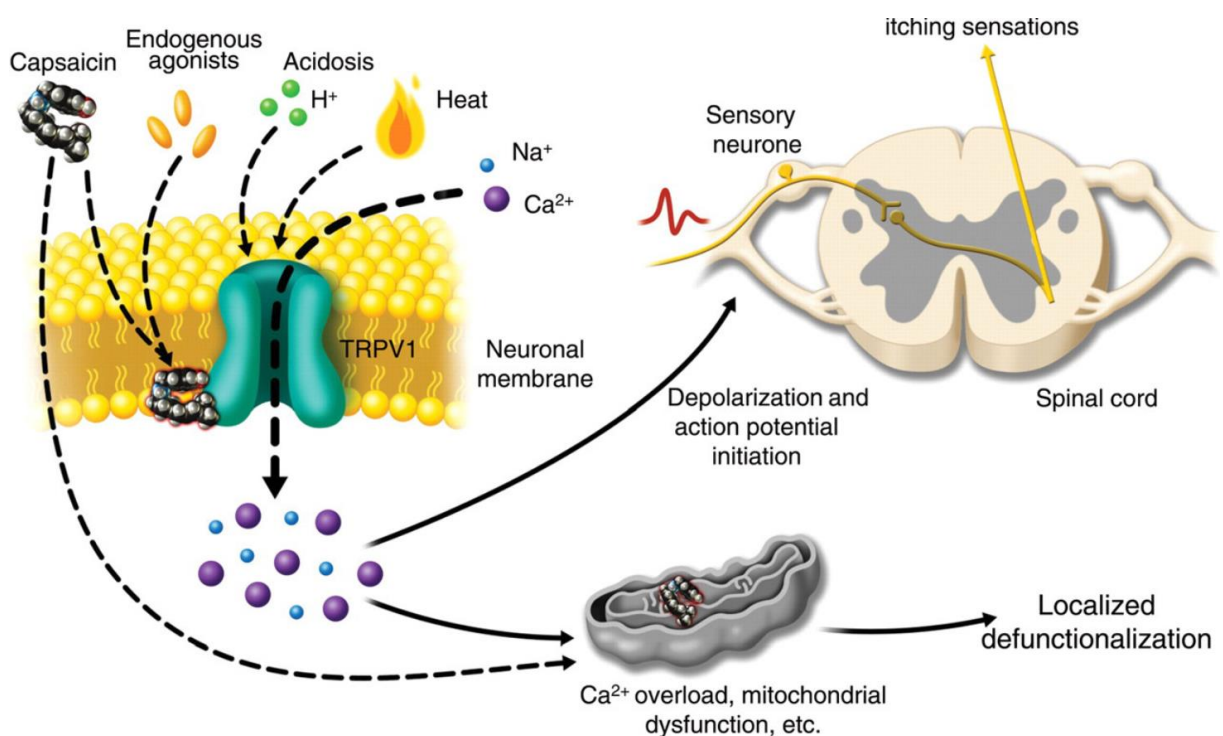
## b) Molécules utilisées en 2<sup>ème</sup> intention

### 1. Dans les DN périphériques focales :

- La Capsaïcine 8% (patches) :

La capsaïcine, qui fait partie de la famille des vanilloïdes, est extraite du piment et provoque des sensations de brûlure et d'irritation suivant son ingestion ou son application topique. Elle entraîne la dégénérescence exclusive des fibres C sans léser les grosses fibres A $\alpha$  et A $\beta$ .

La capsaïcine est un agoniste direct des récepteurs TRPV1, récepteurs ionotropiques qui s'activent en réponse à des stimuli thermiques supérieurs à 44°C.



**Mécanisme d'action de la capsaïcine dans les DN (Figure 8) (31)**

La posologie est de 1 à 4 patchs tous les 3 mois, à raison de 30 minutes sur les pieds et 60 minutes sur toute autre zone du corps.

Leur application provoque des douleurs à type de brûlures pendant environ 15 minutes, consécutives à la libération de substance P au niveau des terminaisons nociceptives activées par la capsaïcine. Elles sont alors désensibilisées, ce qui provoque un effet analgésique à partir de 24 à 48 heures suivant l'application du patch et pour une durée d'environ 3 mois, correspondant au temps de la synthèse de nouveaux neuromédiateurs de la douleur.

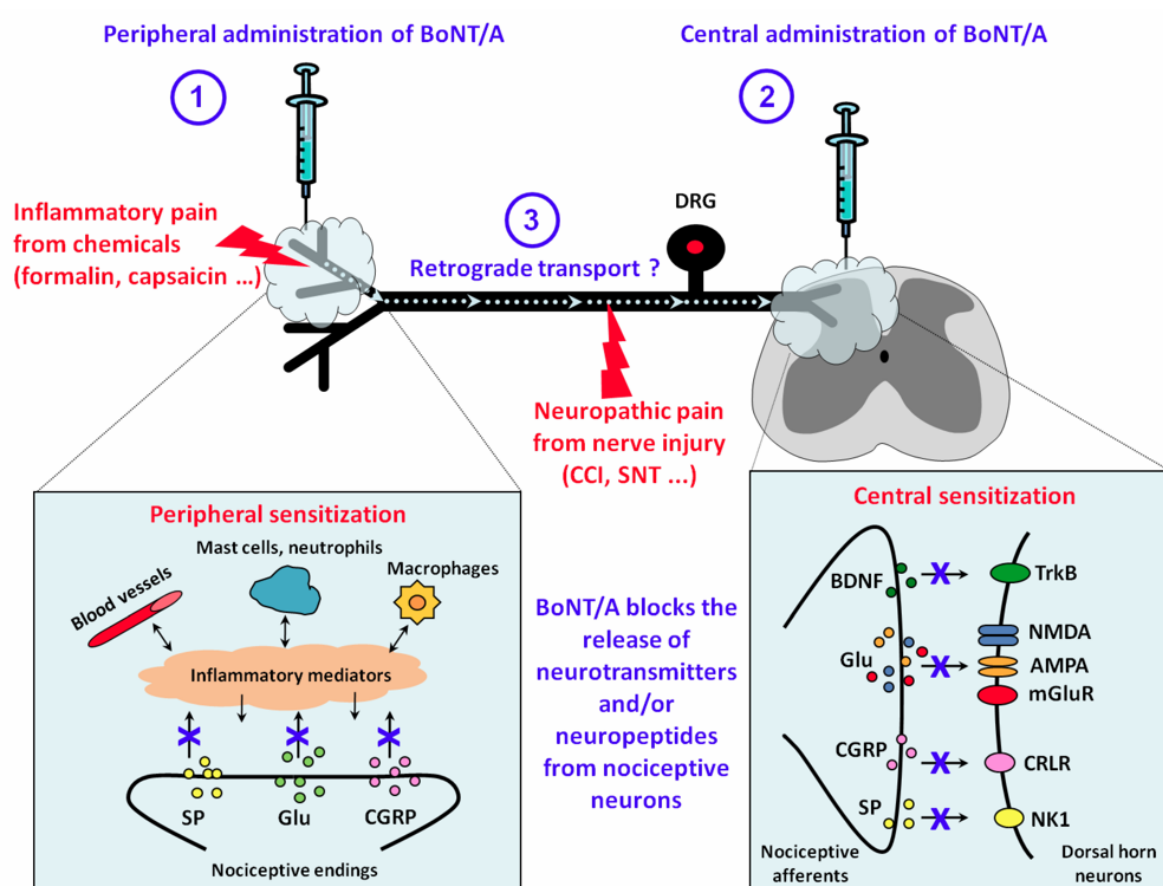
La capsaïcine a montré une efficacité dans le traitement de névralgies post-zostériennes ainsi que dans le traitement de polyneuropathies associées au VIH.

Elle dispose d'une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte en monothérapie ou associées à d'autres thérapeutiques.

Les patchs de capsaïcine ne sont pas pris en charge, en raison d'un SMR insuffisant au vu des autres thérapies. (11)

- Toxine botulique A :

Le mécanisme d'action de la toxine botulique dans le traitement des DN n'est pas totalement élucidé, mais il passerait par la désactivation de Nav induisant une diminution de l'influx nerveux, ainsi que par l'inhibition de la sécrétion de substance P et de glutamate au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Ceci aurait donc pour conséquence une inhibition de la libération des médiateurs pro-inflammatoires et des neurotransmetteurs des nerfs périphériques.



### Mécanisme d'action de la toxine botulique de type A dans les DN (Figure 9) (32)

Elle serait efficace sur les douleurs post-zostériennes, la névralgie du trijumeau, et les douleurs neuropathiques périphériques. (33)

À la différence des antiépileptiques ou antidépresseurs, la toxine botulique de type A exerce une action uniquement locale et pourrait représenter un traitement adjuvant prometteur dans les neuropathies d'origine périphérique.



La première étude randomisée contre placebo de la toxine botulique A dans le traitement des douleurs neuropathiques a été publiée en 2016. Son administration a montré une efficacité modérée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées.

Les patients répondeurs au cours d'une première injection le sont d'autant plus lors de la seconde injection, ce qui semble prometteur pour en faire un traitement au long cours.

Le traitement a été bien toléré, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté étant une vive douleur lors de l'injection de la toxine botulique ou du placebo. Elles sont ainsi difficiles à mettre en place, l'injection devant avoir lieu à l'hôpital. (34)

## 2. Dans les DN d'origine centrale et les autres DN périphériques :

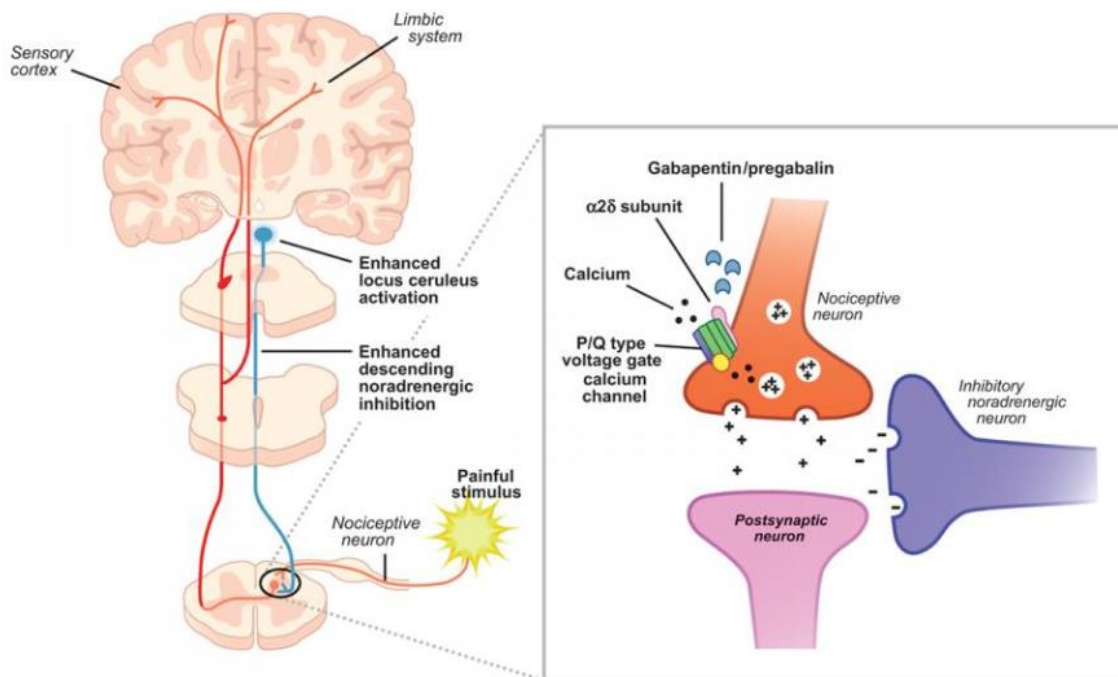
- La prégabaline :

Faisant partie des gabapentinoïdes, son mécanisme d'action est similaire à celui de la gabapentine, faisant qu'elles partagent de nombreux points communs. Elle est efficace dans la douleur continue de type brûlures et la douleur paroxystique. (2)

La HAS a émis un avis favorable pour son utilisation en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement des DN dans leur ensemble, plus particulièrement dans le traitement des douleurs post-zostériennes.

Elle est recommandée à des doses d'entretien entre 300 et 600 mg par jour en 2 ou 3 prises, la dose devant être augmentée progressivement pour limiter les effets indésirables.

Elle dispose d'un assez bon profil d'acceptabilité, les effets indésirables les plus fréquents étant une somnolence, une prise de poids, des maux de tête, une asthénie, une sécheresse buccale.

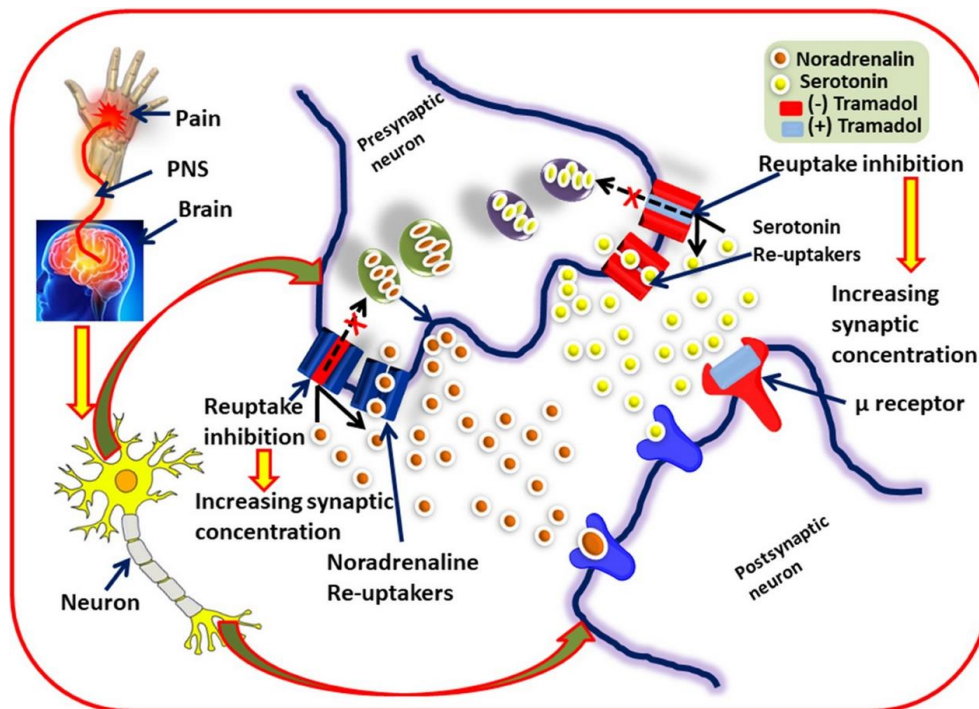


### Mécanisme d'action des gabapentinoïdes dans les DN (Figure 10) (29)

Des études montrant une augmentation du taux de suicide chez les patients sous anti-épileptique (à pondérer en raison du terrain favorable à la dépression), il faut redoubler de vigilance et être d'autant plus à l'affût de tout signe précurseur chez ces patients. (35)

- Le tramadol :

Le tramadol exerce une action double puisqu'il s'agit à la fois d'un agoniste des récepteurs opioïdes de type  $\mu$  et d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il a donc une action pharmacologique proche de celle d'un antidépresseur.



**Mécanisme d'action du tramadol dans les DN (Figure 11)** (36)

Dans cette indication, il est généralement administré à des doses comprises entre 200 et 400 mg par jour, réparties en deux ou trois prises.

Bien qu'il ne dispose d'aucune AMM pour le traitement des DN, une efficacité modérée a été établie dans le traitement des douleurs liées aux polyneuropathies d'origine diabétique.

Son utilisation est peu recommandée en raison d'une faible acceptabilité du traitement et de ses nombreux effets indésirables : vertiges, nausées, constipation, augmentation du nombre de crises chez les patients épileptiques. En outre, le risque de syndrome sérotoninergique rend difficile son association avec d'autres médicaments ciblant cette voie de signalisation.

Médicament	Posologies usuelles	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Indications
Prégabaline	300 – 600 mg en 3 prises	Interaction avec les canaux calciques voltage-dépendants	Somnolence, prise de poids, asthénie, maux de tête, sécheresse buccale. Céphalées, œdèmes périphériques	DN périphérique et centrale (AMM)
Capsaïcine 8% (patches)	1 à 4 tous les 3 mois	Agoniste direct des récepteurs TRPV1	Effets locaux (brûlure, prurit, douleurs des extrémités, œdèmes) ± systémiques	DN périphériques (AMM)
Toxine botulique A	50 – 300 unités tous les 3 mois à proximité de la zone douloureuse	Blocage de canaux sodiques voltage-dépendants. Inhibition de la libération de SP et glutamate	Douleur au point d'injection.	Pas d'AMM dans le traitement des DN
Tramadol	200 – 400 mg en 2 ou 3 prises	Agoniste opioïde $\mu$ . Inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline	Vertiges, nausées, vomissements, constipation, somnolence, céphalées, sécheresse buccale.	Douleurs modérées à intenses (AMM)

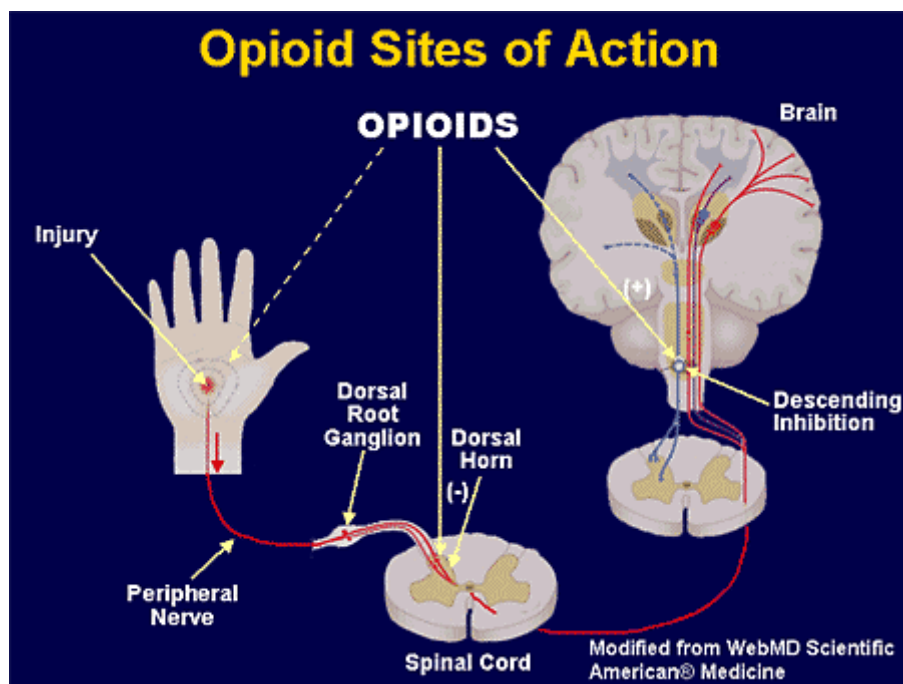
**Molécules recommandées en 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement des DN (Tableau 6)**

### c) Molécules utilisées en 3<sup>ème</sup> intention

Que ce soit dans les DN périphériques focales ou dans les autres types de DN (périphériques ou centrales), les molécules utilisées en dernière intention sont les opioïdes forts, seuls ou en association.

Les opioïdes forts comme la morphine ou l'oxycodone ne sont recommandés qu'en troisième intention. Les doses ne font pas l'objet de recommandations particulières mais sont à adapter selon le patient. Leur efficacité dans le traitement des DN reste modérée.

En cas de lésion neuropathique, l'efficacité des opiacés est nettement diminuée en raison de l'interférence avec d'autres récepteurs présynaptiques activateurs (anti-opioïdes : CCK).



**Mécanisme d'action des opioïdes dans les DN (Figure 12) (37)**

Leur usage est limité par leurs nombreux effets indésirables à l'origine d'arrêts prématurés du traitement : modifications immunologiques, hypogonadisme, nausées, constipation, et peuvent également entraîner une forte dépendance physique au traitement. (11)

Médicament	Posologies usuelles	Mécanisme d'action	Effets indésirables	Indications
Opiïdes forts	Adaptation selon patient.  Augmentation des doses toutes les 48-72h de 30-50% si besoin.	Agonistes des récepteurs opioïdes	Nausées, vomissements, anorexie, constipation, somnolence, fatigue, troubles cognitifs.	Morphine : douleurs persistantes intenses ou rebelle aux autres antalgiques, en particulier d'origine cancéreuse (AMM) Oxycodone : douleurs chroniques d'origine cancéreuses intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible (AMM)

**Molécules recommandées en 3<sup>ème</sup> intention dans le traitement des DN (Tableau 7)**

## d) Recommandations de prise en charge des DN par traitement médicamenteux

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur, on note l'existence d'organismes scientifiques indépendants produisant des documents faisant office de recommandations sur lesquelles pourront s'appuyer les professionnels de santé. Nous développerons ici les recommandations françaises et américaines, puis les recommandations européennes.

### 1. Aux niveaux américain et national

Si l'IASP a pour siège Seattle aux Etats-Unis, la SFETD est décrite comme son chapitre français, ce qui explique que les recommandations entre ces pays soient les mêmes (en tenant cependant compte du fait que les médicaments sur le marché ne sont pas forcément les mêmes).

Les recommandations dans la prise en charge des douleurs neuropathiques font l'objet de révisions régulières par un groupe spécialisé de l'IASP, le NeuPSIG (Neuropathic Pain Specialist Interest Group).

Ces recommandations, qui s'appliquent à toutes les DN sauf à la névralgie du trijumeau, sont hiérarchisées selon la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) qui permet de classer les recommandations selon le niveau de preuve de leur efficacité et d'établir ainsi des lignes de traitement.

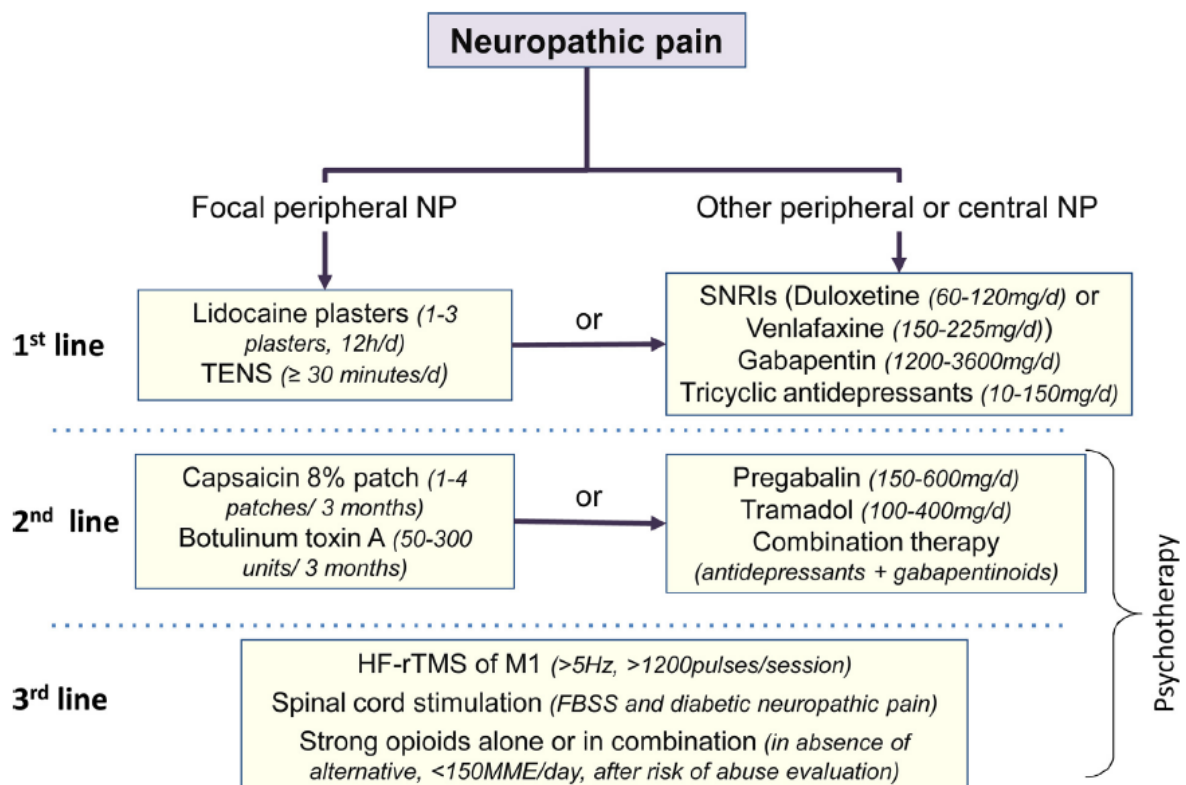
Ces recommandations sont reprises au niveau français et font fréquemment l'objet de présentations lors des congrès de la SFETD, le dernier ayant eu lieu à Lille. (11)

NB : seuls les traitements sur le marché depuis 2000 ont bénéficié d'une méthodologie robuste basée sur un haut niveau de preuve scientifique. D'autres produits commercialisés auparavant sont utilisés selon une efficacité basée sur l'expérience des prescripteurs, ce qui ne constitue pas une preuve scientifique et leur interdit d'être recommandés dans les textes officiels.

En avril 2020, un groupe de neurologues et de médecins spécialisés dans le traitement de la douleur ont publié un article donnant les dernières recommandations dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Cet article, rédigé sous l'égide de l'IASP et de la SFETD, a consisté en une méta-analyse des articles de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques depuis 2013, tout en s'appuyant sur les précédentes revues systématiques compilant les résultats d'articles publiés sur les douleurs neuropathiques depuis 1966 (hors névralgie du trijumeau).

Un nouvel algorithme décisionnel médical, psychologique et chirurgical a ainsi pu voir le jour. Il diffère des précédentes itérations en incluant, en plus de traitements pharmacologiques, des méthodes non médicamenteuses. (38)



**Recommandations françaises dans la prise en charge des DN en 2020 (Figure 13)**



En plus des médicaments évoqués ci-dessus, une association thérapeutique peut être tentée en 2<sup>ème</sup> intention. Même si elles ont un faible niveau de preuve, les associations testées avaient une meilleure efficacité qu'une monothérapie, laissant envisager :

- Une association duloxétine + prégabaline
- Une association gabapentine + opioïdes ou gabapentine + antidépresseur tricyclique.

Chez les personnes âgées, si les traitements sont identiques aux autres adultes, l'augmentation de posologie sera cependant beaucoup plus lente.

On ne peut conclure ni sur l'efficacité des cannabinoïdes, ni sur celle de la kétamine orale. Cependant, des perfusions de kétamine ou de lidocaïne pourraient se révéler efficaces en cas d'exacerbation ou de crise de douleur neuropathique. Elles pourraient être utilisées dans les centres antidouleurs en l'absence d'alternative thérapeutique et de façon ponctuelle.

L'éducation et la prévention du patient sont bien entendu indispensables :

- Ses symptômes douloureux sont causés par une lésion des fibres nerveuses
- Les antalgiques usuels (AINS, paracétamol) sont peu ou pas efficaces
- Les molécules prescrites sont utilisées dans d'autres indications mais ont une activité analgésique propre (antidépresseurs, anti-épileptiques)
- Informer sur l'efficacité, qui ne sera que partielle, du délai d'action, qui peut être de plusieurs semaines, des effets indésirables (qui surviennent lors de l'augmentation des doses mais qui sont réversibles), et du fait qu'il faudra probablement tester plusieurs traitements avant d'arriver à soulager le patient.

Même si les méthodes non médicamenteuses suivantes n'ont obtenu qu'un score GRADE faible, cela a permis d'aboutir aux recommandations suivantes :

- La neurostimulation TENS est recommandée en première lignes dans les DN périphériques focales (localisées) à raison de 30 minutes par jour
- La stimulation transcrânienne magnétique répétitive (rTMS) n'est recommandée qu'en troisième ligne
- La stimulation médullaire (SCS : spinal cord stimulation) n'est recommandée qu'en troisième ligne, pour les neuropathies diabétiques et chez les patients en échec de chirurgie rachidienne
- La thermocoagulation peut être utilisée dans les cas de douleurs post-zostériennes thoraciques.

Les autres méthodes non médicamenteuses ont obtenu des scores GRADE ne permettant pas de conclure à une efficacité ou non, voire en défaveur de leur utilisation.

La thérapie comportementale a quant à elle un faible niveau de recommandation. (38)

## 2. Au niveau européen

Au niveau européen, l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) met à jour, lorsque des découvertes sont réalisées, les lignes de conduite à tenir dans la prise en charge de la douleur neuropathique. Les dernières datent de 2010 et décrivent quelle molécule choisir en fonction de la pathologie à l'origine de la douleur neuropathique du patient.

A chaque pathologie sont données :

- Les différentes molécules présentant une indication pour la pathologie présentée et leur niveau d'efficacité (du plus au moins efficace : A, B, ou C)
- Les molécules déconseillées (pour cause d'inefficacité ou de manque d'information)
- Les molécules à privilégier en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>ème</sup> intention ou en fonction de leur efficacité.

Un tableau récapitulatif listant les molécules à utiliser en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention a pu être dressé dans le cadre des pathologies les plus étudiées. (39)

Etiologie de DN	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention
Polyneuropathie douloureuse (diabétique ou non, en-dehors de celle induite par le VIH)	Duloxétine, Gabapentine, Prégabaline, ATC, Venlafaxine LP	Opioides Tramadol
Douleurs post-zostériennes	Gabapentine, Prégabaline ATC, Patchs de lidocaïne	Capsaïcine Opioides
Névralgie du trijumeau	Carbamazépine Oxcarbazépine	Chirurgie
Douleur centrale	Gabapentine Prégabaline ATC	Cannabinoïdes (SEP) Lamotrigine, Opioides Tramadol (lésion médullaire)

### **Recommandations de prise en charge des DN d'étiologies les plus fréquentes (Tableau 8)**

En raison du faible nombre d'études, pour les pathologies suivantes, aucune ligne de conduite n'a pu être établie : seul le niveau d'efficacité de la molécule est donné. (39)

Etiologie de DN	Niveau A d'efficacité	Niveau B d'efficacité
Neuropathie induite par le VIH	Patchs de capsaïcine Cannabis fumé	Lamotrigine
Neuropathie post-traumatique ou post-chirurgicale	-	Toxine botulinique de type A, Amitriptyline
Radiculopathie chronique	-	-
Neuropathie induite par un cancer	Gabapentine	Amitriptyline Tramadol
Douleur du membre fantôme	Morphine, Tramadol	-
Neuropathie multi-étiologique	Bupropion, Levorphanol Cannabinoïdes (voie buccale, analogue synthétique)	Méthadone ATC (nortriptyline, clomipramine)

### **Molécules efficaces dans le traitement des DN d'étiologies moins fréquentes (Tableau 9)**

Les principes d'utilisation doivent être expliqués au patient :

- La prise en charge s'effectue par paliers
- La titration (augmentation progressive de la dose jusqu'à obtention de la dose minimale efficace) est indispensable pour prévenir ou atténuer les effets secondaires ; elle est poursuivie jusqu'au maximum toléré par le patient avant de parler d'échec
- La première évaluation d'efficacité se fait au cours du 1<sup>er</sup> mois ;
  - o En cas d'efficacité, le traitement est poursuivi pendant au moins 6 mois, après quoi on peut envisager une réduction progressive de posologie
  - o En cas d'échec, on substitue le traitement par un médicament d'une autre classe
  - o En cas d'efficacité partielle, on peut associer 2 traitements de 1<sup>ère</sup> intention de classe différente en tenant compte des effets secondaires de chacune des classes : ATC + anti-épileptique, IRSNA + anti-épileptique, opiacé + anti-épileptique, traitement topique (lidocaïne) + traitement de 1<sup>ère</sup> intention
- Une prise en charge des troubles associés (gabapentine si trouble du sommeil, prégabaline si anxiété, duloxétine si dépression et anxiété) et des autres types de douleurs associées sera également menée.

Dans tous les cas, les recommandations n'ont qu'une valeur informative puisque l'efficacité d'une molécule est imprévisible au niveau individuel.

Les molécules actives dans les douleurs neuropathiques n'ont le plus souvent qu'une efficacité partielle (seuls 30 à 50% des patients traités par les méthodes pharmacologiques obtiennent une diminution de plus de 50% de leur douleur ...). Ceci impose au médecin et au patient de définir des objectifs réalistes pour une douleur qui pourra être jugée acceptable sous traitement.

Le choix doit être fait au cas par cas en prenant en compte les comorbidités et les traitements associés, les effets secondaires attendus, les interactions médicamenteuses, voire les risques d'abus médicamenteux. (2)

Une des raisons des échecs du développement de nouvelles molécules antalgiques vient du fait qu'elles sont évaluées sur un type de douleur et non sur un mécanisme de douleur donné ; or, une même douleur peut être provoquée par des mécanismes différents ...

Selon des études épidémiologiques, de nombreux patients atteints de douleurs neuropathiques ne reçoivent pas de traitement antalgique adapté, et ce pour 2 raisons :

- Les étiologies complexes et multiples de ces douleurs rendent difficile l'établissement d'un diagnostic précis
- Les médicaments actuellement disponibles sur le marché sont insuffisamment efficaces.

## 2) Méthodes non médicamenteuses

### a) La kinésithérapie

Elle met en place différentes méthodes de soin des nombreuses étiologies responsables de DN :

- Rééducation : diminue modérément la douleur et la prise médicamenteuse ; améliore surtout la motricité, la qualité de vie et les activités physiques
- Application de chaud et froid : traitement des douleurs chroniques
- Massage : traitement des lésions médullaires mais inefficace sur les DN
- Neurostimulation : traitement des lésions médullaires, des douleurs post-opératoires (chroniques et aiguës), des radiculopathies, ainsi que des neuropathies diabétiques
- Stimulation transcrânienne magnétique : traitement des lésions médullaires, AVC, lésions du plexus brachial, névralgie du trijumeau via des ondes électromagnétiques
- Stimulation électrique corticale : traitement des lésions médullaires via des électrodes placées sur le crâne en fonction des régions dont on veut stimuler le fonctionnement.

Les techniques de rééducation sont adaptées à la pathologie du patient et apportent des bénéfices certains lorsqu'elles sont associées aux traitements médicamenteux :

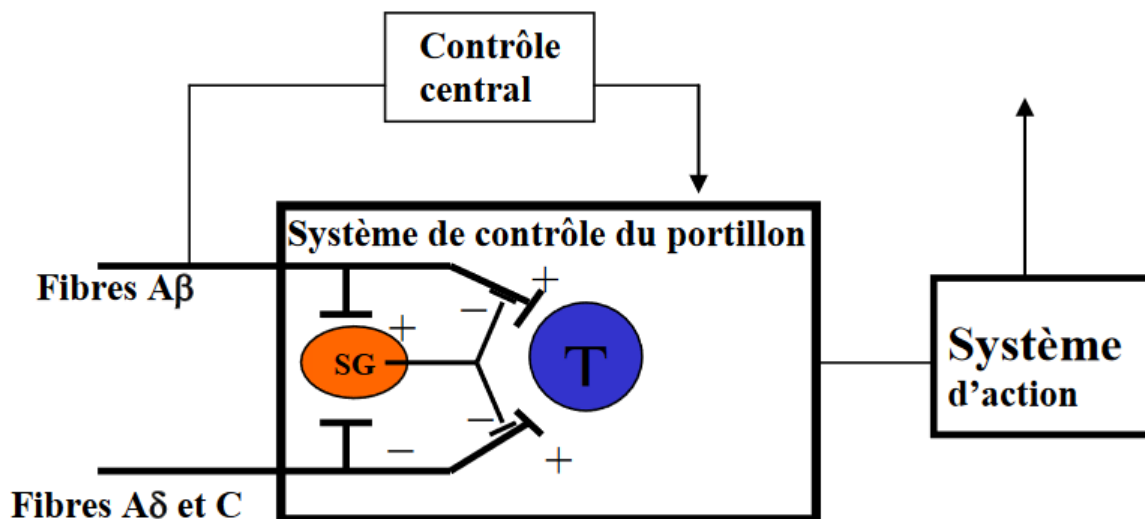
- Amélioration fonctionnelle aux niveaux micro- et macro-vasculaires
- Amélioration de la fonction endothéliale
- Diminution de la vasoconstriction et augmentation du flux sanguin
- Augmentation de la force musculaire et de la résistance cardio-respiratoire
- Diminution des comorbidités, comme l'hypertension et l'athérosclérose
- La natation et les exercices en milieu aquatique réduiraient l'inflammation, les œdèmes et la douleur dans les cas de douleurs neuropathiques périphériques. (40)

Les mécanismes impliqués seraient une diminution des cytokines pro-inflammatoires, une augmentation du BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) et de la NT-3 (Neurotrophine 3), impliqués dans la régénération axonale, mais également la libération endogène de médiateurs opioïdes (diminution de la douleur) et non opioïdes (endocannabinoïdes et corticostéroïdes, diminuant l'inflammation et la douleur). (41) (42)

## b) La neurostimulation

Le premier relais synaptique des voies de la douleur, situé au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière, n'est pas qu'un simple contact entre deux neurones : c'est un véritable centre de modulation et d'intégration du message nociceptif.

La neurostimulation transcutanée se base sur la théorie de la porte, ou effet « gate control » qui a lieu dans ce relais : la stimulation des fibres tactiles A $\beta$  bloque les réponses des fibres C nociceptives sur un trajet radulaire ou dans un métamère donné, par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur enképhalinergique situé dans la substance gélatineuse de Rolando (il libère des enképhalines qui se fixent à l'extrémité de la fibre nociceptive en position pré-synaptique, inhibant la libération de neurotransmetteurs). (43)



**Théorie de la porte ou « effet gate-control » (Figure 14)**

En plus de tirer parti de cet effet, la neurostimulation augmenterait la libération de neurotransmetteurs de type sérotonine et endorphine, ayant des effets anti-inflammatoires. (2) (44)

De manière générale, la neurostimulation est plutôt bien tolérée. Son efficacité dépend de la fréquence, de l'intensité, de la durée, et du nombre de sessions.

La neurostimulation périphérique comprend 3 sous-types de stimulation :

- La stimulation transcutanée électrique nerveuse (TENS) : technique la plus courante dans laquelle des électrodes sont placées sur la zone douloureuse à traiter, elle peut être mise en place chez un kinésithérapeute
  - o TENS basse fréquence : activation des récepteurs opioïdes de type  $\mu$
  - o TENS haute fréquence : activation des récepteurs opioïdes de type  $\delta$
  - o L'action analgésique est immédiate mais ne dure pas longtemps, expliquant que les patients puissent avoir recours à un neurostimulateur TENS portable
  - o Elle a un grade B de recommandation (présomption d'efficacité) et est recommandée dans la prise en charge de DN périphériques localisées (12)
- La stimulation périphérique nerveuse : des électrodes sont implantées de manière à toucher le nerf douloureux ; elle permet d'avoir une action plus durable
- La stimulation nerveuse de la racine : des électrodes sont implantées à la racine d'un nerf trop profond pour être directement stimulé.

Dans ce type de neurostimulation, un courant de faible intensité (inférieure au seuil de douleur) et de haute fréquence est appliqué afin de provoquer une paresthésie de la zone douloureuse (inhibition des fibres afférentes de gros diamètre).

Il est difficile de se prononcer en raison des différences entre les groupes dans chaque étude et dans les résultats obtenus. Il apparaît cependant que l'analgésie procurée par la méthode TENS augmente avec la « dose » (durée, fréquence, et nombre de séances). (45)

Il existe ensuite des moyens de neurostimulation centrale, pouvant être invasifs (et donc à ne réserver qu'aux patients réfractaires aux autres procédés) ou non.

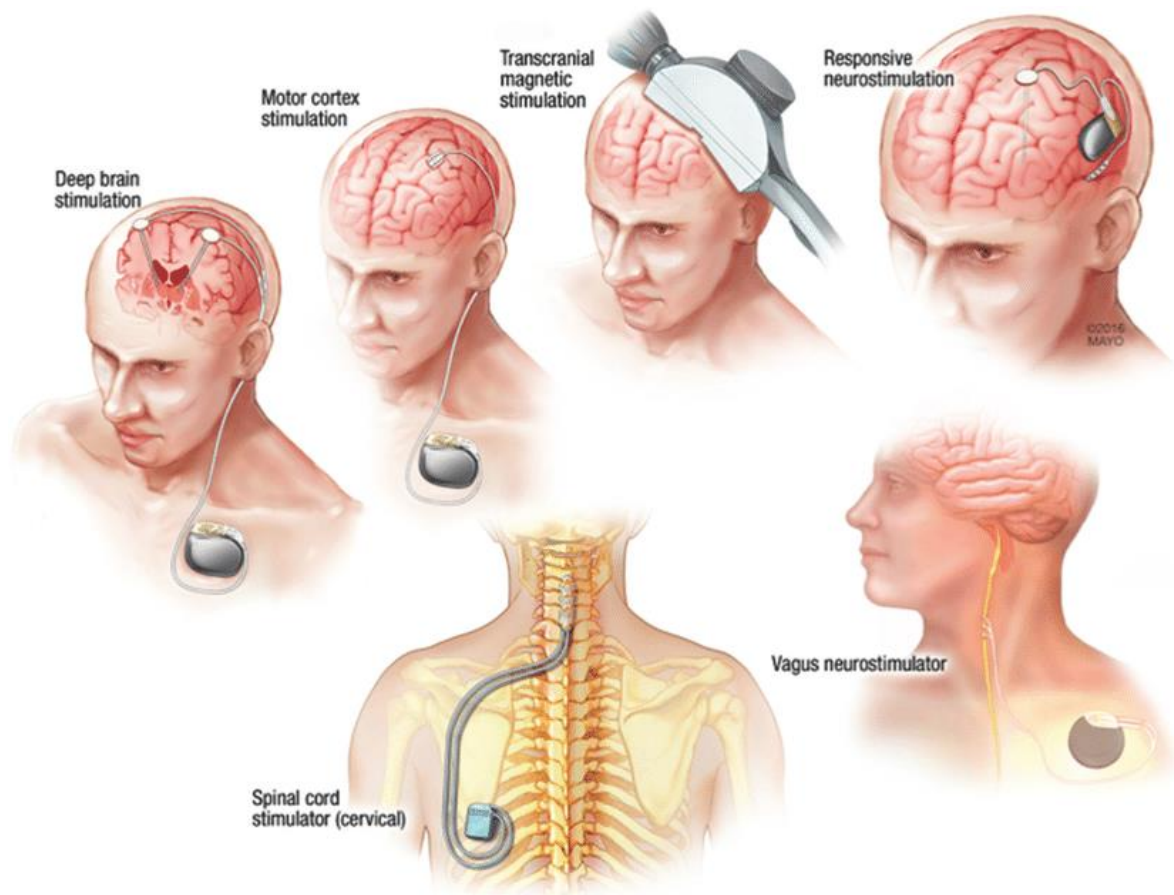


Concernant la neurostimulation centrale non invasive :

- La stimulation transcrânienne à courant constant (CCTS) :
  - Consiste à disposer des électrodes sur le crâne en fonction des régions dont on veut influencer le positionnement
  - Efficace sur les DN centrales, notamment induites par une SEP ou par des lésions médullaires ; efficacité modeste sur la névralgie du trijumeau
- La stimulation transcrânienne magnétique répétitive (rTMS) :
  - Consiste à appliquer un stimulateur magnétique placé au-dessus de la zone cible
  - Active des fibres passant par le cortex moteur et projetant à distance sur les zones douloureuses : effet similaire aux procédés invasifs mais de courte durée, nécessitant de répéter les séances
  - Efficace sur les neuropathies diabétiques et les radiculopathies.

Concernant la neurostimulation centrale invasive :

- La stimulation médullaire :
  - Consiste à implanter des électrodes dans l'espace épidual postérieur thoracique ou cervical afin d'obtenir une paresthésie (effet médié par les fibres larges A $\beta$ )
  - Elle serait plus efficace que la stimulation périphérique sur les syndromes et DN centrales (grade B, recommandée dans la prise en charge de lombosciatiques chroniques postopératoire avec radiculalgie prédominante) (12)
- La stimulation cérébrale profonde :
  - Consiste à implanter une électrode dans la région du cerveau correspondant à la zone douloureuse
  - Utilisée dans le cadre des douleurs chroniques rebelles
- La stimulation du cortex moteur : consiste à implanter des électrodes dans la région motrice du cerveau correspondant à la zone douloureuse et à exercer une stimulation cyclique d'intensité inférieure au seuil de la douleur. (45) (40)



**Différentes méthodes de neurostimulation centrale (Figure 15) (46)**

### c) L'ostéopathie et la chiropraxie

Ces techniques s'appuient sur un concept d'unité fonctionnelle vertébrale. Elles s'intéressent donc à l'ensemble du rachis, à la différence de la médecine conventionnelle qui ne s'intéresse qu'aux étages correspondant à la douleur.

Les bénéfices sont nombreux :

- Amélioration de l'amplitude articulaire, de l'activité motrice et de la proprioception
- Diminution des contractures musculaires en raison de la modification de l'excitabilité des motoneurons et de la stimulation des fibres de petit calibre permises par l'étirement vif des mécanorécepteurs articulaires et musculaires
- Diminution des contraintes mécaniques et de la pression intradiscale permises par le mouvement segmentaire d'une vertèbre par rapport à l'autre ou par la séparation des surfaces articulaires des articulations inter apophysaires postérieures
- Augmentation du seuil de tolérance à la douleur. (47)

Dans le cadre des douleurs neuropathiques, l'ostéopathie se montre utile notamment dans la prise en charge des douleurs liées à un syndrome du canal carpien ou du canal tarsien. Mais elle a également un champ d'action plus vaste via des manipulations :

- Directes : de haute vitesse et de faible amplitude, sur des muscles et des tissus mous
- Indirectes : techniques d'ostéopathie ligamentaire, points d'acupression, ostéopathie dans le champ crânien. (48)

La chiropraxie se concentre davantage sur la colonne vertébrale, et il a été montré sur des rats ayant des lésions médullaires une diminution de la douleur via une thérapie de manipulation spinale de faible vélocité et d'amplitude variable (LVVA-SM).

Une simple séance ne permet qu'une analgésie de courte durée, mais des sessions répétées sur un mois permettraient un soulagement durable, d'environ une année. (49)

## d) Les méthodes « naturelles »

### 1. Mesures hygiéno-diététiques à adopter :

- L'arrêt du tabac :

Le tabac est étroitement lié aux neuropathies via de multiples mécanismes : vasoconstriction empêchant l'apport en nutriments nécessaire à la régénération axonale, désoxygénation entraînant une hypoxie tissulaire, substances oxydantes de la cigarette, ...

L'apport en nicotine, même seule sous la forme de patchs lors du sevrage tabagique, peut également augmenter l'intensité des douleurs. (50) (51)

- Les bains chauds :

En plus d'être relaxants (favorisent le relâchement musculaire et la vasodilatation), ils peuvent soulager la douleur en fonction de sa cause. Il faut toutefois user de précaution : les neuropathies pouvant être responsables d'hypo-esthésie, il y a un risque de brûlure chez ce type de patient.

- Le sport :

En plus de l'impact social et de la libération de substances endogènes responsables d'une diminution de la douleur (médiateurs opioïdes et non opioïdes, ...), une activité physique régulière est indispensable à la bonne santé cardiovasculaire, laquelle peut préserver ou à l'inverse aggraver une neuropathie si elle est déficiente. Il est d'autant plus important chez le patient diabétique. (41) (42)

- Le régime alimentaire :

Les aliments riches en anti-oxydants peuvent aider à réduire l'inflammation.

Préconiser un régime alimentaire adapté à chaque patient et à sa maladie pour réduire les risques de neuropathies en découlant (diabète ...).

Il faut limiter l'alcool, qui peut lui aussi être responsable de neuropathies. (52)

## 2. Les compléments alimentaires

Une bonne hygiène de vie constitue une base essentielle dans la prise en charge des DN. Elle peut par exemple éviter ou limiter leur apparition chez les diabétiques, une hyperglycémie fréquente étant à l'origine de neuropathies périphériques.

Une alimentation variée est également indispensable car elle limite l'apport en toxines ou en métaux lourds et laisse le temps à l'organisme de les éliminer. (53)

La vitamine E est un anti-oxydant qui interfère avec le MIF (facteur d'inhibition de la migration des macrophages), cytokine pro-inflammatoire majeure associée à de nombreuses maladies inflammatoires ainsi qu'à la tumorigenèse. Elle contribue ainsi à la réduction de l'inflammation et à la douleur qui en découle (grade B). (54)

Les vitamines B9 et B12 jouent un rôle essentiel dans la bonne santé nerveuse. Une supplémentation en ces vitamines, ainsi qu'en vitamines B1 et B6 peut donc être importante chez les patients en carence. L'une des origines de ces carences pouvant être l'alcoolisme, la réduction de l'alcool occupe donc une place d'autant plus importante.

La vitamine D jouerait également un rôle dans les DN. Une supplémentation peut donc être indispensable en cas de carence (sujet âgé, peu exposé au soleil, ...).

L'acétyl-carnitine, présente dans les viandes et les plantes, interfère avec le métabolisme des MAP kinases, ce qui favorise la régénération nerveuse et donc diminue les DN. Elle serait surtout utile dans le cadre des neuropathies dues au VIH, post-chimiothérapiques, diabétiques, ainsi que dans le cadre de la prévention de l'hyperalgésie postopératoire.

L'acide alfa-lipoïque est un puissant anti-oxydant qui agirait par inhibition sélective des canaux calciques voltages dépendants et par diminution de l'excitabilité cellulaire. Il a un grade A de recommandation dans le cadre de la neuropathie diabétique par voie IV.

Les aliments riches en  $\omega$ -3, dont font partie les poissons gras, en aidant à réduire l'inflammation et en contribuant à la bonne santé du système nerveux, pourraient prévenir les neuropathies.

La N-acétylcystéine est un anti-oxydant qui pourrait diminuer la douleur en agissant sur certaines enzymes responsables des douleurs neuropathiques.

La glutamine est un acide aminé essentiel qui pourrait aider à protéger le système nerveux.

Le poivre de cayenne contient de la capsaïcine, qui diminue l'intensité du signal douloureux.

Le magnésium et le calcium, en diminuant les crampes, peuvent limiter les crampes musculaires, qui exacerbent les douleurs neuropathiques. (52)

### 3. La phytothérapie

- Le cannabis :

Les cannabinoïdes extraits de la feuille de *Cannabis sativa*, constituant les principes actifs, sont constitués à 90% de THC (Tetrahydrocannabinol) et de CBD (Cannabidiol), qui ont des propriétés anti-émétiques, anti-inflammatoires, et stimulant l'appétit.

Il est utilisé au Canada dans le traitement des douleurs neuropathiques associées à la SEP sous forme de spray. Il est utilisé dans d'autres pays sous forme d'herbe à usage médical.

Il semble avoir des effets sur les neuropathies induites par le VIH, sur les DN centrales (SEP), et les douleurs d'origine cancéreuse.

Il entraîne une amélioration de la douleur, de la qualité du sommeil, ainsi qu'une diminution de l'impression de sévérité de la maladie.

- L'aconit (*Aconitum napellus*) :

Sa racine contient un alcaloïde, la lappaconitine, qui a des propriétés antalgiques en diminuant l'expression de récepteurs impliqués dans les douleurs chroniques inflammatoires et les DN. Il est principalement utilisé chez les patients diabétiques ayant des DN périphériques.

- La coloquinte vraie (*Citrullus colocynthis*) :

Avec ses effets analgésique et anti-inflammatoire, elle réduit les DN du diabétique.

- Goshajinkigan :

Il s'agit d'un complexe de 10 plantes médicinales japonaises retardant l'arrivée des symptômes liées aux douleurs neuropathiques induites par l'oxaliplatine.

- Les huiles essentielles ;

Les huiles essentielles de camomille romaine et de lavande vraie améliorent la circulation sanguine et ont des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. (52) (55)

## e) Les autres procédés

### 1. La thermocoagulation (ou électrocoagulation) :

La thermocoagulation repose sur la plus grande sensibilité à la chaleur des plus petites fibres nerveuses pour supprimer la douleur tout en conservant la sensibilité des autres fibres.

Il s'agit d'un processus faiblement invasif qui consiste à coaguler un nerf à 70-85°C en utilisant la radiofréquence. Elle présente peu d'effets indésirables.

Dans le cas de la névralgie du nerf glossopharyngien, ce processus montre de bons résultats sur le long terme, avec les trois quarts des patients qui n'éprouvent plus ou quasiment plus de douleurs au bout d'un an. Ce soulagement persiste jusqu'à plus de 12 ans chez le tiers des patients. Chez le reste des patients, chez qui la douleur revient, elle est plus facilement soulagée à l'aide des traitements médicamenteux classiques. (56)

### 2. Le Gamma-knife :

Cette technique, assez similaire à la thermocoagulation, consiste à cibler la base d'un nerf à l'aide de rayonnements ionisants  $\gamma$ , afin de le détruire et de supprimer la douleur.

Son efficacité dépend de la dose administrée et de la zone à traiter : dans le cas d'une étude sur la névralgie du trijumeau menée sur 68 patients, une dose de 85 Gy s'est révélée bien plus efficace qu'une dose de 80 Gy, aussi bien sur le court terme que sur le long terme en ce qui concerne le soulagement de la douleur, mais provoque plus d'effets indésirables notables. (57)



## f) Les pratiques psycho-corporelles

### 1. La miroir-thérapie :

Cette technique mise au point par Ramachandran dans les années 2000, s'adressant aux patients amputés, repose sur une sorte de boîte équipée d'un miroir placé sagittalement.

Le patient place son membre amputé dans la boîte et laisse le membre non amputé à l'extérieur, lequel sera réfléchi par le miroir. Le patient oublie alors son membre amputé et voit à la place le reflet du membre sain, ce qui produit l'illusion corticale que le membre amputé ne l'est plus. On demande ensuite au patient d'effectuer quelques mouvements simples, ce qui lui permet d'interpréter ces mouvements comme étant effectués par le membre atteint.

De façon générale, la miroir-thérapie stimule la neuroplasticité cérébrale et permet de restaurer le cortex moteur par réorganisation thalamique. Outre les amputés, cette technique peut donc être utilisée dès qu'il existe un problème de schéma corporel : algodystrophies, rééducation des extrémités (mains et pieds), AVC. (47)

Dans un essai conduit chez des patients souffrant de SDRC, l'utilisation quotidienne du miroir en plus d'autres exercices d'imagerie mentale a permis une nette amélioration fonctionnelle et douloureuse des patients. (58)

## 2. L'hypnose :

L'hypnose est définie comme un état modifié de conscience avec des modifications des zones d'activations cérébrales. On constate sous hypnose une activation des régions occipitales, pariétales précentrales ainsi que des régions préfrontales et cingulaires : le sujet réagit comme s'il voyait, sentait et bougeait vraiment, le rendant à la fois acteur et observateur.

Ces activations sont concomitantes d'une désactivation du précunéus et du cortex cingulaire postérieur, dont les fonctions sont la régulation de l'interaction cognitive, perception et contrôle moteur en relation avec l'état émotionnel, attentionnel ou motivationnel du sujet.

Ainsi, selon l'état de conscience du sujet, on constate une augmentation de la modulation fonctionnelle des zones impliquées dans les aspects de la douleur, ayant plusieurs conséquences :

- Une modification des processus attentionnels des stimuli nociceptifs perçus
- Une organisation des réponses comportementales (motrices) les plus adaptées aux stimuli douloureux
- Une modulation de la perception de la douleur.

Différentes études histologiques montrent que les stratégies psychologiques peuvent moduler le réseau de la douleur en faisant intervenir des zones riches en endorphines, qui jouent un rôle important dans le système inhibiteur descendant de la douleur, au même titre que le font les techniques pharmacologiques classiques. (47)

Si l'hypnose a prouvé son efficacité dans la diminution de la douleur chronique de multiples origines (douleurs cancéreuses, fibromyalgie, mixtes, ...), on ne trouve cependant que très peu d'occurrences d'études portant sur une potentielle efficacité de l'hypnose sur les DN. (59)

On relève cependant dans la littérature le cas d'une patiente multi-réfractaire aux différents traitements, hypnotisée à l'aide de réalité virtuelle (confère une aide visuelle, la partie auditive étant gérée par un hypnothérapeute à côté, qui parle constamment à la patiente), et chez qui il a été observé une réduction de 33% de ses douleurs et de 36% de l'inconfort de ses douleurs. Mais ce procédé a demandé de nombreuses séances (33 séances d'une heure sur 6 mois). (60)

### 3. La méditation :

Les états méditatifs sont de plus en plus étudiés depuis quelques années et mettent en évidence des résultats encourageants sur la gestion de la douleur.

Il en ressort globalement pour des volontaires comparés à eux-mêmes avant et après une séance une diminution de 30 à 40% de l'intensité de la douleur.

On a également pu noter une très nette amélioration globale du ressenti vis-à-vis de la maladie (diminution de l'aspect désagréable de l'ordre de 57%). (47) (61)

La méditation fait partie du champ vaste des thérapies comportementales, qui visent à éliminer les pensées négatives qui nuiraient à l'efficacité du traitement ou pourraient aggraver l'état du patient, physiquement ou psychiquement (dépression).

Elle modifie la perception subjective de la douleur en opérant un découplage entre les circuits cognitifs et sensoridiscriminatifs, aboutissant à une sorte d'indifférence au stimulus. Elle permet ainsi au patient d'avoir le contrôle sur sa situation.

En diminuant l'anxiété, l'hyperactivité, et permettant le relâchement musculaire, elle augmente l'efficacité du traitement. (44) (54)

Les thérapies cognitivo-comportementale ont un grade B de recommandation et peuvent être proposées dans la prise en charge de n'importe quelle douleur neuropathique. (12)

## g) Les médecines « énergétiques »

### 1. L'acupuncture :

L'acupuncture fait partie d'une médecine traditionnelle chinoise reposant sur l'organisation de points en méridiens (il en existe 12 principaux) qui permettent le flux de « Qi ». Ce flux serait régulable par l'insertion d'une aiguille.

Si les caractéristiques électriques décrites sont controversées, des phénomènes mécaniques ont été étudiés et il semble exister une correspondance entre les méridiens et le tissu conjonctif, considéré comme un médiateur d'informations vers le niveau cellulaire.

Ce stimulus mécanique permettrait la transcription en signaux bioélectriques ou biochimiques à l'origine des effets montrés dans la littérature : augmentation de la capacité de liaison des récepteurs morphiniques  $\mu$  et  $\delta$ , action anti-inflammatoire et antalgique, amélioration de la circulation permettant la restauration du nerf. (47)

L'acupuncture est couramment utilisée pour soigner les maux de tête, les douleurs articulaires et les douleurs au dos. (62)

L'électro-acupuncture a montré une efficacité localisée sur des patients atteints de brûlures sévères. (40)

Une méta-analyse de plusieurs études semble cependant montrer que, si l'acupuncture ne provoque pas d'effet indésirable, elle n'apporte que pas ou très peu d'amélioration de la douleur neuropathique. On ne peut cependant pas encore définitivement se prononcer, étant donné le manque d'études à l'heure actuelle. (63)

L'acupuncture a toutefois un grade B de recommandation et peut être proposée dans la prise en charge de la douleur post-zostérienne. (12)

## 2. L'auriculothérapie :

Cette réflexothérapie s'appuie sur l'organisation de l'oreille sous forme de carte électrique avec gradation de résistances synchrones à la pathologie de l'organe selon 196 points, dont la ponction entraîne une modification des quanta d'informations véhiculés vers l'organe lésé (une étude en résonance magnétique montre que la stimulation auriculaire du point correspondant au pouce correspond exactement à l'image de la stimulation directe du pouce).

Si les mécanismes neurophysiologiques de l'auriculothérapie restent à approfondir, des méta-analyses montrent son efficacité dans la diminution de la douleur. En périopératoire, l'auriculothérapie permet de diminuer la consommation d'analgésique. (47)

Dans une étude menée sur 24 patients souffrant de douleurs neuropathiques provoquées par des lésions médullaires, des spécialistes ont mis en place 5 aiguilles placées sur 5 zones différentes, de façon identique pour les 2 oreilles. Les aiguilles tombent au bout de 3 à 7 jours. Le « traitement » est renouvelé au bout d'une semaine, et ce pendant 8 semaines.

Les résultats montrent une diminution modérée de la douleur dès la quatrième semaine de traitement, ce soulagement se poursuivant également à la huitième semaine. Aucune donnée n'est précisée quant à l'efficacité du traitement sur le long terme. (64)

### 3) Traitements non recommandés

Si certains traitements ne sont pas inefficaces, ils ne sont pas recommandés en raison du manque de preuve de leur efficacité dans la prise en charge des douleurs neuropathiques :

- Capsaïcine en crème, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- Anti-épileptiques : carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, zonisamide
- La clonidine (agoniste des récepteurs adrénergiques de type  $\alpha_2$ ) en application topique
- Les antagonistes des récepteurs NMDA (mémantine, dextrométorphane) à l'exception de la kétamine, utilisée dans la douleur complexe et réfractaire aux traitements conventionnels, mais non recommandée car son profil de sécurité reste méconnu
- Le tapentadol (agoniste opioïde faible des récepteurs  $\mu$ ).

De la même façon, certains traitements peuvent être déconseillés par l'insuffisance de preuves d'efficacité ou par les risques liés au traitement :

- Bien que le cannabis ait montré son efficacité, les cannabinoïdes sont déconseillés en raison du faible recul sur son usage à long terme et les risques de mésusage
- Le valproate de sodium, malgré un mécanisme prometteur, est également déconseillé du fait du très faible nombre d'études réalisées.

A l'inverse, certaines thérapeutiques sont fortement déconseillées :

- La mexilétine, un anti-arythmique analogue de la lidocaïne, entraîne une diminution de l'allodynie mécanique et des douleurs neuropathiques induites par des agents cytotoxiques ; elle est fortement déconseillée en raison de ses effets cardiovasculaires
- Le lévétiracetam est fortement déconseillé du fait de son inefficacité dans le traitement des douleurs neuropathiques ainsi que d'importants effets indésirables.

Enfin, les combinaisons de traitements ne sont pas recommandées en première intention car elles ne montrent pas d'efficacité accrue vis-à-vis d'un traitement seul. Ce propos est cependant à nuancer du fait de la diversité des mécanismes physiopathologiques mis en jeu qui ne permet pas de prédire l'efficacité des combinaisons de traitement dans tous les types de DN. (11)

#### 4) Prise en charge chez l'enfant

Si les douleurs neuropathiques sont plus communes chez l'adulte car une majorité résulte des complications du diabète et d'AVC, on observe cependant une augmentation de ces douleurs chez les enfants et les adolescents.

On retrouve entre autres : SDRC, douleurs du membre fantôme, lésion médullaire, douleur post-opératoire, neuropathie auto-immune et neurodégénérative (syndrome de Guillain-Barré, maladie de Charcot), neuropathies causées par le cancer et son traitement.

Parmi toutes ces causes, la plus fréquente chez l'enfant est la douleur du membre fantôme, en raison de la multitude de causes ayant pu l'entraîner (malformation congénitale, trauma, infection, cancer).

Les douleurs se manifestent et se diagnostiquent de la même manière que pour l'adulte.

La prise en charge reste similaire à celle de l'adulte (en termes de grades de recommandations, hygiène de vie, rééducation, ...) mais les médicaments utilisés, même s'ils restent issus des mêmes classes, sont restreints en raison de leur âge minimal d'utilisation :

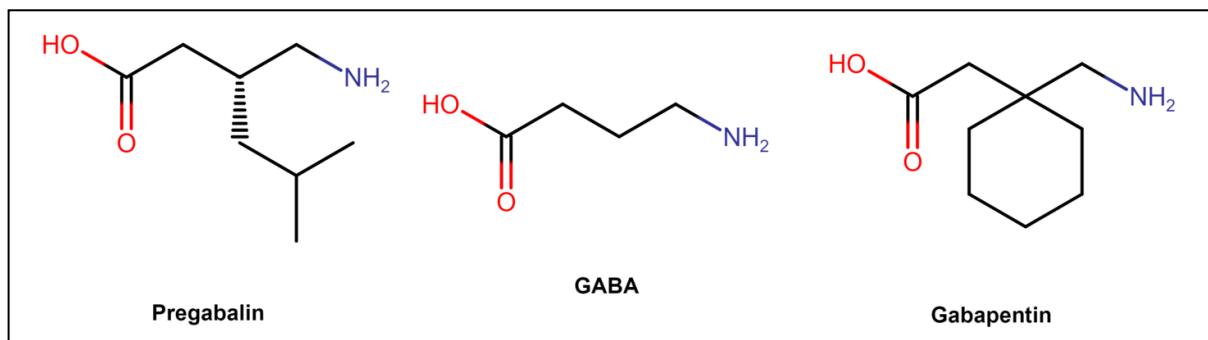
- A partir de 6 ans : même si hors AMM
  - o Amitriptyline, à raison de 0,3 – 1 mg/kg/j
  - o Gabapentine, à raison de 10 – 30 mg/kg/j
  - o Lidocaïne en patchs pour les DN périphériques localisées
- A partir de 15 ans : tramadol
- Déconseillé chez l'enfant : prégabaline, venlafaxine, capsaïcine, lidocaïne
- Contre-indiqué chez l'enfant : duloxétine. (65)

La psychothérapie et la kinésithérapie doivent aussi être proposées. (38)

### III. Le Lyrica® : place dans la DN et rôle du pharmacien

#### 1) Pharmacologie de la molécule

La prégabaline est un autre analogue structurel du GABA qui se lie à la protéine  $\alpha_2\delta$  des canaux calciques voltage-dépendant pré-synaptiques, d'où une modification de l'influx de calcium dans la cellule entraînant la réduction de la libération des neurotransmetteurs activateurs (glutamate, noradrénaline, substance P). (66)



**Structure chimique du GABA (acide gamma aminobutyrique) et des gabapentinoïdes utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques (Figure 16)**

Le Lyrica®, commercialisé par le laboratoire Pfizer, a obtenu, par procédure centralisée, l'AMM le 6 juillet 2004 dans le cadre du traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Elle a vu ses indications s'étendre depuis, avec le traitement des troubles anxieux généralisés (TAG) de l'adulte le 20 mars 2006, et le traitement des douleurs neuropathiques centrales et périphériques de l'adulte le 7 septembre 2006. (67)

Il est à noter que seul le princeps (Lyrica®) a l'indication pour le traitement des DN. Ses génériques n'ont pour indication que le traitement des TAG et de l'épilepsie.

La molécule existe sous 2 formes galéniques :

- Sous forme de gélules, la plus courante, on retrouve le princeps et ses génériques ; plusieurs dosages existent : 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg
- Sous forme de solution buvable, recommandée pour les patients souffrant de troubles de la déglutition, seul le princeps existe ; son dosage est de 20 mg/mL.



Sa posologie maximale est de 600 mg en 2 ou 3 prises/jour, au moment ou en dehors des repas.

L'instauration du traitement est progressive. Le traitement est réévalué au bout de 3 à 7 jours après quoi, selon la réponse et la tolérance, il convient d'augmenter la posologie. Une nouvelle évaluation est effectuée après une semaine, après laquelle un nouveau dosage peut être adopté, et ainsi de suite jusqu'au maximum de 600 mg par jour si nécessaire.

S'il a lieu, l'arrêt du traitement sera progressif, sur une période d'une semaine pour éviter un syndrome de sevrage avec insomnie, nausées, diarrhée.

En termes de pharmacocinétique :

- Absorption :
  - o Rapide à jeun (pic plasmatique obtenu en moins d'une heure), retardée après un repas (pic plasmatique obtenu en 2,5h mais sans conséquence clinique)
  - o Biodisponibilité > 90%, quelle que soit la posologie
  - o Equilibre plasmatique atteint en 24 à 48h après une prise biquotidienne
- Distribution :
  - o Passage de la barrière hémato-encéphalique pour atteindre son récepteur central
  - o Volume de distribution > 0,6 L/kg : bonne diffusion tissulaire
- Métabolisme : très faible, pas d'interaction avec le cytochrome P450
- Elimination : quasi-exclusivement rénale (98%), d'où une adaptation nécessaire en cas d'insuffisance rénale, même modérée (< 60 mL /min). Demi-vie de 6,3h.

Une diminution de la douleur de plus de 50% a été observée chez la moitié des patients à 600 mg/j, et chez 40% des patients à 300 mg/j. A cela s'ajoutent une amélioration des insomnies dues aux neuropathies ainsi qu'une amélioration globale de l'état de santé et de l'humeur.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une somnolence légère à modérée (vigilance de niveau 2) et des étourdissements. Leur fréquence augmenterait avec la posologie.

Les interactions décrites concernent une potentialisation des effets sédatifs de l'oxycodone, de l'éthanol et du lorazépam, avec risques de baisse des fonctions cognitive et motrice.

La prégabaline est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante, d'où la nécessité d'une contraception chez la femme en âge de procréer. Elle est aussi déconseillée chez les enfants en raison du manque d'études les concernant, aussi bien en termes d'efficacité que de sécurité.

Il n'y a pas de contre-indications strictes, hormis une hypersensibilité à la molécule. (68)

Depuis 2020, la prégabaline n'est plus recommandée en première intention, au profit de la gabapentine, en raison de son profil efficacité – tolérance plus défavorable.

Si les études récentes menées à grande échelle ont montré que des doses de prégabaline usuelles (300 mg/j) avaient une efficacité à peine supérieure à un placebo, la prégabaline reste cependant une molécule de deuxième intention. (38)

## 2) Mésusage, dépendance et toxicomanie

### a) Mésusage et effets recherchés

La prégabaline est souvent prescrite dans des indications qui sortent de son AMM : troubles bipolaires, troubles de l'attention et hyperactivité, syndrome des jambes sans repos (indication obtenue aux Etats-Unis), névralgie du trijumeau, douleurs nociceptives.

Elle est également fréquemment prescrite dans le cadre du sevrage alcoolique et aux opiacés, dans lesquels elle semble avoir une efficacité, qu'il reste toutefois encore à prouver. (69)

En raison de son profil pharmacocinétique (métabolisme négligeable, pas de liaison aux protéines), aucun STP (Suivi Thérapeutique Pharmacologique) n'est recommandé, même si un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale est nécessaire. (66)

La prégabaline n'est pas connue pour être active sur des récepteurs associés aux risques de toxicomanie. Sa prescription doit toutefois faire l'objet d'une évaluation rigoureuse par le médecin chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou des signes de mésusage (développement d'une tolérance, comportement de *craving*, augmentation de dose). (70)

Elle a un effet addictogène plus important que la gabapentine en raison de son absorption (linéaire vs non linéaire avec plateau pour la gabapentine) et de son action (pic plasmatique en 1h vs 3-4h pour la gabapentine) toutes 2 plus rapides. Sa demi-vie est de 6 heures.

Les effets rapportés et recherchés sont nombreux :

- Euphorie, amélioration de la sociabilité, effets « cannabis-like » et « zombie-like »
- Effets sédatifs similaires aux opiacés et aux benzodiazépines
- A l'inverse, aide au sevrage des opiacés
- Effets psychédéliques et entactogènes semblables à la MDMA (ecstasy).

Ces effets font de la prégabaline un « psychotrope idéal » à usage récréatif. Elle se prend surtout par voie orale, mais d'autres modes de prise existent : IV, rectal (*plugging* : injection d'une solution), fumée, *parachuting* (consiste à vider la gélule dans une feuille à rouler et l'ingérer)).

En cas de forte absorption, il a été rapporté des effets de sevrage (nausées, insomnie, maux de tête, diarrhée) et de tolérance se développant rapidement. (69)

## b) Toxicomanie en Europe

L'utilisation de la prégabaline a fortement progressé en Europe, notamment aux niveaux britannique et scandinave : elle figure parmi les 3 substances pharmaceutiques les plus notifiées à l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies en 2009.

Il a été montré un effet renforçant (incitant à répéter la consommation) pour la prégabaline seule chez l'animal, avec un risque d'abus et de mésusage au moins équivalent à celui des benzodiazépines, en partie dus à une tolérance qui se développe très rapidement.

Des études européennes ont montré des interactions entre la prégabaline et les opioïdes :

- Levée de la tolérance aux effets déresseurs respiratoires des opioïdes : l'association d'une faible dose de prégabaline à une dose de morphine, qui n'entraîne pas de dépression respiratoire si elle est donnée seule, aboutit à une dépression respiratoire
- Augmentation du risque de décès d'un facteur 3 chez des sujets présentant une dépendance aux opioïdes exposés à la prégabaline
- Prévalence d'usage de la prégabaline supérieure d'un facteur 4 chez des sujets décédés consommant de l'héroïne. (71)

Ceci a conduit à mettre en place une surveillance particulière par l'Agence Européenne des Médicaments dans le cadre du Plan de Gestion des Risques accompagnant la commercialisation des médicaments contenant de la prégabaline. (72)

Ce problème d'abus et de toxicomanie a également pu être constaté en Amérique du Nord.

## 1. Toxicomanie des gabapentinoïdes au Royaume-Uni :

En 5 ans, il a été relevé une augmentation de la prescription de 350% pour la prégabaline et de 150% pour la gabapentine. On relève de plus un fort trafic de prégabaline en prison.

En Ecosse, ils sont utilisés comme potentialisant les effets de la méthadone.

La gabapentine est également utilisée comme agent coupant de l'héroïne.

Ces différents problèmes ont conduit la Grande-Bretagne à classer la prégabaline et la gabapentine au même niveau que les benzodiazépines en avril 2019. (69)

## 2. Etude médico-légale toxicologique en Finlande en 2010-2011 :

La prégabaline a été retrouvée chez 2,3% des personnes décédées pour une cause toxicologique, la moitié était due à un usage détourné, et c'était la principale drogue dans 10% de ces cas.

La gabapentine a été retrouvée chez 0,31% des personnes, 20% étaient dus à un usage détourné, et c'était la principale drogue dans 5% de ces cas.

Le gabapentinoïde n'était jamais pris seul : on le retrouve en grande majorité (90%) pris avec un opioïde, ou autrement avec une benzodiazépine ; mais l'association prégabaline + alcool est peu retrouvée (cette donnée est à exploiter d'un point de vue thérapeutique).

L'association prégabaline + opioïde est bien plus mortelle qu'une très forte dose de prégabaline seule, où les chances de survie sont importantes.

Les toxicomanes aux gabapentinoïdes sont plus jeunes (30 ans, classe d'âge identique que les toxicomanes aux opioïdes) que les patients en faisant un usage thérapeutique (58 ans).

Ces résultats ne sont pas extrapolables au reste de la population puisque la toxicomanie se retrouve davantage dans la population subissant des investigations médico-légales, mais ils constituent néanmoins un reflet non négligeable de la situation dans la population générale. (73)

### 3. En France :

L'usage abusif de la prégabaline en France est un phénomène récent. On relève son apparition en 2011, et plus marqué depuis le second semestre 2018, avec des prescriptions hors AMM dans un contexte de forte pression pour réduire le recours aux benzodiazépines. Le même problème a pu être constaté pour la gabapentine, bien qu'elle soit 5 fois moins utilisée. (74)

En raison de la consommation croissante et de l'utilisation hors AMM de la prégabaline, un suivi prospectif d'addictovigilance a été mis en place en juin 2014. Il surveille l'usage des substances psychoactives dans le cadre du programme national OPPIDUM. (75).

La majorité des cas ont été rapportés dans un contexte de polyconsommation, de nomadisme médical et/ou pharmaceutique et de consommation d'alcool associée.

Si le comité technique des CEIP considère qu'il n'y a pas de signal majeur d'abus de la prégabaline en France, le suivi national d'addictovigilance montre une augmentation :

- Des notifications spontanées d'abus
- Du nombre de falsifications d'ordonnances
- De l'utilisation et de l'obtention illégale de prégabaline dans les populations à risque (traités par des médicaments de substitution aux opiacés ou avec antécédents d'abus).

En mai 2015, une étude de cohorte composée de 13 869 patients a été menée sur des patients traités par prégabaline (62,7%), gabapentine (14,2%) ou duloxétine (23,2%) :

- Un abus a été constaté chez 13% des patients du groupe prégabaline, 6,6% du groupe gabapentine, et 10% du groupe duloxétine
- Parmi les médicaments consommés dans l'année précédant l'inclusion, la méthadone est retrouvée comme associée à ce risque
- Les facteurs associés à l'abus de prégabaline étaient : âge jeune, pathologie responsable de douleurs chroniques (sclérose en plaques, neuropathie), trouble de la personnalité, nombre élevé de prescripteurs distincts
- Les patients qui augmentent les doses de prégabaline le font dès les premiers mois de traitement ; plus de la moitié des patients débutant un traitement par prégabaline ne reçoit qu'une seule délivrance du médicament. (67)

Depuis 2014, plusieurs pays ont pris des mesures de contrôle relatives à la prégabaline, dont la Norvège, et la Suède.

En réponse à ces problèmes, le Comité Technique des CEIP de mars 2019 propose les solutions suivantes :

- Limiter la durée maximale de prescription de la prégabaline à 12 semaines, la prescription devant se faire sur une ordonnance sécurisée
- Mener des actions d'information et de formation sur le potentiel d'abus auprès des professionnels de santé et rappeler les indications
- Systématiser la recherche de prégabaline dans les analyses de décès d'origine toxicomane.

Ces mesures risquant de reporter la consommation vers la gabapentine, peu utilisée et moins mésusée, il faudra prendre en considération ce risque et surveiller sa consommation. (76)

### 3) Cas pratique : entretien avec des patients souffrant de DN

#### a) Méthode et questionnaire

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes proposés de mener un travail de terrain sur la patientèle d'une pharmacie de quartier de Marseille (Pharmacie du Lycée dans le 10<sup>ème</sup> arrondissement, dont le titulaire est le Dr Jean-Loïc SAILLARD).

Les principaux objectifs étaient de recueillir des données concernant la qualité de vie de patients souffrant de DN ainsi que de connaître leur tolérance au Lyrica<sup>®</sup> (prégabaline).

Une liste des patients sous Lyrica<sup>®</sup> et son générique a été dressée, sans distinction de dosage, de posologie, de traitements associés ou encore de caractéristiques propres au patient. Le seul critère retenu a été la dernière date de délivrance du traitement, qui devait être inférieure à 1 an. Les patients ont ensuite été contactés par téléphone et un entretien leur a été proposé.

Sur les 19 patients ayant pris du Lyrica<sup>®</sup> ou son générique au cours de l'année :

- 3 n'ont pas pu répondre en raison d'une maîtrise de la langue française insuffisante
- 3 n'ont pas répondu malgré de multiples tentatives et messages téléphoniques laissés
- 2 n'ont pas pu participer en raison de leur état de santé
- 2 ont refusé de participer au questionnaire.

Le questionnaire a donc pu être mené sur 9 patients, dont les résultats sont donnés dans les tableaux ci-après.



Concernant le questionnaire, il se divise en 3 parties :

- La première partie s'intéresse à la pathologie responsable des douleurs neuropathiques du patient, son origine, sa nature, et à l'éventuelle altération de la qualité de vie qu'il en découle ; le questionnaire DN4 a été inclus en début de questionnaire afin de valider le caractère neuropathique de la douleur
- La deuxième partie porte sur les traitements du patient et la tolérance qu'il en a
- La troisième partie vise à connaître les éventuels moyens non médicamenteux auxquels le patient a recours pour soulager sa douleur ou l'aider dans sa vie au quotidien.

En-dehors du questionnaire DN4 repris tel quel afin de pouvoir rapidement établir si un patient présente des douleurs de type neuropathique, le reste des questions ne découle d'aucune méthode d'évaluation ou questionnaire préexistant. Les questions ont été formulées afin de déterminer l'impact qu'avaient les douleurs et les traitements sur la vie des patients.

# Questionnaire : Douleurs neuropathiques et prise en charge

## Partie 1 : Historique et origine de la douleur

(77)

### **Questionnaire DN4** – *outil simple de dépistage d'une douleur neuropathique*

**Question 1 :** La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Question 2 :** La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes différents ?

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

	Oui	Non
8. Une hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Une hypoesthésie à la piquûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Question 4 :** La douleur est-elle provoquée par

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

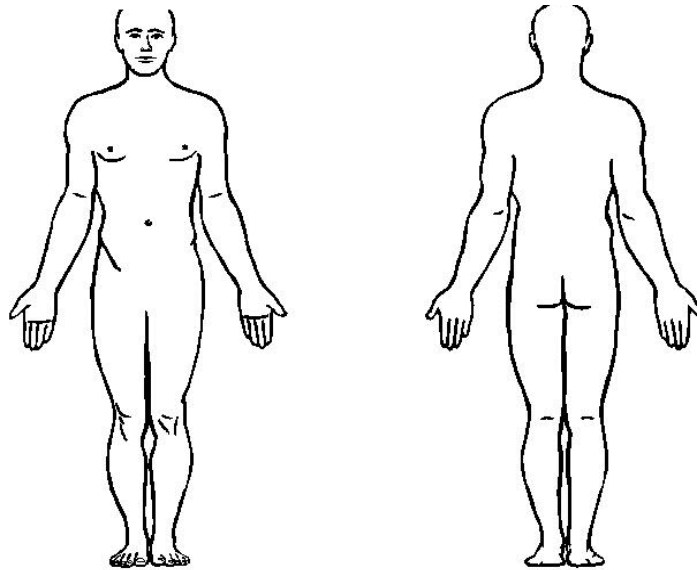
Score du patient : \_\_\_ / 10

Test positif (si score  $\geq$  4/10) :  Oui  Non

## Questions sur la nature de la douleur

1. Sur une échelle de 0 à 10, 0 correspondant à l'absence de douleur, et 10 correspondant à une douleur insupportable, à combien estimiez-vous la douleur avant le traitement ? .....

2. Sur les schémas ci-dessous, pourriez-vous pointer / hachurer / colorier le ou les emplacements où se situe(nt) la (ou les) douleur(s) ?



3. Connaissez-vous la différence entre douleur neuropathique et douleur nociceptive ?

Oui  Non

4. Si les zones douloureuses sont multiples, la douleur est-elle du même type pour chaque zone ?

Une seule zone douloureuse  Oui  Non

5. La (les) douleur(s) est (sont) – elle(s) « facilitée(s) » par une cause quelconque ? (stress, angoisse, tact, période de la journée, ...)  Oui  Non .....

6. Lorsque vous n'étiez pas traité, à quelle fréquence se manifestai(ent)-elle(s) ? .....

## **Questions sur l'origine de la douleur**

1. Connaissez-vous la (ou les) cause(s) de votre (ou vos) douleur(s) ?  Oui  Non

Si oui, précisez .....

2. Combien de temps et de consultations a-t-il fallu au(x) médecin(s) pour trouver la cause de votre (vos) douleur(s) ?

.....

3. Combien d'examens ont-ils été nécessaires de passer avant de trouver la cause de votre (vos) douleur(s) ?

.....

4. Avez-vous fréquenté des structures de prise en charge de la douleur chronique (ou « centres anti-douleur ») ?  Oui  Non

5. Avez-vous fait des recherches sur internet ?  Oui  Non

Si oui, sur quel genre de site (officiel, forums, doctissimo, ... ?) .....

.....

6. Faites-vous partie d'un groupe de malades / groupe de soutien ?  Oui  Non

## **Partie 2 : Traitement médicamenteux**

1. Quel(s) médicament(s) prenez-vous pour calmer la douleur ?

Médicament 1 :

Médicament 4 :

Médicament 2 :

Médicament 5 :

Médicament 3 :

Médicament 6 :

2. A quel(s) dosage(s) ?

Médicament 1 :

Médicament 4 :

Médicament 2 :

Médicament 5 :

Médicament 3 :

Médicament 6 :

3. A quelle(s) posologie(s) ?

Médicament 1 :

Médicament 4 :

Médicament 2 :

Médicament 5 :

Médicament 3 :

Médicament 6 :

	Molécule	Dose	Posologie
Médicament 1			
Médicament 2			
Médicament 3			
Médicament 4			
Médicament 5			
Médicament 6			

4. Sur une échelle de 0 à 10, à combien estimez-vous la douleur maintenant que vous êtes traité ?

.....

	Oui	Non
5. Les médicaments vous soulagent-ils efficacement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Les médicaments vous soulagent-ils durablement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ressentez-vous des effets indésirables ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, le(s)quel(s) ? .....		
8. Savez-vous ce qu'est le Lyrica / Laroxyl / ... ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Prenez-vous correctement votre traitement (bonne dose et bonne posologie) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Pensez-vous que votre traitement est nécessaire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Avez-vous besoin d'adapter votre traitement en fonction de la douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui, comment ? (en prenez-vous moins ou plus que la dose prescrite, ... ?) .....		
.....		
12. Ressentez-vous une dépendance à votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Votre traitement, en plus de calmer la douleur, a-t-il un effet « positif » ? (euphorisant, bien-être, calmant, ...)

.....

14. Utilisez-vous d'autres « médicaments » (allopathie, phytothérapie, compléments alimentaires, ...) pour calmer votre douleur ?

.....

.....

.....

### **Partie 3 : Traitement non médicamenteux**

1. En-dehors des médicaments que vous prenez, savez-vous qu'il existe d'autres méthodes pour traiter votre douleur ?  Oui  Non

2. Avez-vous recours à l'une d'entre elles ?  Oui  Non

Si oui, précisez .....

.....

.....

3. Le médecin vous a-t-il aiguillé vers un autre professionnel / centre, vous a-t-il conseillé un traitement non médicamenteux de lui-même (en plus du traitement prescrit) ?  Oui  Non

Si oui, précisez .....

4. Avez-vous vu des professionnels paramédicaux ? Ou autres ? (canalisation, lithothérapie, ...)

Oui  Non

Si oui, précisez .....

.....

.....

5. Utilisez-vous un dispositif médical pour alléger la douleur ? (cane, attelle, orthèse, roll-on pour le massage, poches de chaud / froid, ...)  Oui  Non

Si oui, précisez .....

.....

.....

**Questionnaire sur les douleurs neuropathiques : qualité de vie et prise en charge**  
**(Tableau 10)**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sexe	Homme	Femme	Homme
Age	45	46	59
Origine(s) de la douleur	Syndrome du canal carpien	Fibromyalgie, collagénose, tumeur au cervelet, polyarthrite rhumatoïde	Arthrite juvénile ayant entraîné des lésions nerveuses et 3 hernies discales
Score DN4	4 / 10	6 / 10	5 / 10
Caractéristiques de la douleur	Décharges électriques. Fourmillements, engourdissements picotements.	Brûlure, froid et décharges électriques. Engourdissements. Perte de sensibilité (retard de 3 secondes de la transmission de la douleur).	Décharges électriques. Fourmillements, engourdissements. Hypoesthésie au tact et à la piqûre.
Localisation	Poignet droit	Epaules Bassin, cuisses et jambes	Jambe gauche (perte de sensation entraînant des chutes) + terribles douleurs au dos (patient plié en 2).
Exacerbation	Mobilisation du poignet	Mauvais temps (vent et pluie)	Non
Traitement(s) médicamenteux	Prégabaline 25 mg le matin. Paracétamol 1000 mg 3x/j.	Prégabaline 150 mg matin et soir. Tramadol 100 mg matin et soir.	Prégabaline 100 mg et tramadol LP 150 mg 2x/j. Paracétamol 1000 mg 3x/j.
Intensité avant trt	6 - 7	10	8
Intensité après trt	6 - 7	6, mais pics à 10 toujours possibles	5
Fréquence avant trt	Avec la mobilisation	Permanente	Permanente
Fréquence après trt	Avec la mobilisation	Fréquente	Par récurrences
Efficacité du trt	Non	Bonne	Modérée
Action durable du trt	Non	Oui	Oui
Effets indésirables	Non	Non	Non
Adaptation du trt	Non	Ajout d'un comprimé de prégabaline en fonction des douleurs.	Prise de paracétamol en fonction des douleurs.
Dépendance au trt	Non	Non	Non
Autres « médicaments »	Non	Homéopathie (évite d'augmenter l'allopathie). Cannabis 3-4x/j, lors des pics de douleur.	Non
Méthodes non médicamenteuses	Rééducation par kinésithérapie.	Neurostimulation, peu probante (les décharges électriques rappellent la douleur).	Rééducation par kinésithérapie.
Utilisation d'un dispositif médical	Non	Non	Non (il faudrait une canne au patient en raison de risques de chute, mais il n'en veut pas).
Remarque	Arrêt de la prégabaline après 3 semaines en raison de son inefficacité.	Kinésithérapie et ostéopathie impossibles en raison de la polyarthrite. Conduite impossible. Ses douleurs l'empêchent de sortir.	Arrêt de la prégabaline 2 mois après son opération (fusion des vertèbres L2 → S1). Le patient reste sur tramadol + paracétamol.



	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Sexe	Femme	Homme	Homme
Age	41	59	56
Origine(s) de la douleur	Compression des nerfs au niveau des cervicales	Alcoolisme chronique et séances répétées de radiothérapie et chimiothérapie pour traiter des tumeurs à répétition. Arthrose	Accident de moto ayant provoqué de lourdes blessures aux bras et jambes : section du nerf axillaire et lésion du nerf radial.
Score DN4	4/10	5 / 10	4 / 10
Caractéristiques de la douleur	Décharges électriques avec fourmillements et picotements.	Décharges électriques avec engourdissements, perte de sensibilité entraînant un déséquilibre et un manque de confiance dans sa mobilité.	Décharges électriques avec engourdissement et hypoesthésie : perte de sensibilité à la jambe et au bras droits. Doigts et jambe « raides » (bois), douleur permanente à l'épaule droite.
Localisation	Cervicales	Jambes, pieds et mains	Jambes, bras et épaule droits.
Exacerbation	Stress	Pluie	Non
Traitement(s) médicamenteux	Prednisolone 20 mg 1-3 x/j. Izalgi® 1x/j. Prégabaline 25 mg 2x/j.	Lyrica 250 mg le soir (était à 350 mg avant). Tramadol 100 mg, 1-2x/j.	Tramadol 150 mg 0-2 x/j. Paracétamol 1000 mg 0-3x/j. Prégabaline 300 mg le soir.
Intensité avant trt	4 - 5	4 – 5 en temps normal + crises à 10/10	8 - 9
Intensité après trt	4 – 5 (pas de changement)	Variable (diminue les crises)	4
Fréquence avant trt	Permanente ± crises	Permanente + crises	Permanente
Fréquence après trt	Permanente ± crises (pas de changement).	Permanente, crises moins fréquentes.	Toute la journée, sauf le soir et une partie de la nuit (la douleur le réveille vers 3-4h du matin).
Efficacité du trt	Inefficace	Modérée	Efficace sur une courte durée
Action durable du trt	Non	Oui	Non
Effets indésirables	Nausées et somnolence altérant fortement la qualité de vie.	Somnolence et fatigue.	Augmentation de l'appétit + apathie (indifférence vis-à-vis de son entourage, handicapant).
Adaptation du trt	Non	Oui (tramadol 2 fois par jour si nécessaire)	Oui (tramadol et paracétamol)
Dépendance au trt	Non	Non	Non
Autres « médicaments »	Décontractant musculaire naturel : supprime les crises.	Non	Non
Méthodes non médicamenteuses	Massage avec roll-on + kinésithérapie.	Non (ne va pas chez le kinésithérapeute en raison de la peur du regard d'autrui).	Kinésithérapie (rééducation et massages depuis 3 ans), neurostimulation depuis peu.
Utilisation d'un dispositif médical	Collier cervical	Semelles orthopédiques	Canne pour les longs trajets
Remarques	Arrêt du trt après 2 semaines	-	-

	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Sexe	Homme	Femme	Femme
Age	69	54	37
Origine(s) de la douleur	Neuropathie diabétique	Fibromyalgie	Toxicomanie
Score DN4	4/10	4/10	5/10
Caractéristiques de la douleur	Décharges électriques avec engourdissement et picotements. Perte de sensibilité : jambes « cotonneuses » entraînant un déséquilibre avec possibles chutes.	Brûlures, décharges électriques avec fourmillements et picotements. Douleur lancinante.	Brûlures, décharges électriques, picotements, engourdissements. Douleur provoquée par le frottement.
Localisation	Pieds en premier lieu, puis jambes après quelques années.	Tout le corps	Jambes
Exacerbation	Fatigue	Stress	Stress
Traitement(s) médicamenteux	Prégabaline 25 mg matin et soir. Prégabaline 50 mg le midi.	Lyrica 100 mg 2x/j. Kétoprofène 100 mg, tramadol 100 mg, patchs de lidocaïne, duloxétine 60 mg, kétamine ... (patiente en échappement thérapeutique : chaque traitement ne fonctionne que quelques mois).	Lyrica 300 mg le soir. Tramadol 150 mg le matin. Paracétamol 1000 mg 3 x/j.
Intensité avant trt	2-3	10	10
Intensité après trt	0	8 - 9	6 - 7
Fréquence avant trt	Permanent	Permanente	Permanente
Fréquence après trt	Quelques récurrences dans la journée	Quasi-permanente	Récurrences dans la journée
Efficacité du trt	Oui	Très modeste	Bonne
Action durable du trt	Oui	Non	Oui
Effets indésirables	Non	Toxicité cutanée et neurologique	Oui (hallucinations semblables à la prise de champignons hallucinogènes)
Adaptation du trt	Non	Non	Non
Dépendance au trt	Non	Non	Oui
Autres médicaments	Non	Non	Non
Méthodes non médicamenteuses	Kinésithérapie : séances de neurostimulation, peu efficaces	Cure thermique : une fois par an, le plus efficace, notamment sur l'anxiété.	Non
Utilisation d'un dispositif médical	Canne pour les longs trajets (> 30 minutes de marche)	Neurostimulation : efficace, mais peu durable et peu pratique au travail.	Non

**Réponses des patients au questionnaire portant sur les douleurs neuropathiques (Tableau 11)**

## b) Résultats et discussion

En raison de la diversité des réponses recueillies (sur 9 patients, on note 8 étiologies différentes responsables de douleurs neuropathiques), les points abordés ont été résumés et simplifiés dans les tableaux ci-dessus en s'intéressant principalement à la qualité de vie du patient malgré sa maladie et à l'impact qu'a le traitement dessus.

Sur les 9 patients, 5 sont des hommes, 4 sont des femmes.

L'âge moyen est de 51,8 ans, l'âge médian est de 54 ans.

Chez tous les patients interrogés, le « diagnostic » de douleur neuropathique et de son étiologie ont été rapidement posés (< 3 mois) : aucun cas d'errance diagnostique n'a été relevé.

On portera cependant notre attention sur les patientes atteintes de fibromyalgie : s'il s'agit d'une maladie inflammatoire qui ne provoque pas de douleur neuropathique en temps normal, c'est pourtant le cas des patientes 2 et 8. Il est probable que l'inflammation causée par leur pathologie fasse pression sur un ou plusieurs nerfs et soit responsable de leurs douleurs.

Tous les patients interrogés souffrent de douleurs neuropathiques périphériques, ce qui entre dans le cadre de l'indication du Lyrica®.

Le traitement a été (ou est encore) efficace pour 7 patients. Son efficacité a diminué chez l'une des patientes fibromyalgiques au bout de 2 mois, bien qu'il s'agisse du traitement antalgique qui ait eu la meilleure efficacité pour elle.

5 patients prennent ce traitement de manière chronique (depuis plus de 6 mois).

Le Lyrica® est responsable d'effets indésirables chez 5 patients :

- Les nausées et vomissements qu'il provoquait chez une patiente a conduit à son arrêt
- Chez les autres patients, le bénéfice apporté sur la douleur étant nettement supérieur aux effets secondaires, le traitement est conservé.

L'introduction du Lyrica® a permis à 6 patients de retrouver le sommeil, qu'il leur était difficile d'atteindre depuis l'apparition de leurs douleurs.

On note chez 8 des patients une association avec des antalgiques de palier 2, notamment le tramadol. Bien que ce dernier ne soit recommandé qu'en deuxième ligne dans le traitement des douleurs neuropathiques, il est apparu au cours des entretiens qu'il constitue un bon traitement d'appoint de la douleur, là où le Lyrica® joue plus le rôle d'un traitement de fond.

Pour compléter cela, on relève le cas de la patiente 2 chez qui le tramadol ne suffit pas à traiter les crises, et qui complète son traitement par du cannabis.

Le cas de la patiente 9 est complexe car c'est une toxicomane en plein sevrage, dépressive, qui souhaiterait arrêter le Lyrica® (qui lui rappelle les champignons hallucinogènes) mais qui ne peut pas car c'est la seule molécule qui calme ses douleurs neuropathiques.

Concernant les traitements non médicamenteux, seule la neurostimulation est connue des patients, ainsi que la kinésithérapie pour ceux qui en ont besoin.

Malgré la grande diversité des profils, 2 grandes constantes ont pu être trouvées :

- Une grande frayeur des patients vis-à-vis de la dépendance à leur traitement : tous les patients interrogés tendaient à vouloir arrêter leur traitement, ou au moins à en diminuer la dose
- Le rôle de la psychologie de chaque patient sur laquelle le questionnaire ne s'est pas suffisamment arrêté, pourtant essentielle dans l'appréhension de la maladie.

Au cours des entretiens, nous avons pu noter que les patients étaient plutôt bien renseignés sur leur pathologie, le Lyrica® et ses effets secondaires, ainsi que sur les traitements antalgiques adjuvants. Il demeure néanmoins une lacune du point de vue non médicamenteux, que les médecins abordent peu avec leur patient. C'est un point qu'il faudrait essayer de développer avec eux au comptoir même si, au vu des entretiens, peu de patients semblent intéressés par cet aspect de leur traitement, souvent trop contraignant (temps consacré, déplacement, ...).

Si cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact du Lyrica® sur les patients et leur pathologie, elle n'est pas exempte de biais.

Tout d'abord, l'effectif évalué est faible : seules 9 personnes ont accepté un entretien sur les 15 patients potentiellement éligibles (nous n'avons pas réussi à joindre les 6 patients restants).

Ensuite, même si aucune sélection n'a été effectuée, l'étude n'a été effectuée que sur une officine de quartier, restreignant ainsi les critères socio-démographiques de l'échantillon. On peut également considérer cela comme une force dans la mesure où aucun biais supplémentaire n'a été introduit (les patients ont simplement été appelés un par un, sans aucun critère de sélection).

Il est à noter que, sur les 9 personnes interrogées, aucune n'a indiqué prendre du Lyrica® à usage récréatif (même si ce résultat est discutable pour l'une d'entre elles). Nous avons cependant connaissance du fait que c'était le cas d'un des 6 patients non interrogés.

J'ai de plus pu constater personnellement au cours des 9 mois de mon exercice dans l'officine au moins 5 personnes ayant falsifié une ordonnance afin de s'en voir délivrer.

Cette étude, bien que limitée en termes de résultats, a permis d'entrevoir l'impact que peuvent avoir les douleurs de type neuropathique ainsi que les traitements qui y sont associés sur un petit échantillon de patients.

Il en ressort que cet impact dépend du profil du patient et de la cause de la douleur, les pathologies les plus lourdes ayant un retentissement plus important sur le mode et la qualité de vie du patient. Le Lyrica® est un traitement généralement bien toléré, et même s'il n'est pas exempt d'effets indésirables, le soulagement qu'il peut apporter aux douleurs des patients justifie son utilisation dans ce cadre.

Il n'en demeure pas moins que c'est une substance actuellement fréquemment détournée et que le pharmacien doit rester vigilant lors de sa délivrance. Il s'agit d'un traitement qui s'instaure à de faibles dosages (en général à 50 mg 1 à 2 fois par jour) et qui ne s'augmente que progressivement, en cas d'inefficacité et en tenant compte de la cause de la douleur.

Il pourrait être intéressant de mener ce questionnaire dans d'autres officines afin d'écartier le biais d'échantillonnage dû au – relatif – faible brassage socio-démographique de l'étude et afin d'augmenter la taille totale de l'échantillon. Il faudrait toutefois revoir le questionnaire et l'améliorer en insistant davantage sur l'état psychique des patients.

Il serait également intéressant d'établir un dépliant à destination des patients visant à recenser les traitements non médicamenteux qu'ils peuvent adopter afin de soulager leurs symptômes, les médecins n'en ayant pas toujours la connaissance en fonction de leur spécialité.

Enfin, même si le Lyrica® occupe une place majeure dans les recommandations de prise en charge des douleurs neuropathiques, il convient d'aborder le sujet de l'effet placebo. N'étant pas possible à déceler au cours de cette étude de terrain, nous avons regardé ce qu'il en était dans la littérature. En ce sens, une méta-analyse de 84 études menées entre 1980 et 2013 portant sur l'efficacité de nouveaux traitements dans la prise en charge des DN a évoqué une augmentation de cet effet au cours des années dans ce cadre. Le même constat a pu être fait sur d'autres classes, comme les antipsychotiques et les antidépresseurs. (78)

Or, étant donné que l'efficacité des nouveaux traitements mis sur le marché stagne, cela conduit à une diminution globale de l'efficacité pharmacologique : l'amplitude de la réponse placebo est donc le principal facteur affectant les résultats d'un essai dans la douleur neuropathique.

Sur les 92 traitements testés contre placebo, 57 d'entre eux présentaient une efficacité supérieure au placebo. Si la hausse d'efficacité était de 27,3% supérieure à celle du placebo en 1996, elle ne représente plus que 8,9% d'antalgie supplémentaire en 2013 ...

La méta-analyse a pu mettre en évidence des facteurs augmentant l'effet placebo :

- L'échelle d'évaluation de la douleur utilisée : les études où une échelle numérique est utilisée ont un effet placebo supérieur
- Le type d'étude : l'effet est plus marqué dans le cas d'essais en groupe parallèle que dans les essais de type cross-over
- Le type et la durée de la douleur, l'âge, la taille du groupe contrôle jouent aussi un rôle.

Mais le facteur majeur ayant retenu l'attention des auteurs est géographique : l'effet placebo reste le même en Asie et en Europe mais semble n'augmenter qu'aux Etats-Unis.

Ceci pourrait être lié à la taille et la durée des essais cliniques réalisés sur les DN, qui y ont significativement augmenté depuis 23 ans (à la différence des autres pays), ce qui engendrerait des attentes plus importantes de la part des patients et des visites médicales plus fréquentes, d'où une augmentation des interactions avec le personnel soignant, et un effet placebo plus important.

La publicité, pour les médicaments comme pour les essais cliniques, pourrait également jouer un rôle, les Etats-Unis étant le seul de ces pays à y avoir recours.

Enfin, les centres dans lesquels ont lieu les essais cliniques auraient tendance à recruter des patients qui sont généralement en situation d'échec thérapeutique.

Cependant, tous ces facteurs ne sont que des pistes et les raisons précises pour lesquelles cette tendance est spécifique aux États-Unis sont encore inconnues.

De nouvelles analyses seront nécessaires afin de mieux mettre en évidence l'effet des nouveaux antalgiques développés. Les résultats en découlant pourraient être applicables sur tous les types de traitements, qu'ils soient pharmacologiques ou non, et permettraient d'exploiter l'effet placebo afin de soulager au mieux les patients. (78)

En conclusion, les douleurs neuropathiques constituent un sujet vaste et complexe du fait de leurs causes, très diverses, ainsi que de la perception de la douleur, propre à chaque individu.

Si l'arsenal thérapeutique qui est aujourd'hui à notre disposition permet de traiter et de soulager une grande frange des patients atteints, il n'en demeure pas moins que de nombreuses études restent à mener, au niveau fondamental afin de mieux comprendre les mécanismes en jeu, mais aussi au niveau appliqué dans la recherche de nouveaux traitements.

Enfin, les études de terrain sont tout aussi importantes, dans la mesure où elles permettent de valider ou non les traitements par la pratique à un niveau plus individuel. Elles sont alors indispensables à la découverte de nouveaux éléments qui pourront être à leur tour utilisés dans des études plus globales.

## Bibliographie

1. IASP Terminology - IASP [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
2. Lozeron P, Kubis N. Prise en charge de la douleur neuropathique. Rev Médecine Interne. juill 2015;36(7):480-6.
3. Définition | SFETD [Internet]. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/definition>
4. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient](https://www.has-sante.fr/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient)
5. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. PAIN. 15 juin 2008;136(3):380-7.
6. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. PAIN®. 1 avr 2014;155(4):654-62.
7. Algodystrophie [Internet]. Institut Français de Chirurgie de la Main. 2011 [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.institut-main.fr/algodystrophie/>
8. Les syndromes douloureux régionaux complexes (sdr) de type 1 et 2 [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.sos-douleur-domicile.org/publications/article/23/les-syndromes-douloureux-regionaux-complexes-\(sdr\)-de-type-1-et-2](https://www.sos-douleur-domicile.org/publications/article/23/les-syndromes-douloureux-regionaux-complexes-(sdr)-de-type-1-et-2)
9. Queneau P, Navez M-L, Peyron R, Laurent B. Introduction à la physiopathologie de la douleur. Applications aux douleurs viscérales. 2019;9.
10. Plaghki L, Mouraux A, Le Bars D. Physiologie de la douleur. EMC - Kinésithérapie – Médecine Phys – Réadapt. oct 2017;13(4):1-22.
11. Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. Therapies. 13 avr 2019;11.
12. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs Eval - Diagn - Trait. 1 févr 2010;11(1):3-21.
13. HauteCoEUR PP. dans la sclérose en plaques. :12.



14. Netgen. Douleurs zostériennes et post- zostériennes chez la personne âgée : analyse des évidences pour une prise en charge adaptée [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-347/Douleurs-zosteriennes-et-post-zosteriennes-chez-la-personne-agee-analyse-des-evidences-pour-une-prise-en-charge-adaptee>
15. NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE. /data/revues/12623636/00230004/335/ [Internet]. 17 févr 2008 [cité 9 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/79644>
16. - IASP [Internet]. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/NeuropathicPain>
17. Netgen. Neuropathies nutritionnelles et alcooliques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2436/22958>
18. Calvino B. La mémoire de la douleur : de la LTP à la douleur du membre fantôme. Douleurs Eval - Diagn - Trait. 1 avr 2017;18(2):63-70.
19. Netgen. Douleurs neuropathiques : quelques pistes pour une évaluation structurée et une prise en charge spécifique et globale [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-162/Douleurs-neuropathiques-quelques-pistes-pour-une-evaluation-structuree-et-une-prise-en-charge-specifique-et-globale>
20. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. Neurology. févr 1997;48(2):332-8.
21. Outils spécifiques | SFETD [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/outils-specifiques>
22. Adulte | SFETD [Internet]. [cité 16 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/adulte-0>
23. Poole HM, Murphy P, Nurmikko TJ. Development and Preliminary Validation of the NePIQoL: A Quality-of-Life Measure for Neuropathic Pain. J Pain Symptom Manage. 1 févr 2009;37(2):233-45.
24. Lésions des nerfs périphériques (neuropathie périphérique) - Société c [Internet]. www.cancer.ca. [cité 3 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/peripheral-nerve-damage-peripheral-neuropathy/?region=qc>
25. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. août 2016;157(8):1599-606.
26. Sellers LJ. Feeling No Pain [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.pharmexec.com/feeling-no-pain>

27. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* nov 2017;18(11):2483.
28. CYMBALTA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2620138/fr/cymbalta](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2620138/fr/cymbalta)
29. McDonnell CC. When GABA Goes From Fab One Day to Drab the Next: :20.
30. Giorgi M, Owen H. Mirtazapine in Veterinary Medicine a Pharmacological Rationale for its Application in Chronic Pain. *Am J Anim Vet Sci.* 1 janv 2012;7:42-7.
31. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 1 oct 2011;107(4):490-502.
32. Pavone F, Luvisetto S. Botulinum Neurotoxin for Pain Management: Insights from Animal Models. *Toxins.* déc 2010;2(12):2890-913.
33. Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins* [Internet]. 24 août 2017 [cité 21 nov 2019];9(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618193/>
34. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 1 mai 2016;15(6):555-65.
35. Suicidality associated with antiepileptic drugs: Implications for the treatment of neuropathic pain and fibromyalgia. *PAIN®.* 1 mars 2013;154(3):345-9.
36. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother.* 1 mars 2019;111:443-51.
37. Healthcare Times - Taking Opioids for Pain? Speak Up. Ask the Hard Questions. [Internet]. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <http://healthcaretimes.com/news/taking-opioids-for-pain-speak-up-ask-the-hard-questions>
38. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* mai 2020;176(5):325-52.
39. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113-e88.
40. Souza JB de, Carqueja CL, Baptista AF, Souza JB de, Carqueja CL, Baptista AF. Physical rehabilitation to treat neuropathic pain. *Rev Dor.* 2016;17:85-90.
41. Kuphal KE, Fibuch EE, Taylor BK. Extended Swimming Exercise Reduces Inflammatory and Peripheral Neuropathic Pain in Rodents. *J Pain.* 1 déc 2007;8(12):989-97.

42. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 4 avr 2014 [cité 23 févr 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983517/>
43. Sol J-C. CHAPITRE 2 DOULEURS : BASES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES. :27.
44. Akyuz G, Kenis O. Physical Therapy Modalities and Rehabilitation Techniques in the Management of Neuropathic Pain. *Am J Phys Med Rehabil*. mars 2014;93(3):253-9.
45. Papuč E, Rejdak K. The role of neurostimulation in the treatment of neuropathic pain. *Ann Agric Environ Med*. 30 déc 2013;20(1):14-7.
46. FIGURE 1. Neuromodulation devices for the treatment of neurologic... [Internet]. ResearchGate. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Neuromodulation-devices-for-the-treatment-of-neurologic-disorders-Schematic-summarizing\\_fig1\\_319423397](https://www.researchgate.net/figure/Neuromodulation-devices-for-the-treatment-of-neurologic-disorders-Schematic-summarizing_fig1_319423397)
47. Nègre I. Méthodes non médicamenteuses : compréhension actuelle des mécanismes d'action. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 1 juin 2013;14(3):111-8.
48. Galluzzi KE. Managing Neuropathic Pain. *J Am Osteopath Assoc*. 1 nov 2007;107(suppl\_6):ES39-48.
49. Onifer SM, Sozio RS, DiCarlo DM, Li Q, Donahue RR, Taylor BK, et al. Spinal Manipulative Therapy Reduces Peripheral Neuropathic Pain in the Rat. *Neuroreport*. 7 févr 2018;29(3):191-6.
50. Çelik SB, Can H, Sözmen MK, Şengezer T, Kaplan YC, Utlu G, et al. Evaluation of the neuropathic pain in the smokers. *Agri Agri Algoloji Derneginin Yayin Organidir J Turk Soc Algol*. juill 2017;29(3):122-6.
51. Richards JS, Kogos SC, Ness TJ, Oleson CV. Effects of Smoking on Neuropathic Pain in Two People With Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med*. 2005;28(4):330-2.
52. Peripheral neuropathy: 6 natural treatments [Internet]. *Medical News Today*. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326779.php>
53. Neuropathy and Diet: Understanding the Connection | Everyday Health [Internet]. *EverydayHealth.com*. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.everydayhealth.com/neuropathy/diet-understanding-connection/>
54. Natural Treatments for Peripheral Neuropathy [Internet]. *Healthline*. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/peripheral-neuropathy-natural-treatments>
55. Forouzanfar F, Hosseinzadeh H. Medicinal herbs in the treatment of neuropathic pain: a review. *Iran J Basic Med Sci*. avr 2018;21(4):347-58.
56. Song L, He L, Pei Q, Peng K, Wang N, Guo Z, et al. CT-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation for glossopharyngeal neuralgia: A retrospective clinical study of 117 cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 1 mars 2019;178:42-5.

57. Boling W, Song M, Shih W, Karlsson B. Gamma Knife Radiosurgery for Trigeminal Neuralgia: A Comparison of Dose Protocols. *Brain Sci* [Internet]. 10 juin 2019 [cité 26 nov 2019];9(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628154/>
58. Netgen. Progrès récents dans le diagnostic et le traitement du syndrome douloureux régional complexe [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-162/Progres-recents-dans-le-diagnostic-et-le-traitement-du-syndrome-douloureux-regional-complexe>
59. Elkins G, Jensen MP, Patterson DR. Hypnotherapy for the Management of Chronic Pain. *Int J Clin Exp Hypn*. juill 2007;55(3):275-87.
60. Oneal BJ, Patterson DR, Soltani M, Teeley A, Jensen MP. Virtual Reality Hypnosis In The Treatment Of Chronic Neuropathic Pain: A Case Report. *Int J Clin Exp Hypn*. oct 2008;56(4):451-62.
61. Hussain N, Said ASA. Mindfulness-Based Meditation Versus Progressive Relaxation Meditation: Impact on Chronic Pain in Older Female Patients With Diabetic Neuropathy. *J Evid-Based Integr Med* [Internet]. 23 sept 2019 [cité 20 nov 2019];24. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6757487/>
62. Acupuncture for Neuropathy: Benefits and Risks [Internet]. Healthline. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/acupuncture-for-neuropathy>
63. Ju ZY, Wang K, Cui HS, Yao Y, Liu SM, Zhou J, et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cité 20 nov 2019];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012057.pub2/full>
64. Estores I, Chen K, Jackson B, Lao L, Gorman PH. Auricular acupuncture for spinal cord injury related neuropathic pain: a pilot controlled clinical trial. *J Spinal Cord Med*. juill 2017;40(4):432-8.
65. Neuropathic Pain [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.childrens.com/specialties-services/conditions/neuropathic-pain>
66. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier M-C. Suivi thérapeutique pharmacologique de la prégabaline. *Therapies*. 1 janv 2010;65(1):47-50.
67. LYRICA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2771881/fr/lyrica](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2771881/fr/lyrica)
68. Jacquy J, Lossignol D, Sternon J. La prégabaline (Lyrica) et les douleurs neuropathiques périphériques. *Rev Médicale Brux*. oct 2006;27(5):445-50.
69. Schifano F. Misuse and Abuse of Pregabalin and Gabapentin: Cause for Concern? *CNS Drugs*. 1 juin 2014;28(6):491-6.

70. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur:  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=browseByLetter.page&productLetter=L&ai=0>
71. CEIP-A TOULOUSE - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/ceip-a-toulouse>
72. Risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance liés à l'utilisation de la prégabaline (Lyrica et génériques) - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-d-abus-de-mesusage-et-de-pharmacodependance-lies-a-l-utilisation-de-la-pregabaline-Lyrica-et-generiques-Point-d-Information>
73. Häkkinen M, Vuori E, Kalso E, Gergov M, Ojanperä I. Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology. *Forensic Sci Int.* 1 août 2014;241:1-6.
74. Addictovigilance : le point sur les gabapentinoïdes. - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/addictovigilance-le-point-sur-les-gabapentinoïdes>
75. Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, Giocanti A, Chevallier C, Daveluy A, et al. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau français d'addictovigilance. *Thérapies.* 1 sept 2017;72(4):491-501.
76. Vella P. DIRECTION DES MÉDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANESTHÉSIE, ANTALGIE, OPHTALMOLOGIE, STUPÉFIANTS, PSYCHOTROPES ET MÉDICAMENTS DES ADDICTIONS. 2019;28.
77. Bouhassira D. Le questionnaire DN4 : le nouvel outil d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 1 oct 2005;6(5):297-300.
78. Increasing placebo responses over time in U.S. clinical tria... : PAIN [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur:  
[https://journals.lww.com/pain/Citation/2015/12000/Increasing\\_placebo\\_responses\\_over\\_time\\_in\\_U\\_S\\_.27.aspx](https://journals.lww.com/pain/Citation/2015/12000/Increasing_placebo_responses_over_time_in_U_S_.27.aspx)

## Annexes

### **Questionnaire DN4** – *outil simple de dépistage d'une douleur neuropathique*

**Question 1 :** La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Question 2 :** La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes différents ?

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

	Oui	Non
8. Une hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Une hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Question 4 :** La douleur est-elle provoquée par

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

Score du patient : \_\_\_ / 10

Test positif (si score  $\geq$  4/10) :  Oui  Non

**Le questionnaire DN4, outil simple de dépistage d'une douleur neuropathique (Annexe 1)**

1. Please use the scale below to tell us how **intense** your pain is. Place an "X" through the number that best describes the intensity of your pain.

No pain	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>intense</b> pain sensation imaginable
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------------------------------------

2. Please use the scale below to tell us how **sharp** your pain feels. Words used to describe "sharp" feelings include "like a knife," "like a spike," "jabbing" or "like jolts."

Not sharp	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>sharp</b> sensation imaginable ("like a knife")
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------------------------------------------

3. Please use the scale below to tell us how **hot** your pain feels. Words used to describe very hot pain include "burning" and "on fire."

Not hot	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>hot</b> sensation imaginable ("on fire")
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	------------------------------------------------------

4. Please use the scale below to tell us how **dull** your pain feels. Words used to describe very dull pain include "like a dull toothache," "dull pain," "aching" and "like a bruise."

Not dull	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>dull</b> sensation imaginable
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------------------------

5. Please use the scale below to tell us how **cold** your pain feels. Words used to describe very cold pain include "like ice" and "freezing."

Not cold	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>cold</b> sensation imaginable ("freezing")
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------------------------------

6. Please use the scale below to tell us how **sensitive** your skin is to light touch or clothing. Words used to describe sensitive skin include "like sunburned skin" and "raw skin."

Not sensitive	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>sensitive</b> sensation imaginable ("raw skin")
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------------------------------------------

7. Please use the scale below to tell us how **itchy** your pain feels. Words used to describe itchy pain include "like poison oak" and "like a mosquito bite."

Not itchy	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>itchy</b> sensation imaginable ("like poison oak")
-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------------------------------------------------------

8. Which of the following best describes the **time** quality of your pain? Please check only one answer.

I feel a background pain all of the time and occasional flare-ups (break-through pain) some of the time.

Describe the background pain: \_\_\_\_\_

Describe the flare-up (break-through) pain: \_\_\_\_\_

I feel a single type of pain all the time. Describe this pain: \_\_\_\_\_

I feel a single type of pain only sometimes. Other times, I am pain free.

Describe this occasional pain: \_\_\_\_\_

9. Now that you have told us the different physical aspects of your pain, the different types of sensations, we want you to tell us overall how **unpleasant** your pain is to you. Words used to describe very unpleasant pain include "miserable" and "intolerable." Remember, pain can have a low intensity, but still feel extremely unpleasant, and some kinds of pain can have a high intensity but be very tolerable. With this scale, please tell us how **unpleasant** your pain feels.

Not unpleasant	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>unpleasant</b> sensation imaginable ("intolerable")
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------------------------------------------

10. Lastly, we want you to give us an estimate of the severity of your **deep** versus **surface** pain. We want you to rate each location of pain separately. We realize that it can be difficult to make these estimates, and most likely it will be a "best guess," but please give us your best estimate.

**HOW INTENSE IS YOUR DEEP PAIN?**

No deep pain	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>intense deep</b> pain sensation imaginable
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------------------------------------

**HOW INTENSE IS YOUR SURFACE PAIN?**

No surface pain	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	The most <b>intense surface</b> pain sensation imaginable
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------------------------------------

Le questionnaire NPS (Annexe 2)

## NPSI

### Neuropathic Pain Symptom Inventory

Q1/ Votre douleur est-elle comme une brûlure ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q2/ Votre douleur est-elle comme un étai ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q3/ est-elle comme une compression ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q4/ Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes :

En permanence/jour

Entre 8 et 12 heures/jour

Entre 4 et 7 heures/jour

Entre 1 et 3 heures/jour

Moins de 1heure/jour

Q5/ Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q6/ Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q7/ Au cours des dernières 24 heures, combien de crises douloureuses avez-vous présenté ?

Plus de 20

Entre 11 et 20

Entre 6 et 10

Entre 1 et 5

Pas de crise douloureuse

Q8/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q9/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q10/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q11/ Avez-vous des picotements ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q12/ Avez-vous des fourmillements ?

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

**Le questionnaire NPSI spécialisé dans la quantification des symptômes  
et sensible aux changements (Annexe 3)**



## **SERMENT DE GALIEN**

**Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.**